



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

7(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2011

**Потребление калия, инсульт
и сердечно-сосудистые заболевания**

**Активное амбулаторное ведение пациентов
с ХСН (трехлетнее наблюдение)**

**Метаболический синдром после
гистерэктомии**

**Затраты здравоохранения,
ассоциированные с курением**

**Антиагреганты при ишемической болезни сердца:
реальная практика**

**Стресс-эхокардиография в диагностике
жизнеспособного миокарда**

**Профилактика инсульта в практике
интерниста**

Представлен в Российском индексе научного цитирования
и в международной библиографической системе Index Copernicus

www.rpcardio.ru

Р
Ф
К

МУЛЬТАК® 400 мг
Дронедарон

Время ставить новые цели

Достоверно снижает относительный риск развития рецидива ФП и обеспечивает контроль ЧСС¹

Единственный ААП, который в клиническом исследовании доказал значительное снижение риска СС госпитализации и смерти на фоне стандартной терапии ФП²

В течение года наблюдения у 6 из 10 пациентов, принимавших МУЛЬТАК®, отсутствовали симптомные пароксизмы¹

Можно назначать в амбулаторных условиях³

1. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med. 2007 Sep 6;357(10):987-99.
2. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al; ATHENA Investigators. Ef fact of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Feb 12;360(7):668-78.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мультак®, Рег. Уд. № ЛП-000061

МУЛЬТАК® назначается по 1 таблетке (400 мг) 2 раза в сутки во время приёма пищи. Нагрузочная доза и титрация не требуются³

SANOFI 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
<http://www.sanofi-aventis.ru>

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с инструкцией по применению.
ru_rlf.11.02.01

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2011; т.7, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2011; v.7, N 3

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: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

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 включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования, и в международную библиографическую систему Index Copernicus

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 301а

Тел. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990

Ph. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2011

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2011



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: <http://www.rpcardio.ru>

Корректор Proofreader

Вознесенская О.А. Voznesenskaya O.A.

Перевод Translation

Казакотцева Т.А. Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С. Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта Website Manager

Краджян Д.А. Kradjyan D.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Масленникова Г.Я.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошцин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

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)

Подзолков В. И. (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)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Latfullin I. A. (Kazan)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Yerevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M.F. (Ljubljana, Slovenia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте журнала <http://www.rpcardio.ru> (раздел «Для авторов»)

Канон в кардиологии



- ✓ Антигипоксанты и антиоксиданты
- ✓ Антиагреганты
- ✓ Бета - адреноблокаторы
- ✓ Статины
- ✓ Дигидропиридиновые антагонисты кальция
- ✓ Ингибиторы АПФ
- ✓ Диуретики тиазидные
- ✓ Антикоагулянты

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение)**
А.П. Ребров, Н.А. Кошелева.....275
- Сравнительный анализ терапии артериальной гипертензии у мужчин и женщин по результатам исследования АККОРД (АКридилол в Комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и Ожирением или сахарным Диабетом 2 типа)**
С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, Ю.В. Лукина, Е.Н. Хосева от имени участников исследования.....288
- Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность?**
В.И. Подзолков, Т.И. Никитина, А.Е. Брагина, Н.М. Подзолкова294
- Сравнительная оценка гипотензивного действия периндоприла и лозартана калия у больных артериальной гипертензией и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий перед реваскуляризацией: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования**
О.А. Осипова, Н.Н. Курбаков, А.Г. Овсянников, М.А. Власенко.....300
- Затраты системы здравоохранения России, ассоциированные с курением**
А.В. Концевая, А.М. Калинина306
- Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином**
Н.Н. Илов, Р.Н. Шварц, Т.Н. Панова313
- Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика**
С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, А.М. Малышева, Ю.Н. Полянская, Т.Г. Хелия, Н.П. Кутишенко319
- ТОЧКА ЗРЕНИЯ**
- Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий**
В.А. Сулимов, А.С. Лишута323
- Возможности стресс-эхокардиографии в диагностике жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца**
Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов334
- Профилактика инсульта в практике интерниста**
Д.А. Напалков, А.В. Жиленко342
- АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**
- Оптимизация лечения больных стенокардией: фокус на верапамил СР**
И.М. Соколов347
- Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Место нифедипина в современной кардиологической практике**
А.А. Гарганеева.....356

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- Effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications in patients with chronic heart failure (three year follow-up)**
A.P. Rebrov, N.A. Kosheleva.....275
- Comparative analysis of arterial hypertension treatment in men and women based on the results of ACCORD study (ACRidilole in Combination therapy in patients with arterial hypertension and Obesity or type 2 Diabetes)**
S.A. Shalnova, S.Yu. Martsevich, A.D. Deev, Yu.V. Lukina, E.N. Hoseva on behalf of researchers288
- Polymetabolic disorders after hysterectomy: a chance or a rule?**
V.I. Podzolkov, T.I. Nikitina, A.E. Bragina, N.M. Podzolkova.....294
- Comparative evaluation of the antihypertensive effect of perindopril and losartan potassium in patients with arterial hypertension and stenotic coronary atherosclerosis before revascularization: an open randomized comparative study**
O.A. Osipova, N.N. Kurbakov, A.G. Ovsyannikov, M.A. Vlasenko300
- Costs of the health care in Russia associated with smoking**
A.V. Kontsevaya, A.M. Kalinina306
- Cognitive-mnestic functions in able-bodied aged patients with essential arterial hypertension in amlodipine treatment**
N.N. Ilov, R.N. Shvarts, T.N. Panova313
- Modern antiplatelet therapy of ischemic heart disease patients with high risk of thrombotic events: data from evidence-based medicine and real practice**
S.Yu. Martsevich, M.L. Ginzburg, A.M. Malysheva, Yu.N. Polyanskaya, T.G. Kheliya, N.P. Kutishenko319
- POINT OF VIEW**
- Prospects for the treatment of patients with atrial fibrillation**
V.A. Sulimov, A.S. Lishuta323
- Value of stress echocardiography in diagnosis of viable myocardium in patients with ischemic heart disease**
D.N. Perutskiy, T.I. Makeeva, S.L. Konstantinov334
- Stroke prevention in internist practice**
D.A. Napalkov, A.V. Zhilenko342
- CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**
- Treatment optimization in patients with stable angina pectoris: focus on verapamil SR**
I.M. Sokolov.....347
- Dihydropyridine calcium antagonists. Position of nifedipine in modern cardiology practice**
A.A. Garganeeva356

Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии Е.П. Трухачева, М.В. Ежов	365
--	-----

ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

Связь уровня привычного потребления калия с частотой инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ проспективных исследований. L. D'Elia, G. Barba, F.P. Cappuccio, P. Strazzullo.....	371
---	-----

АРХИВЫ

Степень снижения холестерина липопротеинов низкой плотности в зависимости от доз разных статинов; её влияние на риск острых эпизодов ишемической болезни сердца в зависимости от продолжительности лечения; риск ишемического и тромбозмболического мозгового инсульта Комментарий к статье Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326:1423-1427 Н.В. Перова	382
---	-----

Эффективность и переносимость лерканидипина у пожилых пациентов с легкой и умеренной гипертонией (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) M.A. Ninci, R. Magliocca, A. Malliani.....	387
--	-----

ФОРУМЫ

Новости последнего конгресса Американской коллегии кардиологии (Новый Орлеан, 2-5 апреля 2011 г.) С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Л.Ю. Дроздова	391
--	-----

ЮБИЛЕИ

К юбилею академика А.П. Голикова	394
---	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» Пресс-релиз 19.05.2011.....	396
Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011 Информационное письмо	399
Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием 14-15 сентября 2011 Информационное письмо	401
Подписка на журнал	403

Value of nicotinic acid in modern cardiology E.P. Trukhacheva, M.V. Ezhov	365
---	-----

FROM THE JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

Potassium Intake, Stroke, and Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies L. D'Elia, G. Barba, F. P. Cappuccio, P. Strazzullo.....	371
---	-----

ARCHIVES

Reduction degree of low-density lipoproteins cholesterol levels according to different doses of statins; its effect on the risk of ischemic heart disease acute episodes depending on treatment duration; and risk of ischemic and thromboembolic stroke Comment on the paper of Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326:1423-1427 N.V. Perova.....	382
---	-----

Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension in a Placebo-Controlled, Double-Blind Study M.A. Ninci, R. Magliocca, A. Malliani.....	387
--	-----

FORUMS

The news from recent congress of American College of Cardiology (New Orleans, April 2-5, 2011) S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, L.Y. Drozdova	391
---	-----

JUBILEE

To the jubilee of academician A.P. Golikov	394
---	-----

INFORMATION

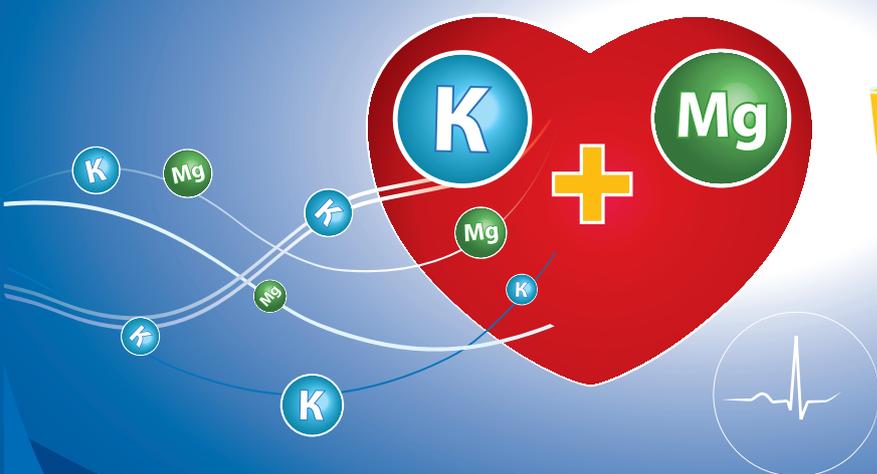
National Award in cardiology «Purple heart» Press-release 19.05.2011	396
Russian National Cardiology Congress, 11-13 October, 2011 Information letter	399
Caucasus Cardiology Congress with International Participation, 14-15 September, 2011 Information letter	401
Subscription to the journal.....	403

ПАНАНГИН

Питание для сердца!



ГЕДЕОН РИХТЕР



Регулярный приём **магния**
снижает риск инфаркта в **2** раза¹
Дополнительный приём **калия**
уменьшает риск инсульта на **40%**²

Панангин содержит и калий, и магний

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501

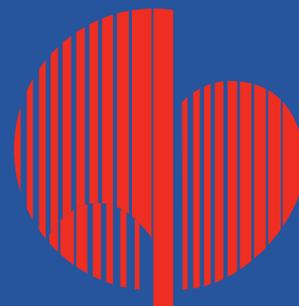
2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198-1204, Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235-240

телефон горячей линии 8 800 200 25 05
www.panangin.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Министерство здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации

Российский кардиологический
научно-производственный
комплекс Минздравсоцразвития РФ



ОРГКОМИТЕТ:

В г. Москве: Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития

Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а.

Телефоны для справок: (495)414-62-70,
тел. факс (495) 414 -62-14, (499) 149-08-51

Вся информация на сайте:
WWW.CARDIOWEB.RU

E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU

Тезисы принимаются до 25.10.2011 г.

«Неотложная кардиология – 2011»

Всероссийская конференция

23 – 24 ноября 2011 года
г. Москва



EFFECT OF THERAPEUTIC TRAINING AND ACTIVE OUTPATIENT MANAGEMENT ON CLINICAL STATE AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE (THREE YEAR FOLLOW-UP)

A.P. Rebrov, N.A. Kosheleva*

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications in patients with chronic heart failure (three year follow-up)

A.P. Rebrov, N.A. Kosheleva*

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To evaluate effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications (CVC) in patients with chronic heart failure (CHF) during three year follow-up.

Material and methods. A total of 211 patients with CHF experienced Q-wave myocardial infarction were enrolled in the study. At admission to the hospital all patients were randomized into two groups. Patients of the first group (group 1; n=106) were managed actively after discharge from the hospital, patients of the second group (group 2; n=105) - managed conventionally after discharge from the hospital. In the hospital patients of the both groups were therapeutically trained and treated according to contemporary guidelines. Patients were observed for three years.

Results. Over three year follow-up actively managed patients demonstrated significant ($p<0.05$) decrease in systolic and diastolic blood pressure, heart rate, blood serum levels of total cholesterol and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), augmentation of 6-minute walk-test distance, deceleration of heart remodeling and left ventricle ejection fraction reduction as compared to those who were conventionally managed. Kaplan-Meier curves revealed that risk of CHF decompensation ($p=0.001$), mortality ($p=0.04$), and total number of CVC ($p=0.04$) was significantly lower in the first group than this in the second one.

Conclusion. Therapeutic training and active outpatient management in patients with CHF improves patient compliance to pharmacotherapy, their clinical state and outcomes.

Key words: chronic heart failure, therapeutic training, outpatient follow-up, cardiovascular complications.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):275-287

Влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение)

А.П. Ребров, Н.А. Кошелева*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Цель. Оценить влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения на клиническое состояние и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение трех лет наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включены 211 больных ХСН, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q на ЭКГ. При поступлении в стационар все пациенты были рандомизированы в две группы: группа 1 (n=106 пациентов) – группа активного амбулаторного ведения; группа 2 (n=105 больных) – группа стандартного амбулаторного ведения. Все больные прошли терапевтическое обучение и получали терапию в соответствии с современными рекомендациями. Период амбулаторного (постгоспитального) наблюдения составил 3 года.

Результаты. В течение трех лет наблюдения в группе пациентов активного ведения отмечалось значимое ($p<0,05$) снижение систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровней общего холестерина, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы, замедление процессов ремоделирования сердца и снижения фракции выброса левого желудочка по сравнению с больными группы стандартного ведения. При построении кривых Каплана-Мейера установлено, что у пациентов группы активного ведения к третьему году наблюдения вероятность развития декомпенсации ХСН ($p=0,001$), летального исхода ($p=0,04$), общего числа ССО ($p=0,04$) значимо меньше, чем у пациентов при стандартном ведении.

Заключение. Обучение и активное трехлетнее амбулаторное ведение больных ХСН способствовало повышению приверженности пациентов медикаментозной терапии, улучшению клинического состояния больных и улучшению прогноза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, терапевтическое обучение, амбулаторное наблюдение, сердечно-сосудистые осложнения.

РФК 2011;7(3):275-287

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): kosheleva2009@yandex.ru

Chronic heart failure (CHF) epidemiologic studies recently completed in Western Europe and the USA demonstrated still high one-year mortality (about 30%) in this group of patients despite the implementation of effective drugs in clinical practice such as ACE inhibitors (ACEi) and β -blockers [1-3]. This may be due to low patients' compliance to the prescribed therapeutic regime, diet and life mode.

Programmes of CHF treatment including patients' and their relatives' training have become useful in improvement of quality of life in these patients [4]. This training is focused on informing patients and their relatives about the CHF symptoms, self-control skills, dietary advices, physical activity and

Эпидемиологические исследования последних лет, включавшие больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в Западной Европе и США, показали, что, несмотря на внедрение во врачебную практику эффективных лекарственных средств [ингибиторы АПФ (иАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ)], однолетняя смертность больных в этой популяции остается по-прежнему высокой, достигая 30% в год [1-3]. Среди возможных причин этого явления особая роль отводится низкой приверженности пациентов предписанному терапевтическому режиму и отсутствию строгого выполнения врачебных рекомендаций, касающихся диеты и образа жизни.

Authors' information:

Andrey P. Rebrov – Ph.D., MD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Natalia A. Kosheleva – Ph.D., MD, Assistant of the same chair

Сведения об авторах:

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Кошелева Наталья Анатольевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

pharmacotherapy regime [5]. Therefore, the preferred direction in CHF management is not so much the search for new treatment methods as adequate application of current high efficiency therapeutic facilities. At the present day there is no lack of programmes which confirm the efficacy of therapeutic training and active outpatient management. However, duration of most of them was less than a year [6-8]. More longterm observations are rather rare.

The aim of the study was to evaluate effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications (CVC) in patients with CHF due to ischemic heart disease (IHD) during three year follow-up.

Material and methods

A total of 211 patients with CHF experienced Q-wave myocardial infarction were enrolled in the open prospective randomized study which was performed at the base of cardiology department of Saratov region clinical hospital from 2007 up to 2010 years.

The inclusion criteria were as follows:

- CHF symptoms (functional class (FC) I-IV) manifested after Q-wave myocardial infarction,
- patient informed consent to the study.

The exclusion criteria were: unstable angina and myocardial infarction during the last three months before the study, serum creatinine > 177 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (2 mg / dl), aspartate- and alanine-aminotransferase more than twofold increase, exacerbation of chronic diseases, contraindications to ACEi prescription.

At hospital admission all of the patients were randomized in two groups by the method of random numbers: group of the active management (n=106) – group 1 and group of the conventional management (n=105) – group 2. Training of the first group patients included: group session in “School for CHF patients”, two 30-minute one-to-one lessons, outpatient follow-up by phone contacts with the following frequency: once a fortnight during the first month after discharge from the hospital and then – once a month. During phone contacts patient’s state was estimated and treatment recommendations were given. Pharmacotherapy was defined in accordance to National guidelines for CHF diagnostics and treatment. Training of the second group patients included group session in “School for CHF patients” and two 30-minute one-to-one lessons. After the hospital discharge these patients were recommended to keep on ACEi intake (as part of composite therapy) and to be under follow-up in a residential outpatient clinic.

The follow-up period was three years. During this period patients had four visits to doctor: the first initiating visit (start of the follow-up), the second intermediate visit (1 year later), the third intermediate visit (2 years later) and the fourth final one (3 years later).

Одним из эффективных методов улучшения качества лечения пациентов с ХСН стали «Программы лечения сердечной недостаточности», важнейшей задачей которых является обучение пациентов и их родственников [4]. Целью обучения является помощь пациентам и их родным в получении информации о заболевании, приобретении навыков самоконтроля, касающихся диетических рекомендаций, физической активности, строгого соблюдения режима медикаментозной терапии, наблюдения за симптомами ХСН и обращения за медицинской помощью в случае их усиления [5]. В связи с этим приоритетным научным направлением по проблеме ХСН является не столько поиск новых методов лечения, сколько использование в полном объеме современных подходов, адекватного применения уже существующих высокоэффективных терапевтических возможностей. В настоящее время имеется достаточное число программ, подтверждающих эффективность терапевтического обучения и активного амбулаторного наблюдения, большинство из них длительностью не более года [6-8]. Опыта более продолжительных наблюдений существенно меньше.

Цель исследования – оценка влияния терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения на клиническое состояние и развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ХСН, осложнившей течение ишемической болезни сердца в течение трех лет наблюдения.

Материал и методы

В открытое проспективное рандомизированное исследование, проводимое на базе кардиологического отделения Саратовской областной клинической больницы с 2007 по 2010 гг., были включены 211 больных с постинфарктным кардиосклерозом с симптомами ХСН.

Критерии включения:

- наличие симптомов ХСН (I–IV функционального класса, ФК), развившихся после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q на ЭКГ;
- информированное согласие пациента.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда в течение последних 3-х месяцев перед исследованием, креатинин сыворотки более 177 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (2 мг/дл), повышение уровня аспарагиновой и аланиновой трансаминаз более 2 норм, хронические заболевания в фазе обострения, противопоказания к назначению иАПФ.

При поступлении в стационар все пациенты методом случайных чисел были рандомизированы в две группы: группа 1 (n=106) – группа активного ведения; группа 2 (n=105) – группа стандартного ведения. Пациенты первой группы проходили обучение, включающее групповое занятие в «Школе больных ХСН», два

The following evaluations and measurements were performed in all patients during the visits: functional heart reserve (6-minute walk-test [9]); CHF FC by NYHA; morpho-functional heart characteristics; blood serum levels of supersensitive C-reactive protein (SsCRP) and N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP); lipid blood profile; creatinine serum levels with glomerular filtration rate (GFR) calculation by MDRD [10]; blood pressure (BP) and heart rate (HR).

The following end points were recorded during the follow-up: CHF exacerbation which demanded hospitalization; unstable angina or myocardial infarction occurrence; lethal outcome; the total amount of CVC. End points were analyzed on the base of information received from the patients and their relatives, discharge epicrisises, autopsy conclusions.

Echocardiography with routine indices estimation [11] was performed with Acuson 128 XP/10. SsCRP was detected with Diasys company (Germany) test kits. NT-proBNP level was detected by enzymoimmunoassay with Biomedica company (Slovakia) test kits.

Statistical analysis was performed with Statistica 8.0 software package. Distribution parameters were analyzed by Kolmogorov-Smirnov test. Data are presented in $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation) for parametric distribution and in $Me [10\%; 90\%]$ (median [10th and 90th percentiles]) for nonparametric one. For independent (unconjugated) samples comparison Student's t-test and Mann-Whitney U-test were used. To evaluate effects of different patient management tactics on CVC rate Kaplan-Meier survival curves were plotted, distinctions significance was estimated by Log-rank test. Distinctions were considered as significant at $p < 0.05$.

Results

Patients of the both groups were matched by the sex, age, amount of smokers, number of experienced myocardial infarctions, CHF duration and FC, 6-minute walk-test distance, FC of stable angina pectoris, prevalence of arterial hypertension (HT) and diabetes mellitus, body mass index (BMI), systolic and diastolic BP levels (SBP and DBP), HR, number of angina episodes and nitroglycerin taking need per week, left ventricle ejection fraction (LV EF), cholesterol and NT-proBNP levels (Table 1).

A total of 106 patients (100%) of the first group were examined one year later, 100 patients (94.3%) – two years later and 78 (73.6%) – three years later. As for the second group: 103 patients (98.1%) were examined one year later, 87 (82.6%) – two years later and 60 (57.1%) – three years later. The contact with the other patients was lost.

Taking into account significant prognostic value of CHF patients' compliance to prescribed treatment mode we analyzed the frequency of prescription and intake of the main groups of drugs within three year follow-up.

индивидуальных занятия по 30 минут, амбулаторное наблюдение посредством телефонных контактов со следующей регулярностью: первый мес после выписки из стационара – 1 раз/2 нед, далее – 1 раз/мес. При телефонном контакте оценивались состояние больного, проводимая терапия, давались рекомендации по лечению. Медикаментозная терапия всем больным назначалась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН.

Пациенты второй группы проходили обучение, включающее групповое занятие в «Школе больных ХСН» и два индивидуальных занятия по 30 мин. После выписки из кардиологического отделения этим больным было рекомендовано в составе комплексной терапии продолжить прием иАПФ и наблюдение в условиях поликлиники по месту жительства.

Период наблюдения составил 3 г., в течение которых были проведены 4 визита: визит 1 – иницирующий (начало наблюдения); визит 2 – промежуточный (1 год); визит 3 – промежуточный (2 года); визит 4 – заключительный (3 года).

Во время визитов всем больным проводилась оценка функционального резерва (тест с 6-минутной ходьбой [9]) с определением ФК ХСН (по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца в модификации Общества специалистов по сердечной недостаточности 2002 г) и морфофункциональных параметров сердца, уровней высокочувствительного С-реактивного белка (ВЧСРБ) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), исследование липидного спектра крови, креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD [10], а также измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

За время наблюдения фиксировались следующие конечные точки: ухудшение течения ХСН, потребовавшее госпитализации; развитие нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда; летальный исход; общее количество сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Анализ конечных точек проводился на основании данных, полученных от больных и их родственников, выписок из историй болезни, из патологоанатомических заключений и справок о смерти.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на комплексе Acuson 128 XP/10 с определением стандартных показателей [11]. Высокочувствительный С-реактивный белок определяли с помощью реактивов фирмы Diasys (Германия). Уровень NT-proBNP определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Biomedica (Словакия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При па-

Table 1. Initial clinical characteristics of CHF patients in the groups of active and conventional management

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных ХСН в группах активного и стандартного ведения

Index Показатель	Group 1 Группа 1 (n=106)	Group 2 Группа 2 (n=105)
Gender (men) Пол (мужчины), n (%)	90 (85)	93 (88)
Age, years Возраст, годы	56.0 [47; 66]	56.0 [45; 68]
Smoking Курение, n (%)	55 (52)	56 (53)
Number of experienced MI per patient Количество перенесенных ИМ у одного больного	1.0 [1.0; 2.0]	1.0 [1.0; 2.0]
CHF duration, years Длительность ХСН, годы	3.0 [0.5; 8]	3.0 [0.5; 9.0]
Stable angina pectoris, FC Стабильная стенокардия, ФК	3 [3; 4]	3 [3; 4]
HT АГ, n (%)	94 (87)	91 (87)
HT duration, years Длительность АГ, годы	8.0 [1; 26]	7.0 [1; 24]
Diabetes mellitus Сахарный диабет, n (%)	24 (23)	21 (20)
BMI, kg/m ² ИМТ, кг/м ²	29.1±4.7	29.6±6.1
SBP, mm Hg САД, мм рт.ст.	120 [110; 150]	120 [110; 150]
DBP, mm Hg ДАД, мм рт.ст.	80 [70; 90]	80 [70; 90]
HR bt/min ЧСС, уд/мин	70 [60; 88]	72 [60; 90]
6-min walk-test distance, m Дистанция 6-мин теста, м	300 [100; 500]	300 [100; 500]
NYHA FC / ФК NYHA, n (%)		
I	15 (14.2)	13 (12.4)
II	25 (23.5)	27 (25.7)
III	44 (41.5)	45 (42.8)
IV	22 (20.8)	20 (19)
LV EF ФВ ЛЖ, %	40.4±7.5	39.8±7.4
TCS, mmol/l ОХС, ммоль/л	5.6±1.4	5.5±1.3
NT-proBNP, pg/ml пг/мл	110 [90; 380]	110 [90; 400]
SsCRP, g/l ВчСРБ, г/л	1.4 [0.7; 8.8]	1.4 [0.7; 9.1]
Data are presented as n (%), M±SD or Me [10%; 90%] Данные представлены в виде n (%), M±SD или Me [10%; 90%]		
MI—myocardial infarction, HT—arterial hypertension, BMI—body mass index, SBP—systolic BP, DBP—diastolic BP, HR—heart rate, FC—functional class, LV EF—left ventricle ejection fraction, TCS—total cholesterol, SsCRP—supersensitive C-reactive protein		
ИМ—инфаркт миокарда, АГ—артериальная гипертония, ИМТ—индекс массы тела, САД—систолическое АД, ДАД—диастолическое АД, ЧСС—частота сердечных сокращений, ФК—функциональный класс, ФВ ЛЖ—фракция выброса левого желудочка, ОХС—общий холестерин, ВчСРБ—высокочувствительный С-реактивный белок		

раметрическом характере распределения данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее \pm среднее квадратическое отклонение), при непараметрическом распределении переменные представлены в виде Me [10%; 90%] (медиана [10-й и 90-й процентиля]). Для сравнения двух несвязанных групп использовали t -критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. Для определения влияния различных способов ведения больных на развитие ССО были построены кривые времени наступления неблагоприятных событий (Каплана-Мейера) с анализом достоверности различий по помощи теста Log-rank. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, числу курильщиков, количеству перенесенных инфарктов миокарда, длительности проявлений и ФК ХСН, дистанции 6-мин теста, ФК стабильной стенокардии, встречаемости артериальной гипертензии, количеству больных сахарным диабетом, индексу массы тела (ИМТ), уровням систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), ЧСС, числу эпизодов стенокардии и еженедельной потребности в нитроглицерине, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уровню холестерина и NT-proBNP (табл. 1).

В группе 1 динамическое обследование осуществлено у 106 (100%) больных через год, у 100 (94,3%) пациентов через два года, у 78 (73,6%) обследуемых через три года. Во второй группе обследование проведено у 103 (98,1%) больных через год, у 87 (82,6%) пациентов через два года, у 60 (57,1%) больных через три года. Контакт с остальными обследуемыми был утерян.

Учитывая важное прогностическое значение приверженности пациентов ХСН назначенному терапевтическому режиму, проанализирована частота назначения и приема основных групп лекарственных препаратов в течение трех лет наблюдения.

Частота назначения и приема препаратов основных лекарственных классов больными ХСН в группах активного и стандартного ведения при наблюдении представлена в табл. 2.

Пациентам обеих групп назначали иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) в 100% случаев. В первой группе исходно БАБ принимали 102 (96,2%) больных; антагонисты альдостерона — 85 (80,1%); диуретики (фуросемид, торасемид, гидрохлортиазид) — 27 (25,4%); статины — 102 (96,2%) пациента. Во второй группе исходно БАБ принимали 100 (95,2%) пациента; антагонисты альдостерона — 84 (80%) больных; мочегонные — 26 (24,7%) обследуемых и статины — 100 (95,2%) наблюдаемых. Исходно БАБ не применялись у 6 больных из-за брадикардии и у 3 пациентов из-за артериальной гипотензии. Статины в стационаре не получали трое больных

The table 2 demonstrates frequency of drugs prescription and intake in the groups of active and conventional managements during follow-up.

Patients of the both groups were prescribed ACEi or angiotensin-II receptor antagonists (ARA) in 100% of cases. Initially in the first group 102 (96.2%) patients received β -blockers, 85 (80.1%) – aldosterone antagonists, 27 (25.4%) – diuretics (furosemide, torasemide, hydrochlorothiazide) and 102 (96.2%) patients - statins. In the second group there were 100 (95.2%) patients who received β -blockers, 84 (80%) – aldosterone antagonists, 26 (24.7%) – diuretics and 100 (95.2%) – statins. Six patients were not prescribed β -blockers because of bradycardia and three ones – because of arterial hypotension. Three patients did not receive statins in the hospital because of allergic reaction (urticaria) and five ones had hepatic function impairment which limited statins use.

Within three year follow-up more than 90% of patients in the first group permanently received ACEi/ARA and β -blockers. Aldosterone antagonists were used by 70% of patients. Share of patients in the first group who received diuretics had increased from 25% up to 29% to the third year of the follow-up. Despite treatment training and monthly control only 65% of patients received statins within the first two years and 61.5% - within the third year of the follow-up.

Patients of the first group received the following ACEi: lisinopril – 70%, perindopril – 10%, enalapril – 10%, monopril – 5%; ARA (candesartan, valsartan) – 5% of cases. At the same time they received the following β -blockers: bisoprolol – 50%, carvedilol – 30%, metoprolol – 20% of cases. The average dose of verospiron was 50 mg/day. Patients of the first group also received diuretics: furosemide – 50%, torasemide – 30%, hydrochlorothiazide – 20% of cases. A number of torasemide treated patients had increased up to 60% by the third year of the follow-up. Among statins simvastatin and atorvastatin were prescribed in 40% and 60% of patients, respectively.

Decrease in the main neurohormonal modulators and statins intake was observed in patients of the second group. By the third year of the follow-up ACEi/ARA were received only by 32 (53.3%) patients, β -blockers – by 35 (58.3%),

из-за аллергической реакции по типу крапивницы на эти препараты и 5 пациентов имели нарушение функции печени, ограничивающее их применение.

В течение трех лет в группе 1 иАПФ/АРА II и БАБ постоянно принимали более 90% больных. В этой группе не менее 70% пациентов в своем лечении использовали антагонисты альдостерона. Удельный вес больных первой группы, принимающих диуретики, увеличился с 25% до 29% только к третьему году наблюдения. Несмотря на терапевтическое обучение и ежемесячный контроль, статины принимали только 65% пациентов в первые два года и 61,5% больных в течение третьего года наблюдения.

В течение наблюдения пациенты группы 1 принимали следующие иАПФ: лизиноприл – 70%, периндоприл – 10%, эналаприл – 10%, моноприл – 5%; АРА II (кандесартан, валсартан) – 5%. За это же время больные принимали следующие БАБ: бисопролол – 50%; карведилол – 30%; метопролол – 20%. Средняя доза верошпилона составила 50 мг/сут. Из диуретиков обследуемые получали фуросемид – 50%; торасемид – 30%; гидрохлортиазид – 20%. К третьему году наблюдения увеличилось число пациентов, принимающих торасемид до 60%. Из статинов пациенты принимали симвастатин в 60% случаев, аторвастатин в 40%.

В группе 2 отмечено снижение частоты приема основных нейро-гормональных модуляторов и статинов. Ингибиторы АПФ/АРА II к третьему году наблюдения принимали 32 (53,3%) пациента, БАБ – 35 (58,3%) больных, антагонисты альдостерона – 37 (47,4%) пациентов, статины – 21 (35%) больных. Диуретики на протяжении трех лет наблюдения принимали около 30% пациентов.

За время наблюдения пациенты группы 2 принимали следующие ингибиторы АПФ/АРА II: эналаприл – 55%, периндоприл – 20%, лизиноприл – 15%, моноприл – 10%. Обследуемые пациенты принимали следующие бета-блокаторы: бисопролол – 40%, акридиллол – 25%, метопролол – 25%, атенолол – 10%. Средняя доза верошпилона составила 50 мг/сут. Из мочегонных препаратов обследуемые группы стандартного ведения получали фуросемид – 70%, диурвер

Table 2. Frequency of drugs prescription and taking by CHF patients in the groups of active and conventional management

Таблица 2. Частота назначения и приема препаратов больными ХСН в группах активного и стандартного ведения

Drugs group Группа препаратов	Group 1 / Группа 1				Group 2 / Группа 2			
	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года
ACEi/ARA / иАПФ/АРА II, n (%)	106 (100)	101 (95.2)	92 (92)	72 (92.3)	105 (100)	78 (75.7)	60 (68.9)	32 (53.3)
β -blockers / БАБ, n (%)	102 (96.2)	102 (96.2)	92 (92)	72 (92.3)	105 (100)	78 (75.7)	60 (68.9)	32 (53.3)
Aldosterone antagonists антагонисты альдостерона, n (%)	85 (80.1)	78 (73.5)	72 (72)	56 (71.7)	84 (80)	72 (67.9)	61 (61)	37 (47.4)
Diuretics / диуретики, n (%)	27 (25.4)	25 (25.4)	26 (26)	23 (29.4)	26 (24.7)	30 (29.1)	25 (28.7)	18 (30)
Statins / статины, n (%)	102 (96.2)	69 (65)	65 (65)	48 (61.5)	100 (95.2)	49 (47.5)	41 (47.1)	21 (35)

aldosterone antagonists – by 37 (47.4%) and statins – by 21 (35.0%) patients. About 30% of the patients received diuretics within three year follow-up.

Patients of the second group received the following ACEi: enalapril – 55%, perindopril – 20%, lisinopril – 15%, monopril – 10% and β -blockers: bisoprolol – 40%, carvedilol – 25%, metoprolol – 25%, atenolol – 10%. The average verospiron dose was 50 mg/day. Patients of the conventionally managing group received the following diuretics: furosemide – 70%, torasemide – 10%, hydrochlorothiazide – 20%. As for statins, simvastatin and atorvastatin were taken by 65% and 35% of patients, respectively.

Changes of 6-minute walk-test distance. Initially distances of 6-minute walk-test were comparable in the both groups: Me [10%;90%]=300 [100;500] m (Fig.1).

Both groups demonstrated augmentation of the distance by the end of the follow-up as compared to baseline. Group 1 showed significantly higher augmentation of the distance than group 2 ($p<0.05$) after 1, 2 and 3 years of the follow-up.

Changes of CHF FC. Table 1 presents initial distribution of patients in accordance with CHF FC. Among patients of the first group FC I was in 15 (14.2%) patients, FC II – in 25 (23.5%), FC III – in 44 (41.5%), FC IV – in 22 (20.8%) patients. Among the second group FC I was in 13 (12.4%) patients, FC II – in 27 (25.7%), FC III – in 45 (42.8%), FC IV – in 20 (19%) patients. In other words, 62.3% pa-

– 10%, гипотиазид – 20%. Статины были также представлены группой симвастатина (65%) и аторвастатина (35%).

Динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы. Исходно дистанции, преодолеваемые пациентами в ходе теста 6-минутной ходьбы, были сопоставимы в обеих группах: Me[10%;90%]=300[100;500] м (рис. 1).

В обеих группах к концу периода наблюдения произошло увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы по сравнению с исходным уровнем. В группе 1 прирост дистанции в ходе теста 6-минутной ходьбы был значимо выше, чем в группе 2, через 1, 2 и 3 года наблюдения ($p<0,05$).

Динамика ФК ХСН. Исходное распределение пациентов исследуемых групп по ФК ХСН приведено в табл. 1. В первой группе I ФК был у 15 (14,2%) больных; II ФК – у 25 (23,5%); III ФК – у 44 (41,5%); IV ФК – у 22 (20,8%) больных. Во второй группе I ФК был у 13 (12,4%) больных; II ФК – у 27 (25,7%); III ФК – у 45 (42,8%); IV ФК – у 20 (19%) пациентов. Т.е. в первой группе 62,3% и во второй группе 61,8% обследуемых в начале исследования имели прогностически более неблагоприятный III–IV ФК ХСН. К третьему году наблюдения распределение больных по ФК ХСН изменилось. В первой группе I ФК был у 19 (24,3%) больных; II ФК – у 22 (28,2%); III ФК – у 23 (29,4%); IV ФК – у 14 (17,9%) больных. Во второй группе I ФК был у 5 (8,3%) больных; II ФК – у 10 (16,6%); III ФК – у 27 (45%); IV ФК – у 19 (31,6%) пациентов. Таким образом, к третьему году наблюдения в группе активного ведения доля больных, имеющих III–IV ФК ХСН, снизилась до 47,3%. В группе стандартного ведения тенденция обратная - до 76,6% увеличилась доля пациентов с прогностически неблагоприятными ФК ХСН.

Изменения ЭхоКГ показателей. Динамика ЭхоКГ показателей у больных ХСН групп активного и стандартного ведения представлена в табл. 3. Пациенты обеих групп в начале исследования были сопоставимы по основным ЭхоКГ показателям. У них имелись умеренная дилатация полостей предсердий и желудочков, снижение ФВ ЛЖ до 40%, эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), сопровождающаяся увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), наличие 1-2 степени легочной гипертензии.

В первой группе за время наблюдения изменения размеров предсердий и желудочков, ФВ ЛЖ, а также ИММ ЛЖ были статистически незначимыми ($p>0,05$). При этом через 3 года наблюдения отмечено снижение ($p<0,05$) уровня САД в легочной артерии (СДЛА).

У пациентов второй группы через 3 года отмечено значимое ($p<0,05$) увеличение линейных и объемных размеров камер сердца, толщины задней стенки ЛЖ, ИММ ЛЖ, СДЛА, а также значимое сни-

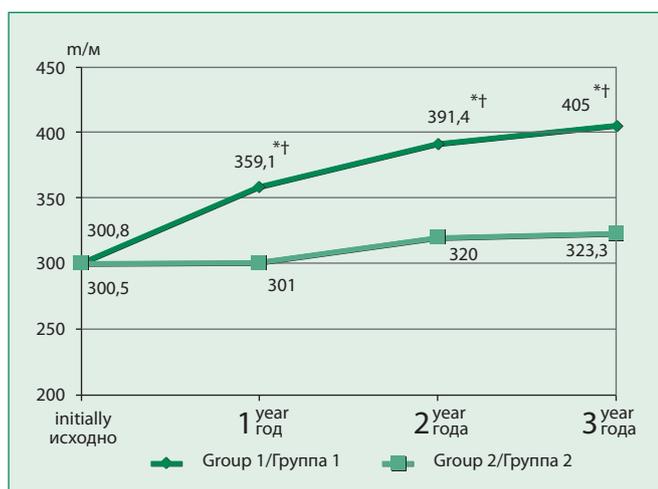


Figure 1. Dynamics of 6-minute walk-test distance in CHF patients in the groups of active and conventional management

Рис. 1. Динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы у больных ХСН в группах активного и стандартного ведения

* - $p<0.05$ between the groups 1 and 2 / по сравнению с противоположной группой;

† - $p<0.05$ compared with the baseline values / по сравнению с исходными значениями

tients of the first group and 61.8% patients of the second group had severe FC III-IV at the beginning of the study. CHF FC distribution had changed by the third year of the follow-up. In the first group: FC I was in 19 (24.3%) patients, FC II – in 22 (28.2%), FC III – in 23 (29.4%), FC IV – in 14 (17.9%) patients. In the second group FC I was in 5 (8.3%) patients, FC II – in 10 (16.6%), FC III – in 27 (45%), FC IV – in 19 (31.6%) patients. Consequently, a number of patients with FC III-IV in the group of active management decreased to 47.3% by the third year of the follow-up. Group of conventional management had reverse trend: share of patients with prognostic unfavorable CHF FC had increased up to 76.6%.

Changes of echocardiographic parameters. Changes of echocardiographic parameters in the groups of active and conventional management are presented in Table 3. Initially patients of the both groups were comparable by the main echocardiographic indices. They had moderate atrium and ventricle dilatation, LV EF reduction to 40%, eccentric hypertrophy of LV myocardium with increase of LV myocardium mass index (LV MMI), pulmonary hypertension of I-II degree.

Atrium and ventricle dimensions, LV EF and LV MMI had changed statistically not significant ($p>0.05$) in the first group. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) decreased after 3 years of the follow-up ($p<0.05$).

жение ФВ ЛЖ ($p<0,05$) как по сравнению с исходными параметрами, так и с аналогичными показателями группы 1.

Динамика NT-proBNP. Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по уровню NT-proBNP (рис. 2). В группе 1 в процессе наблюдения отмечается незначимое снижение NT-proBNP со 110 пг/мл до 80 пг/мл ($p>0,05$). У пациентов группы 2 при динамическом наблюдении отмечено существенное увеличение NT-proBNP ($p<0,05$), превышающее этот показатель у больных группы 1.

Изменения лабораторных показателей. Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по основным лабораторным показателям и СКФ (табл. 4).

В первой группе отмечалось недостоверное снижение уровня общего холестерина (ОХС) до 4,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) до 4,01 ммоль/л.

В группе 2 имелась обратная тенденция к увеличению ОХС и ХС ЛНП ($p>0,05$). Через 3 года наблюдения данные показатели у пациентов второй группы были значимо выше ($p<0,05$), чем у пациентов группы 1.

Таким образом, более адекватная терапия статинами у пациентов группы активного ведения привела к снижению ОХС и ХС ЛНП.

Table 3. Changes of echocardiographic indices in CHF patients in the groups of active and conventional management
Таблица 3. Динамика ЭхоКГ показателей у больных ХСН в группах активного и стандартного ведения

Index Показатели	Group 1 / Группа 1				Group 2 / Группа 2			
	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года
LV SV, ml / УО ЛЖ, мл	77.6±17	80.4±15.3	80.3±16.3	80.6±16.1	78.8±17.4	81.5±19	85.1±16.2	87±17*†
LA ESD, cm / КСР ЛП, см	4.36±0.44	4.41±0.38	4.41±0.34	4.41±0.35	4.40±0.4	4.56±0.38*†	4.78±0.62*†	4.84±0.64*†
LV ESD, cm / КСР ЛЖ, см	4.9±0.89	5.08±0.9	5.16±0.84	5.25±0.81	5.04±0.89	5.27±0.91	5.53±0.84*†	5.71±0.8*†
LV EDD, cm / КДР ЛЖ, см	6.2±0.79	6.3±0.88	6.36±0.9	6.44±0.77	6.23±0.91	6.51±0.84	6.74±0.83*†	6.9±0.82*†
LV ESV, ml / КСО ЛЖ, мл	118±51	125±58.3	132±51.1	134±50.8	120±50.4	135±59	157±59*†	170±50*†
LV EDV, ml / КДО ЛЖ, мл	201±58	209±63.2	216±60.1	218±61.8	202±60.4	219±64	243±66*†	258±65*†
LV EF/ФВ ЛЖ, %	40.4±7.5	40±7.4	38.7±7.3	38.1±6.9	39.8±7.4	38.6±7.5	35.6±7.2*†	35.1±6.4*†
IVS thickness, mm Толщина МЖП, мм	1.07±0.26	1.09±0.24	1.03±0.26	1.04±0.27	1.08±0.3	1.09±0.32	1.09±0.24	1.07±0.28
LV PW thickness, mm Толщина ЗС ЛЖ, мм	1.09±0.2	1.07±0.21	1.03±0.18	1.02±0.17	1.08±0.23	1.14±0.22	1.28±0.16*†	1.29±0.16*†
LV MMI, g/m ² / ИММ ЛЖ, г/м ²	153±47.7	156±48.4	157±48	156±40.8	154±47.4	172±41.9	186±40.6*†	194±48.7*†
RA ESD, cm / КСР ПП, см	4.05±0.52	4.2±0.44	4.18±0.5	4.16±0.55	4.07±0.54	4.47±0.4*†	4.63±0.63*†	4.66±0.52*†
RV ESD, cm / КСР ПЖ, см	2.9±0.55	2.99±0.22	2.95±0.21	2.96±0.29	2.8±0.4	3.21±0.31*†	3.3±0.27*†	3.35±0.33*†
RV wall thickness, mm Толщина стенки ПЖ, мм	0.59±0.08	0.58±0.05	0.57±0.04	0.57±0.03	0.59±0.07	0.6±0.08	0.61±0.07*†	0.6±0.04*†
PASP, mm Hg СДЛА, мм рт. ст.	49.8±11	45±9.3	45.2±8.8	45.3±8.1†	49.7±11.2	49.9±9.5*†	54.1±11.2*†	57.4±11.3*†

Data are presented as M±SD; *- $p<0.05$ between the groups 1 and 2; †- $p<0.05$ as compared to the initial values

Данные представлены в виде M±SD; *- $p<0,05$ между группами 1 и 2; †- $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями

SV–stroke volume, ESD–end systolic dimension, EDD–end diastolic dimension, ESV–end systolic volume, EDV–end diastolic volume, IVS–interventricular septum, PW–posterior wall, MMI–myocardium mass index, LV–left ventricle, LA–left atrium, RA–right atrium, RV–right ventricle, PASP–pulmonary artery systolic pressure

УО–ударный объем, КСР–конечный систолический размер, КДР–конечный диастолический размер, КСО–конечный систолический объем, КДО–конечный диастолический объем, МЖП–межжелудочковая перегородка, ЗС–задняя стенка, ИММ–индекс массы миокарда, ЛЖ–левый желудочек, ЛП–левое предсердие, ПП–правое предсердие, ПЖ–правый желудочек, СДЛА–систолическое давление в легочной артерии

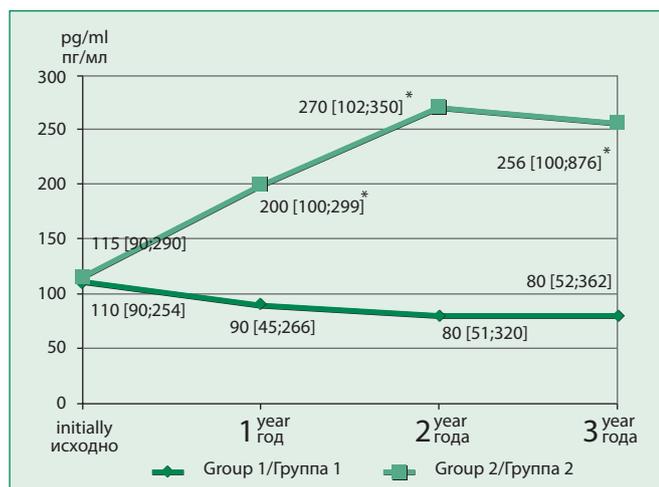


Figure 2. Changes of NT- proBNP in CHF patients in the groups of active and conventional management
Рис. 2. Динамика NT-проBNP у больных ХСН в группах активного и стандартного ведения

Data are presented as Me [10%; 90%]/ Данные представлены в виде Me [10%; 90%];

* – $p < 0.05$ between the groups 1 and 2 / по сравнению с противоположной группой

Patients of the second group showed significant ($p < 0.05$) increase in heart chambers linear and volumetric dimensions, LV posterior wall thickness, LV MMI, PASP and significant decrease in LV EF ($p < 0.05$) as compared to both baseline parameters and to these indices of the first group.

По уровню холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов, гемоглобина, мочевой кислоты, креатинина и СКФ значимых различий не выявлено.

В течение наблюдения у пациентов обеих групп отмечено увеличение ВчСРБ ($p > 0,05$). Динамика ВчСРБ у больных обеих группах на протяжении трех лет сопоставима ($p > 0,05$). Однако верхняя граница изменения признака у пациентов группы 2 была больше, чем у больных группы активного наблюдения.

Динамика АД и ЧСС. В течение трех лет наблюдения в группе 1 отмечалось снижение САД и ДАД, не достигшее статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 5). В группе 2 имела обратная тенденция, к третьему году САД и ДАД повысились по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$). Указанные тенденции изменения уровня АД способствовали тому, что к третьему году наблюдения САД и ДАД у пациентов группы 1 были значимо ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов группы 2.

За все время наблюдения у пациентов группы 1 установлено значимое ($p < 0,05$) снижение ЧСС как по сравнению с исходными данными, так и с ЧСС у больных группы 2. Динамики ЧСС у пациентов группы 2 не выявлено.

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений. В группе активного ведения ССО в первый год развились у 25 (24%) пациентов; во второй год – у 34 (34%); в третий – у 39 (50%) больных (табл. 6). Из

Table 4. Laboratory indices dynamics in CHF patients in the groups of active and conventional management

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей у больных ХСН в группах активного и стандартного ведения

Index Показатели	Group 1 / Группа 1				Group 2 / Группа 2			
	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года
TCS, mmol/l ОХС, ммоль/л	5.35±1.32	5.3±1.3	4.71±0.6	4.7±0.61	5.4±1.4	5.51±1.12	5.63±1.3*	5.62±0.9*
LDL CS, mmol/l ХС ЛНП, ммоль/л	4.25±0.81	4.2±0.78	4.15±0.78	4.01±0.82	4.3±0.8	4.3±0.81	4.35±0.9	4.35±0.88*
HDL CS, mmol/l ХС ЛВП, ммоль/л	1.14±0.48	0.94±0.4	0.9±0.4	0.94±0.14	1.15±0.61	0.9±0.62	0.85±0.62	0.9±0.17
TG, mmol/l ТГ, ммоль/л	1.41±0.68	1.41±0.65	1.48±0.7	1.48±0.68	1.41±0.68	1.48±0.71	1.51±0.88	1.59±0.88
Hemoglobin, g/l Гемоглобин, г/л	145±18	145±14.9	145±17	140±17.9	144±14.1	141±15.8	140±16	138±16.2
Uric acid, μmol/l Мочевая кислота, мкмоль/л	264±90	314±92	320±89	329±92.6	270±95.4	321±93.6	331±93.1	335±100.6
Creatinine, μmol/l Креатинин, мкмоль/л	98±16	95±15.6	99±16.5	99±16.6	100±17.6	100±17.7	101±18.3	101±17.6
GFR, ml/min/m ² СКФ, мл/мин/м ²	85.4±18.8	84.4± 20	82.4±19.9	81.6±20.9	85.6±19.8	82.6±17.3	79.1±14.9	77.6±13
SsCRP, g/l ВчСРБ, г/л	1.4 [0.7; 8.3]	2.3 [0.9; 12.4]	3.0 [0.5; 12.3]	3.0 [0.6; 12]	1.5 [0.7; 10.4]	2.1 [0.9; 17.2]	3.2 [1; 30]	3.2 [1; 30]

Data are presented as M±SD and Me [10%; 90%]; * – $p < 0.05$ between the groups 1 and 2

Данные представлены в виде M±SD и Me [10%; 90%]; * – $p < 0,05$ между группами 1 и 2

LDL CS–low density lipoproteins cholesterol, HDL CS–high-density lipoproteins cholesterol, TG–triglycerides, GFR–glomerular filtration rate

ХС ЛНП–холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП–холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ–триглицериды, СКФ–скорость клубочковой фильтрации

Changes of NT-proBNP. Initially patients of the both groups were comparable by NT-proBNP level (Fig.2). Not significant ($p>0.05$) reduction in NT-proBNP level from 110 pg/ml to 80 pg/ml during the follow-up was revealed in the first group. The patients of the second group showed significant increase in NT-proBNP level ($p<0.05$) that exceeded this in the first group.

Changes of laboratory indices. Initially patients of the both groups were comparable by the main laboratory indices and GFR (Table 4).

The first group showed insignificant decrease in total cholesterol (TCS) level to 4.7 mmol/l and cholesterol of low density lipoproteins (LDL CS) to 4.01 mmol/l.

The second group demonstrated the reverse tendency: TCS and LDL CS levels increased ($p>0.05$). These indices were significantly higher in patients of the second group ($p<0.05$) than these in patients of the first one 3 years later.

Therefore, more adequate treatment with statins in the group of active management contributed to reduction in TCS and LDL CS levels.

Levels of high-density lipoproteins cholesterol (HDL CS), triglycerides, hemoglobin, uric acid, creatinine as well as GFR did not distinguish significantly in the groups during follow-up.

Level of SsCRP increased in the both groups within the follow-up ($p>0.05$). Variations of SsCRP levels in the both groups were comparable over the period of three years ($p>0.05$). However, upper boundary of index variation was higher in the second group patients as compared to patients of active management group.

Dynamics of BP and HR. For three years of the follow-up the first group patients had insignificant SBP and DBP decrease ($p>0.05$) (Table 5). Patients of the second group showed the reverse trend: SBP and DBP increased by the third year of the follow-up as compared to the baseline

общего числа ССО практически у половины больных за время наблюдения имела декомпенсация ХСН. Ухудшение течения ХСН в первый год было у 15 (14%) больных; во второй – у 19 (19%); в третий – у 20 (25%) пациентов. Повторный инфаркт миокарда в первый год развился у 3 (3%); во второй – у 7 (7%); в третий – у 9 (12%) пациентов. Летальный исход наступил в первый год у 7 (7%); во второй – у 8 (8%); в третий – у 10 (13%) больных.

В первой группе больных за время наблюдения отмечена тенденция к увеличению числа ССО. Так, через 3 года наблюдения каждый второй пациент имел ухудшение сердечной деятельности, каждый четвертый пациент был госпитализирован по поводу декомпенсации ХСН, у каждого восьмого больного развился повторный инфаркт миокарда или был летальный исход.

В группе 2 ССО в первый год развились у 53 (51%) пациентов; во второй год – у 56 (64%) больных; в третий год – у 60 (100%) обследуемых (табл. 6).

У большинства больных отмечена декомпенсация ХСН. Ухудшение течения ХСН в первый год было у 33 (32%) пациентов; во второй – у 33 (38%); в третий – у 34 (57%) больных. Повторный инфаркт миокарда в первый год развился у 9 (9%) пациентов; во второй – у 11 (13%); в третий – у 11 (18%) больных. Летальный исход наступил в первый год у 11 (11%) пациентов; во второй – у 12 (14%); в третий – у 15 (25%) больных.

В группе 2 динамика ССО была более тревожная, чем в группе 1: у половины больных в первый и второй годы и у каждого пациента в течение третьего года наблюдения отмечены ССО. К окончанию наблюдения каждый второй пациент был госпитализирован по поводу декомпенсации ХСН, у каждого пятого больного развился повторный инфаркт миокарда, каждый четвертый пациент умер.

Table 5. BP and HR dynamics in CHF patients in the groups of active and conventional management
Таблица 5. Динамика показателей АД и ЧСС у больных ХСН в группах активного и стандартного ведения

Index Показатели	Group 1 / Группа 1				Group 2 / Группа 2			
	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года	Initially Исходно	1-st year 1 год	2-d year 2 года	3-d year 3 года
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	127 [100; 159]	125 [105; 148]	125 [105; 140]	120 [100; 140]*	127 [100; 159]	125 [105; 148]	125 [105; 140]	120 [100; 140]*
	126 [100; 160]	139 [100; 150]	139 [100; 152]	146 [112; 170]	126 [100; 160]	139 [100; 150]	139 [100; 152]	146 [112; 170]
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	75 [60; 100]	75 [60; 90]	75 [60; 95]	70 [60; 90]*	75 [60; 100]	75 [60; 90]	75 [60; 95]	70 [60; 90]*
	75 [60; 100]	77 [70; 100]	75 [70; 100]	85 [70; 100]	75 [60; 100]	77 [70; 100]	75 [70; 100]	85 [70; 100]
HR / ЧСС	71 [60; 80]	64 [58; 76]*†	64 [51; 76]†	64 [51; 72]*†	71 [60; 80]	64 [58; 76]*†	64 [51; 76]†	64 [51; 72]*†
	72 [60; 80]	70 [60; 92]	67 [58; 75]	70 [60; 80]	72 [60; 80]	70 [60; 92]	67 [58; 75]	70 [60; 80]

Data are presented as Me [10%; 90%]; *— $p<0.05$ between the groups 1 and 2; †— $p<0.05$ as compared to the initial values

Данные представлены в виде Me [10%; 90%]; *— $p<0,05$ по сравнению с противоположной группой; †— $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями

data ($p>0.05$). Thanks to these tendencies SBP and DBP levels in patients of the first group were significantly lower ($p<0.05$) than these in patients the second group by the third year of the follow-up.

Over the whole follow-up period the first group patients showed significant ($p<0.05$) decrease in HR as compared to both initial data and HR in the second group patients. The second group patients did not have any dynamics in HR over the follow-up.

The frequency of cardiovascular complications occurrence. In the group of active management CVC manifested in 25 (24%) patients during the first year of the follow-up, in 34 (34%) – during the second one and in 39 (50%) patients during the third year (Table 6). CHF exacerbation accounted for about a half of the total number of CVC. 15 (14%) patients had CHF exacerbation during the first year, 19 (19%) – during the second one and 20 (25%) patients – during the third year of the follow-up. Myocardial re-infarction occurred in 3 (3%) patients during the first year, in 7 (7%) – during the second year and in 9 (12%) – during the third year of the follow-up. 7 (7%) patients died during the first year, 8 (8%) – during the second year and 10 (13%) patients – during the third year of the follow-up.

A tendency to increase in CVC number was observed in the first group over the follow-up period. After three years of the follow-up every second patient had CHF exacerbation, every fourth was admitted to hospital because of this reason, every eighth experienced myocardial re-infarction or died.

In the second group 53 (51%) patients had CVC during the first year of the follow-up, 56 (64%) – during the second one and 60 (100%) – during the third year (Table 6).

Majority of patients experienced CHF exacerbation over the follow-up period. CHF exacerbation occurred in 33 (32%) patients during the first year, in 33 (38%) – during the second year and in 34 (57%) – during the third year of the follow-up. 9 (9%) patients had myocardial re-infarction during the first year, 11 (13%) – during the second year and 11 (18%) – during the third year. 11 (11%) patients died during the first year, 12 (14%) – during the second year and 15 (25%) – during the third year of the follow-up.

Для определения влияния различных способов ведения больных на развитие ССО были построены кривые времени наступления неблагоприятных событий (Каплана-Мейера) с анализом достоверности различий по помощи теста Log-rank. Установлено, что вероятность развития ССО у пациентов при активном ведении к третьему году наблюдения значимо ($p=0,04$) меньше, чем у пациентов при стандартном ведении (рис. 3). Вероятность развития декомпенсации ХСН у пациентов при активном ведении в течение 3 лет значимо ($p=0,001$) меньше, чем у больных при стандартном ведении (рис. 4). Вероятность развития повторного инфаркта миокарда у больных обеих групп существенно не различается ($p=0,21$) (рис. 5). Напротив, вероятность развития летального исхода у больных при активном ведении к третьему году наблюдения значимо меньше ($p=0,04$), чем у больных при стандартном ведении (рис. 6).

Обсуждение

Согласно данным российского исследования ЭПОХА-О-ХСН, больных, обратившихся в медицинские учреждения с диагнозом ХСН, лечат по самому высокому стандарту: в 87% случаев назначаются иАПФ и в 57% – бета-блокаторы [12]. Однако исследование ЭПОХА-ХСН, проведенное в репрезентативной выборке, показало, что эта картина обманчива и в амбулаторных условиях больные перестают принимать рекомендованную терапию. Так, частота приема иАПФ падает до 37%, бета-блокаторов – до 15% [13].

Проведенное нами исследование было направлено на оценку эффективности активного контроля за состоянием пациентов с ХСН по сравнению со стандартной практикой ведения таких пациентов. При стандартной практике на амбулаторном этапе ингибиторы АПФ/АРА II, БАБ, антагонисты альдостерона принимал только каждый второй пациент и каждый третий больной получал статины, что совпадает с данными исследования ЭПОХА-ХСН [13]. Данные этого исследования опубликованы в 2006 г., наблюдение пациентов в нашей работе проводилось с 2007 по 2010 гг., то есть в последние годы частота приема лекарственных препаратов основных групп существенно не из-

Table 6. CVC occurrence in CHF patients in the groups of active and conventional management
Таблица 6. Частота развития ССО у больных ХСН в группах активного и стандартного ведения

P Index Показатели	Group 1 / Группа 1			Group 2 / Группа 2		
	1-st year / 1 год	2-d year / 2 года	3-d year / 3 года	1-st year / 1 год	2-d year / 2 года	3-d year / 3 года
Total number of CVC / Общее число ССО, n (%)	25 (24)	34 (34)	39 (50)	53 (51)	56 (64)	60 (100)
CHF exacerbation / Ухудшение ХСН, n (%)	15 (14)	19 (19)	20 (25)	33 (32)	33 (38)	34 (57)
Myocardial re-infarction / Повторный ИМ, n (%)	3 (3)	7 (7)	9 (12)	9 (9)	11 (13)	11 (18)
Lethal outcome / Летальный исход, n (%)	7 (7)	8 (8)	10 (13)	11 (11)	12 (14)	15 (25)

The second group showed more worrisome tendency of CVC rate in comparison with the first group: a half of the patients developed CVC during the first and the second years of the follow-up and each patient – during the third year. By the end of the study every other patient was admitted to hospital due to CHF exacerbation, every fifth patient developed myocardial re-infarction and every fourth patient died.

To evaluate effect of different tactics of patients management on CVC rate we plotted curves of adverse events occurrence depending on time (Kaplan-Meier) with estimation of distinctions significance by Log-rank test. It was found out that risk of CVC by the third year of the follow-up was significantly lower ($p=0.04$) in actively managed patients than this in conventionally managed ones (Fig.3). Over three years a risk of CHF exacerbation was significantly lower ($p=0.001$) in actively managed patients than this in conventionally managed patients (Fig.4). A risk of myocardial re-infarction didn't distinguish significantly in the both groups ($p=0.21$) (Fig.5). In contrast, a risk of lethal outcome by the third year of the follow-up was significantly lower in the group of active management ($p=0.04$) than this in the group of conventional management (Fig.6).

Discussion

Russian EPOKHA-O-CHF (Epidemiology Study of Patients in European Part of Russia – Medical Consultation – CHF) study showed that patients with CHF receive treatment recommendation in accordance to update guidelines: ACEi are prescribed in 87% of the cases and β -blockers – in 57% [12]. However EPOKHA-CHF study demonstrated other facts – being discharged from a hospital patients give up prescribed treatment. Thus, incidence of ACEi use declines to 37% and β -blockers – to 15% [13].

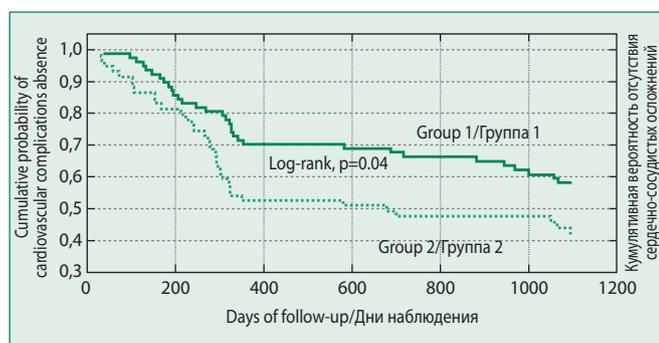


Figure 3. Kaplan-Meier curves of cumulative probability of CVC absence in the groups of active and conventional management

Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности отсутствия ССО в группах активного и стандартного ведения

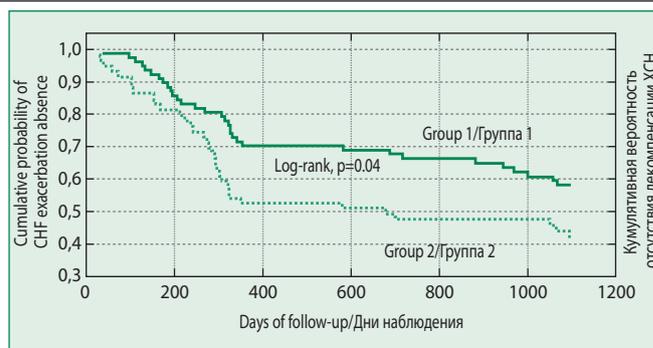


Figure 4. Kaplan-Meier curves of cumulative probabilities of CHF exacerbation absence in the groups of active and conventional management

Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности отсутствия декомпенсации ХСН в группах активного и стандартного ведения

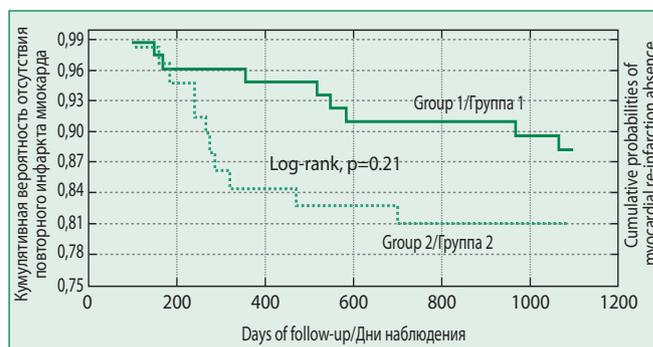


Figure 5. Kaplan-Meier curves of cumulative probabilities of myocardial re-infarction absence in the groups of active and conventional management (Log-rank, $p=0.21$)

Рис. 5. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности отсутствия повторного инфаркта миокарда в группах активного и стандартного ведения (Log-rank, $p=0,21$)

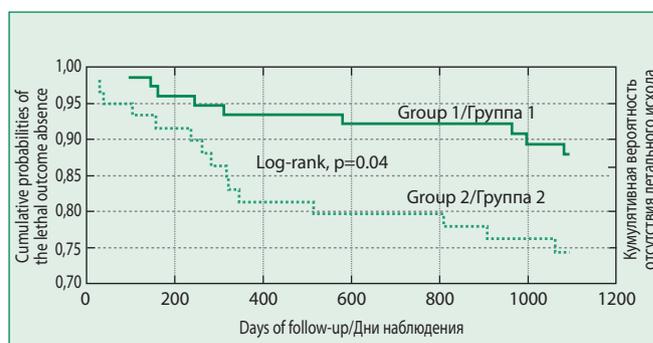


Figure 6. Kaplan-Meier curves of cumulative probabilities of the lethal outcome absence in the groups of active and conventional management

Рис. 6. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности отсутствия летального исхода в группах активного и стандартного ведения

Our study was aimed to evaluate an efficacy of active control of patients with CHF in comparison with conventional practice of these patients management. When managed conventionally only every other outpatient received ACEi/ARA, β -blockers and aldosterone antagonists and every third patient took statins. This data corresponds to EPOKHA-CHF study results [13] which were published in 2006. Our study was carried out from 2007 to 2010: it means that recent incidence of basic drugs taking has not changed significantly. Besides, unrecommended medicines were prescribed (atenolol), doses of ACEi/ARA and β -blockers were lower in the second group than these in the first one, while frequency of furosemide prescription was higher in the second group.

Active outpatient control facilitated to higher compliance to basic neurohormonal modulators taking in maximally tolerable doses. However statin taking rate in IHD patients with CHF didn't exceed 65% even in active management.

Actively managed patients with high compliance to ACEi therapy demonstrated heart remodeling slow-up and pulmonary artery BP reduction within three year follow-up. At the same time CHF patients of the second group, who received inadequate therapy, showed heart remodeling progression, LV EF decrease, and pulmonary artery BP raise.

Besides, active control of CHF patient's treatment prevented increase in neurohormonal mediators activity, while insufficient doses of the main drugs resulted in raise of neurohormonal activity that is unfavorable prognostic factor.

By the third year of the follow-up actively controlled patients with high compliance to ACEi, β -blockers and aldosterone antagonists taking had two times less cases of CHF exacerbation, lethal outcomes and total number of CVC than conventionally managed patients. At the same time a risk of myocardial re-infarction was similar in the both groups.

Patients of the both groups had similar training course but different outpatient management. Conventionally managed patients gave the following reasons of low therapy compliance: absence of cardiologist in residential outpatient clinic; not prescribing all essential medicines by a doctor in outpatient clinic; patient's underestimation of their state severity; loss of the knowledge received during the training.

Conclusion

The training program and active outpatient management during three years in patients with CHF improved patient compliance to pharmacotherapy and their clinical state as well as reduced a number of unfavourable events.

менилась. Кроме того, назначались нерекомендованные препараты (атенолол), дозы ингибиторов АПФ/АРА II, БАБ в группе 2 были ниже, чем в группе 1, а частота назначения фуросемида выше.

Активный амбулаторный контроль способствовал более высокой приверженности приему основных нейро-гормональных модуляторов в максимально переносимых дозах. Однако прием статинов у больных ХСН ишемического генеза даже при активном наблюдении не превышал 65%.

У пациентов группы активного наблюдения, имеющих высокую приверженность приему ингибиторов АПФ, в течение 3 лет наблюдения отмечено замедление процессов ремоделирования сердца и снижение давления в легочной артерии. В то же время на фоне неадекватной терапии на амбулаторном этапе у пациентов ХСН группы 2 прогрессировали ремоделирование миокарда, снижение ФВ ЛЖ, повышение давления в легочной артерии.

Кроме того, при активном контроле за пациентами адекватно проводимая терапия ХСН препятствовала повышению активности нейрогормональных медиаторов, а недостаточный прием основных групп лекарственных препаратов в группе 2 способствовал нарастанию нейро-гормональной активности, что является прогностически неблагоприятным фактором.

У пациентов группы активного амбулаторного контроля, имеющих высокую приверженность приему ингибиторов АПФ, БАБ и антагонистов альдостерона, к третьему году наблюдения количество случаев декомпенсации ХСН, летальных исходов, общего числа ССО было в два раза меньше, чем в группе стандартного ведения. При этом в течение 3 лет наблюдения вероятность повторного инфаркта миокарда у пациентов обеих групп была одинакова.

Пациенты обеих групп проходили однотипное обучение, различия заключались в организации амбулаторного наблюдения. В качестве объяснения причин низкой приверженности лечению больные стандартной группы ведения высказывали следующие: отсутствие кардиолога в поликлинике, неназначение всех групп лекарственных средств врачом поликлиники, недооценка степени тяжести своего состояния пациентом, утрата знаний, полученных при обучении.

Заключение

Проводимая программа обучения и активное амбулаторное ведение в течение 3 лет у больных ХСН способствовали повышению приверженности пациентов медикаментозной терапии, улучшению клинического состояния больных и уменьшению числа неблагоприятных событий.

References/Литература

1. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(2): 208-225.
2. Spencer F.A., Meyer T.E., Goldberg R.J. Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(5): 1378-1387.
3. Khand A., Gemmel I., Clark A.L., Cleland J.G.F. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(7): 2284-2286.
4. Rumsfeld J.S., Masoudi F.A. Heart Failure disease management works / but will it succeed? *Eur Heart J* 2004; 25(18): 1565 – 1567.
5. Stromberg A. The crucial role of patients education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(30): 363 – 369.
6. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Bانشchikov G.T. et al. Influence of specialized forms of active ambulatory management on functional status, quality of life and hemodynamic parameters of patients with severe heart failure. The results of the Russian program «Chance». *Serdechnaya nedostatochnost'* 2007; 8(3): 112 – 116. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Банщикова Г.Т. и др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «Шанс». *Сердечная недостаточность* 2007; 8(3): 112 – 116).
7. Gonseth J., Guallar-Castillon P. et al. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004; 25(18): 1570-1595.
8. Stromberg A. The crucial role of patients education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(30): 363 – 369.
9. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132(8): 919-923.
10. Levey A.S., Berg R.L., Gassman J.J. et al. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989; 27:S73-80
11. Shiller N., Osipov M.A. *Clinical echocardiography*. Moscow: Mir; 1993. Russian (Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир; 1993).
12. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: the contingent features, diagnosis and treatment (study ЕРОКНА-О-CHF). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2004; 5(1): 4-7. Russian (Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная Недостаточность* 2004; 5(1): 4-7).
13. Ageev F.T., Belenkov Yu. N., Fomin I. V. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of Russia – study ЕРОКНА-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2006; 7 (1): 112-115. Russian (Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006; 7 (1): 112-115).

Received/Поступила 21.03.2011

Accepted/Принята в печать 22.03.2011

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ АККОРД (АКридиллол в Комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и Ожирением или сахарным Диабетом 2 типа)

С.А. Шальнова¹, С.Ю. Марцевич², А.Д. Деев², Ю.В. Лукина^{2*}, Е.Н. Хосева³
от имени участников исследования

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

³ ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин». 115054, Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 5

Сравнительный анализ терапии артериальной гипертензии у мужчин и женщин по результатам исследования АККОРД (АКридиллол в Комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и Ожирением или сахарным Диабетом 2 типа)

С.А. Шальнова¹, С.Ю. Марцевич², А.Д. Деев², Ю.В. Лукина^{2*}, Е.Н. Хосева³ от имени участников исследования

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

³ ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин». 115054, Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 5

Цель. Оценить эффективность и безопасность карведилола у мужчин и женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ), страдающих ожирением и/или компенсированным сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В рандомизированном сравнительном открытом исследовании, проводимом в параллельных группах, участвовали 592 пациента, в том числе 176 мужчин и 416 женщин, страдающих мягкой и умеренной АГ в сочетании с СД и/или ожирением. Больные были рандомизированы в две группы. Больные группы А (n=291: 90 мужчин и 201 женщина) после отмены получаемых ранее бета-адреноблокаторов (ББ) наряду с исходно проводимой антигипертензивной терапией принимали карведилол (Акридиллол®). В контрольной группе (n=301: 86 мужчин и 215 женщин) продолжали исходную антигипертензивную терапию. Эффективность антигипертензивной терапии оценивали во время визитов к врачу каждые 2 нед на протяжении 24-недельного наблюдения. В начале и в конце исследования проводили оценку биохимических параметров углеводного и липидного обмена, регистрировали ЭКГ в 12 отведениях. Через 24 нед оценивали частоту достижения целевого артериального давления (АД), переносимость терапии.

Результаты. Женщины имели более выраженные метаболические нарушения по сравнению с мужчинами. У пациентов обеих групп независимо от пола выявлено значительное снижение систолического АД, диастолического АД и частоты сердечных сокращений к 24 нед лечения, различия между группами терапии были статистически значимыми (p<0,05). К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 96,3% мужчин и 96,8% женщин группы А и у 85,9% и 88,8%, соответственно, в контрольной группе (p<0,001). Число госпитализаций в группе А сократилось в 4,8 раз у мужчин (p<0,0001) и в 12 раз у женщин (p<0,05) и в 2,7 и 3,3 раза, соответственно, в контрольной группе (p<0,0001). Во время исследования у 32 больных были зарегистрированы побочные эффекты: у 19 больных в группе А и у 13 больных в контрольной группе (p=0,58). Большинство побочных эффектов были слабой или умеренной степени выраженности. Статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений у мужчин и женщин не отмечено.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют одинаково высокую эффективность и безопасность карведилола (Акридиллол®) у мужчин и женщин с АГ и сочетанной патологией с высоким метаболическим и сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, карведилол, мужчины, женщины.

РФК 2011;7(3): 288–293

Comparative analysis of arterial hypertension treatment in men and women based on the results of ACCORD study (ACridilole in Combination therapy in patients with arterial hypertension and Obesity or type 2 Diabetes)

S.A. Shalnova¹, S.Yu. Martsevich², A.D. Deev², Yu.V. Lukina^{2*}, E.N. Hoseva³ on behalf of researchers

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

³ Chemical and pharmaceutical concern "Akrikhin". Kosmodamiaskaya nab. 52-5, Moscow, 115054 Russia

Aim. To compare the efficacy and safety of carvedilol in men and women with mild to moderate arterial hypertension, associated with obesity and/or compensated diabetes type 2.

Material and methods. Hypertensive patients (n=592, 176 men and 416 women) with obesity and/or diabetes were involved into randomized comparative open-label study in parallel groups. Patients were randomized into two groups. Patients of group A (n=291: 90 men and 201 women) kept on to receive previous antihypertensive drugs except beta-blockers which were withdrawn and replaced with carvedilol (Acridilole®, PLC "Akrikhin", Russia). Patients of control group (n=301: 86 men and 215 women) kept on to receive only previous antihypertensive drugs. Efficacy of antihypertensive therapy was assessed at every 2-week visits during 24-week observation. Biochemical parameters of glucose and lipid metabolism, 12-lead ECG were evaluated at baseline and at the end of the study. Target blood pressure (BP) achievement and safety was assessed in 24 weeks of treatment.

Results. Women had more severe metabolic abnormalities compared with men. By the 24th week of treatment significant reduction in systolic BP, diastolic BP, and heart rate was found in the both groups of patients regardless of gender, intergroup differences were significant (p<0,05). By the end of the study target BP level was achieved in 96.3% of men and 96,8% of women in group A and 85.9% and 88.8%, respectively, in the control group (p<0,001). The number of hospital admissions decreased in 4.8 times in men (p<0.0001) and 12 times - in women (p<0.05) in group A, and in 2.7 and 3.3 times, respectively, — in the control group (p<0.0001). Mild to moderate side effects were observed in 32 patients: 19 and 13 patients in group A and control group, respectively (p=0.58). Adverse event rate was not distinguished significantly between men and women.

Conclusion: The results show comparable high efficacy and safety of carvedilol in hypertensive men and women with concomitant diseases and high metabolic and cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, carvedilol, men, women.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):288–293

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jlukina@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отдела планирования и организации научных исследований РКНПК

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГУ ГНИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич — к.ф.-м.н., заведующий лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Хосева Елена Николаевна — к.м.н., медицинский советник ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин»

Артериальная гипертония (АГ) является широко распространенным заболеванием и одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, частота и тяжесть которого резко возрастает у женщин после 55 лет по сравнению с мужчинами, у которых заболевание возникает и реализуется в более молодом возрасте [1-5]. Надо отметить, что женщины чаще принимают антигипертензивные препараты (АГП). По данным мониторинга АГ, в 2007 г в России 56% мужчин принимали АГП, тогда как у женщин этот показатель составляет 67,3%. Более того, женщины чаще, чем мужчины, лечатся эффективно [6]. Вместе с тем, контроль АД у женщин хуже из-за большей отягощенности факторами риска, особенно в пожилом возрасте. Подчеркивается, что плохой контроль АД у женщин связан с увеличением распространенности сопутствующих факторов риска, включая абдоминальное ожирение и нарушения липидного обмена [4]. Результаты российских эпидемиологических исследований также показали в два раза большую частоту ожирения среди женского населения [7]. По данным мониторинга АГ, ожирение и диабет отмечаются, соответственно, у 11,9% и 1,2% мужчин и у 31% и 5,4% женщин, страдающих АГ [8]. Это обстоятельство хорошо объясняет преобладание инсультов и смертности от него среди российских женщин [9].

Большинство крупных многоцентровых международных исследований, включая LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction) [10], VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation Trial) [11], ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [12] и ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [13], продемонстрировали одинаковую эффективность терапии у мужчин и женщин.

Вместе с тем, дополнительный анализ и другие исследования показали различия как в эффективности, так и в переносимости терапии у мужчин и женщин [14-18].

Бета-адреноблокаторы (ББ) являются одними из основных препаратов, используемых при лечении АГ, в том числе в составе комбинированной терапии. Однако применение препаратов этой группы ограничено целым рядом побочных эффектов, развивающихся при лечении ББ. Среди таких побочных реакций — неблагоприятное влияние представителей класса ББ, особенно неселективных ББ, на углеводный и липидный обмен.

Отрицательные метаболические эффекты особенно нежелательны у лиц, имеющих нарушения липидного и углеводного обмена. Часто такие пациенты имеют избыточную массу тела, нарушение толерантности к углеводам, манифестный сахарный диабет и т.д.

Карведилол является метаболически нейтральным препаратом с сочетанием неселективного бета-адреноблокирующего и альфа-адреноблокирующего эффектов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности карведилола у мужчин и женщин с мягкой и умеренной АГ, страдающих ожирением и/или компенсированным сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

В исследование АККОРД было включено 592 пациента (из 22 городов России), наблюдавшихся в медицинских и кардиологических центрах по поводу мягкой и умеренной АГ в сочетании с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа.

Исследование было рандомизированным, сравнительным, открытым, проводилось в параллельных группах. Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий. Каждый больной перед началом наблюдения подписал информированное согласие на участие в нем. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям включения и не имели данных, входящих в критерии исключения (подробно описаны ранее) [19].

Рандомизация проводилась централизованно по телефону из ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий. Методом генерации случайных чисел больные были распределены в две группы. Основная группа (группа А) в течение 24 нед продолжала лечиться прежними антигипертензивными препаратами (за исключением ББ) с добавлением к терапии карведилола (Акридиллол; «Акрихин» ОАО, Россия). Контрольная группа (группа К) в течение всего времени исследования получала прежнюю антигипертензивную терапию без изменений.

Пациентам, распределенным в группу карведилола и прежде принимавшим ББ, в течение вводного периода (7 дн) ББ отменялись по схеме. В остальных случаях вводного периода не было. Продолжительность наблюдения пациентов составила 24 недели. Схема исследования представлена на рисунке 1.

Основной задачей терапии АГ у данной категории больных было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. Первоначальная доза карведилола составляла 12,5 мг/сут при двукратном приеме по 6,25 мг. В случае недостижения целевого АД через 2 нед лечения доза карведилола увеличивалась до 25 мг/сут (по 12,5 мг 2 раз/день). При необходимости также корректировалась доза антигипертензивных препаратов и в контрольной группе. В группе А не разрешалось применение других ББ. Любое сопутствующее лечение, уже имеющееся на момент включения в исследование или назначенное во время исследования, указывалось в индивидуальной регистрационной

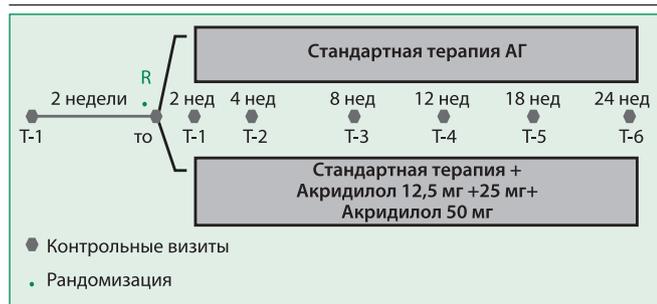


Рис. 1. Схема исследования

карте пациента.

На всех визитах пациентам проводилось трехкратное измерение АД в положении сидя, ЧСС с вычислением среднего значения; оценивались масса тела и окружность талии; рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).

Исходно и в конце исследования больным регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, выполнялось биохимическое исследование крови с определением следующих показателей: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), глюкоза, гликозилированный гемоглобин, калий, натрий.

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа и доставки информации SAS (Statistical Analysis System). Использовались как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок), так и известные критерии значимости (хи-квадрат, t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Кроме того, использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ) и логистическая регрессия. Анализ полученных данных проводили отдельно в группах относительно мужчин и женщин.

Результаты исследования

Путем рандомизации 291 (49,2%) пациент был распределен в группу Акридиллола (А), а 301 (50,8%) – в контрольную группу (К). Различия между группами статистически незначимы ($p=0,33$).

В табл. 1 представлена характеристика пациентов, включенных в исследование в зависимости от пола.

Как показано в таблице 1, женщины, включенные в исследование, существенно старше, что отражает реальную практику. В то же время показатели АД достоверно выше у мужчин. Не удивляет, что мужчины значительно чаще курят, чем женщины. Вместе с тем у женщин несколько выше уровень глюкозы и холестерина ЛВП, а также на фоне практически одинаковой частоты высоких значений индекса массы тела, женщины чаще имеют абдоминальное ожирение. Важно отметить, что при рандомизации различий в показателях у муж-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от пола

Показатель	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет	53,4±0,8	57,1±0,5	0,0001
САД, мм рт.ст.	157,4±0,8	155,1±0,5	0,03
ДАД, мм рт.ст.	95,7±0,5	93,5±0,3	0,0003
Длительность АГ, лет	9,2±0,6	10,6±0,4	0,06
ЧСС, уд/мин	78,3±0,6	78,4±0,4	0,887
ИМТ, кг/м ²	33,2±0,4	34,3±0,2	0,001
ОХС, ммоль/л	6,2±0,09	6,1±0,06	0,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,03	1,3±0,02	0,0002
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,1	5,8±0,07	0,018
Гликированный гемоглобин, %	6,1±0,2	6,2±0,1	0,5371
ИМТ≥30 кг/м ² , %	83,5	86,8	0,3
Абдоминальное ожирение, %	89,2	96,1	0,001
Сахарный диабет, %	28,4	34,6	0,14
Курение, %	52,3	9,1	0,001
ГЛЖ, %	71,6	71,9	0,9

Данные представлены в виде M±m или %;
САД и ДАД – соответственно, систолическое и диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

чин и женщин, основной и контрольной групп не наблюдалось.

В качестве предшествующей антигипертензивной терапии пациенты обеих групп наблюдения наиболее часто получали ингибиторы АПФ, диуретики и бета-адреноблокаторы; реже – антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II; крайне редко – препараты центрального действия, спазмолитики и другие.

При оценке приверженности пациентов к исходной антигипертензивной терапии нами было отмечено меньшее число женщин, которые совсем не принимали препаратов на момент включения в исследование, однако они чаще, чем мужчины, лечились не регулярно (табл. 2). С другой стороны, существенно большая доля мужчин, не принимавших лекарственных препаратов, вероятно, может служить объяснением наличия у них более высокого исходного АД.

На фоне проводимого лечения у пациентов обеих групп выявлено значительное снижение САД, ДАД и ЧСС независимо от пола, причем различия между группами к 24 нед лечения были статистически значимыми. Следует подчеркнуть, что в группе А было отмечено более выраженное снижение данных показателей, практически одинаковое у мужчин и женщин (рис. 2, 3 и 4). Так, в группе мужчин и женщин группы А снижение САД составило 31,6 мм рт.ст. и 31,2 мм рт.ст., соответственно; в контрольной группе – 26,9 мм рт.ст. и 25 мм рт.ст., соответственно. Аналогичные результаты были получены

Таблица 2. Характеристика режимов приема антигипертензивной терапии до начала исследования у мужчин и женщин

	Мужчины	Женщины	р
Не принимали антигипертензивных препаратов, n (%)	40 (22,7)	56 (13,5)	0,05
Нерегулярное лечение антигипертензивными препаратами, n (%)	56 (31,8)	112 (41,2)	0,05
Терапия антигипертензивными препаратами в неадекватных дозах, n (%)	44 (25)	105 (25,2)	>0,05
Монотерапия, n (%)	36 (20,5)	83 (20)	>0,05

для ДАД и ЧСС. К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 96,3% мужчин и 96,8% женщин группы А и у 85,9% и 88,8%, соответственно, пациентов группы К (p<0,001).

Биохимические показатели у мужчин и женщин в обеих группах практически не различались. К концу периода лечения (табл. 3) у лиц обоего пола достоверно снизился уровень ОХС в обеих группах (p<0,0001). Более выраженное снижение уровня глюкозы наблюдалось у женщин группы А (p<0,0001). Остальные показатели за время терапии существенно не изменились.

В результате проведенного лечения у пациентов обеих групп значительно уменьшилась необходимость в госпитализации. Количество госпитализаций сократилось у мужчин группы А в 4,8 раза (p<0,0001) и в 2,7 раза

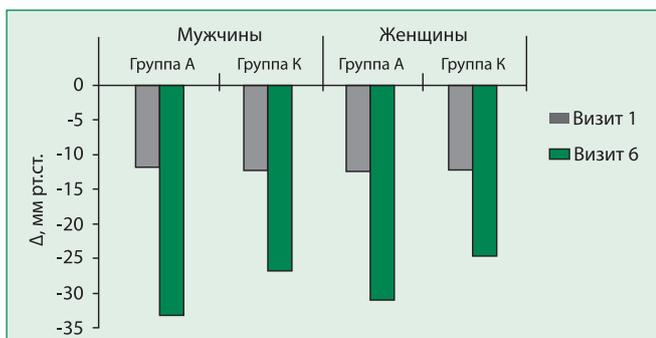


Рис. 2. Динамика САД у мужчин и женщин в изучаемых группах

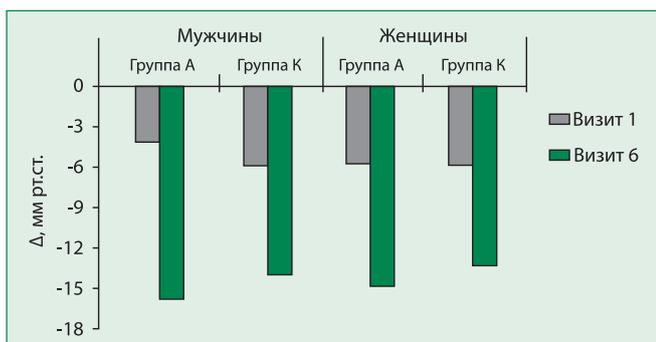


Рис. 3. Динамика ДАД у мужчин и женщин в исследуемых группах

Таблица 3. Динамика биохимических параметров после лечения (Δ%)

Показатель	Группа А		Группа К	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Общий ХС	-0,46±0,11	-0,38±0,07	-0,43±0,1	-0,34±0,07
ХС ЛВП	0,03±0,04	0,04±0,02	0,06±0,04	0,02±0,02
Глюкоза	-0,12±0,11	-0,31±0,07	-0,17±0,07	-0,12±0,07
НЬА1	-0,20±0,18	-0,08±0,13	0,25±0,16	0,05±0,13

Данные представлены в виде M±m

– в группе К (p<0,0001). У женщин эти показатели составили 12 и 3,3, соответственно, (p<0,05).

Во время исследования было зарегистрировано 32 случая нежелательных явлений: 17 - в группе А и 15 - в группе К (p=0,58), которые были слабой и умеренной степени выраженности и не потребовали исключения пациентов из исследования. Статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений у мужчин и женщин отмечено не было.

Обсуждение результатов

Результаты большинства эпидемиологических исследований свидетельствуют о большей распространенности АГ у женщин после 55 лет (National Health and Nutrition Examination Survey) [5,20]. Вместе с тем, именно эта часть населения составляет большинство в клинической практике терапевтов и кардиологов в нашей стране.

Считается доказанным, что в целом эффективность антигипертензивной терапии и польза от ее применения одинаковы у мужчин и женщин. Однако, как уже указывалось, большая отягощенность факторами риска и сопутствующими заболеваниями является основным препятствием в выборе адекватной терапии у больных гипертонией женщин, несмотря на то, что женщины более охотно принимают АГП и чаще лечатся эффективнее [5,20,21]. Так, сахарный диабет значительно повышает риск ИБС независимо от пола [22], при этом, что очень важно, снижает протективное влияние эстрогенов на риск осложнений ИБС.

Американские ученые провели исследование по из-

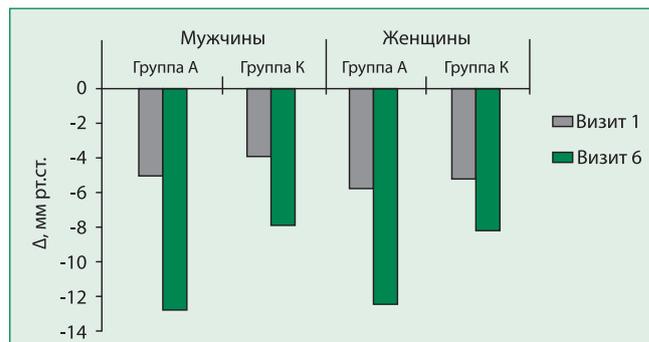


Рис. 4. Динамика ЧСС у мужчин и женщин в исследуемых группах

учению влияния терапии различных факторов риска, в том числе и АГ, у более чем 3000 амбулаторных пациентов с диабетом. Было показано, что у женщин с диабетом и ИБС реже достигались уровни целевого давления по сравнению с мужчинами (0,75 [0,69–0,82]; $p < 0,0001$) [23].

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений АГ у женщин не отличается от такового у мужчин. Специально для оценки влияния антигипертензивной терапии на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в зависимости от половой принадлежности был выполнен мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований [Individual Data Analysis of Antihypertensive (INDANA) Intervention]. У женщин наблюдалась достоверно более низкая частота инсульта и основных сердечно-сосудистых событий в отличие от группы плацебо. Не было выявлено различий в показателях риска в зависимости от пола пациентов при оценке эффективности терапии [24].

В то же время следует подчеркнуть, что в Reykjavik Study, в котором изучался прогноз лечения больных АГ у 9 328 мужчин и 10 062 женщин, было показано, что женщины с неконтролируемой АГ имели более высокий риск сердечно-сосудистой смертности, чем аналогичная группа мужчин [21].

Кроме того, во многих исследованиях показана более низкая переносимость женщинами антигипертензивного лечения. Так, в исследовании TOMHS, в котором 902 мужчин и женщин получали немедикаментозное лечение плюс лекарственную терапию (случайно отобранный класс препаратов), было показано, что у женщин регистрировалось в два раза больше нежелательных явлений, чем у мужчин. Однако их частота достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо [18].

Карведилол оказывает сочетанное неселективное β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующее действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, а также обладает мембрано-стабилизирующими свойствами.

Выраженный гипотензивный эффект карведилола подтверждался данными, полученными во многих исследованиях [25-27]. Практически у всех пациентов (96,8%), включенных в группу комбинированной терапии с Акридилолом в исследовании АККОРД, независимо от пола удалось достичь целевого уровня АД.

Как известно, преимуществами сочетанной альфа- и бета-рецепторной блокады являются отсутствие повышения общего сосудистого периферического сопротивления, нарушения кровоснабжения органов и периферического кровотока, метаболическая нейтральность.

В исследовании АККОРД было выявлено достоверное снижение уровня ОХС у лиц обоего пола независимо от терапии. У женщин, кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы на

фоне терапии АКРИДИЛОЛОМ ($p < 0,0001$). Аналогично в исследовании КАМЕЛИЯ, в котором изучалось влияние дженерика карведилола на уровень АД у больных с ожирением, карведилол достоверно снижал уровень глюкозы крови [28]. Не было отмечено ухудшений параметров липидного обмена (ОХС, ХС ЛВП), что также подтверждает метаболическую нейтральность АКРИДИЛОЛА и согласуется с результатами других исследований карведилола у пациентов с АГ, СД и/или метаболическим синдромом [29-31].

Ограничения исследования:

Необходимо учитывать, что карведилол добавлялся к уже имеющемуся антигипертензивному лечению, что могло оказать влияние на оценку его антигипертензивного эффекта.

Заключение

Таким образом, применение препарата АКРИДИЛОЛ с сочетанным неселективным β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующим действием у больных АГ с метаболическими нарушениями: (ожирение и/или сахарный диабет II типа) продемонстрировало его метаболическую нейтральность наряду с выраженным гипотензивным эффектом, хорошую переносимость, снижение числа госпитализаций как у мужчин, так и у женщин. Статистически значимых отличий в эффективности и переносимости карведилола в группах мужчин и женщин отмечено не было. Это подтверждает преимущества использования препарата АКРИДИЛОЛ® по сравнению с другими бета-адреноблокаторами у больных обоего пола с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Участники исследования:

Волгоград – Стаценко Михаил Евгеньевич; Екатеринбург – Резник Инна Ильинична, Акулина Екатерина Николаевна, Ратников Владислав Викторович; Иркутск – Куклин Сергей Германович, Федоришина Ольга Васильевна; Казань – Галявич Альберт Сарварович, Закирова Венера Билаловна; Краснодар – Пономарева Евгения Павловна, Линник Сергей Александрович; Красноярск – Никулина Светлана Юрьевна, Юрин Владимир Валентинович, Нестерова Елена Ефимовна, Кононов Евгений Николаевич; Москва – Кузнецов Борис Владимирович, Рыжов Сергей Александрович, Бутяева Ольга Витальевна, Драпкина Оксана Михайловна, Андреева Елена Викторовна, Евдокимова Анна Григорьевна, Лысенко Марина Николаевна, Гетия Этерия Александровна, Белавина Светлана Владиславовна, Сурнина Марина Сергеевна, Барт Борис Яковлевич, Беневская Валентина Федоровна, Ларина Вера Николаевна, Привалова Ольга Борисовна, Гиляревский Сергей Руджерович, Праскурничий Евгений Акадьевич; Н.Новгород – Мазалов Константин Викторович; Новосибирск – Мезенцева Наталья Григорьевна, Шарاپова Нина Яковлевна, Бойкова Людмила Георгиевна, Бондаренко Ирина Евгеньевна, Яковлев Владимир Тимофеевич, Герасимова Татьяна Павловна; Омск – Нечаева Галина Ивановна, Логинова Екатерина Николаевна; Пермь – Козиолова Наталья Андреевна, Суровцева Майя Васильевна, Соманчук Светлана Федоровна, Изгагина Людмила Вячеславовна, Смышляева Марина Михайловна, Шанько Ольга Викторовна; Пятигорск – Крыжановская Наталья Викторовна; Ростов-на-Дону – Терентьев Владимир

Петрович, Арсентьева Татьяна Васильевна, Фомичева Наталья Петровна, Додис Лев Исаевич, Суроедова Рита Анатольевна; Рязань – Якушин Сергей Степанович, Царенко Татьяна Владимировна; Самара – Симерзин Василий Васильевич; Санкт-Петербург – Тюрина Татьяна Венедиктовна, Крылова Людмила Геннадьевна, Еременко Екатерина Юрьевна, Туркина Светлана Владимировна; Саратов – Соколов Иван Михайлович, Фирстов Владислав Анатольевич; Ставрополь –

Кечеджиева Светлана Геннадьевна, Палехова Ольга Юрьевна, Крыжановская Наталья Викторовна; Томск – Репин Алексей Николаевич; Уфа – Закирова Аляра Нурмухамедовна, Халиков Фарит Салаватович; Челябинск – Волкова Эмилия Григорьевна, Левашов Сергей Юрьевич, Жаворонкова Елена Юрьевна.

Авторы приносят благодарность ОАО «АКРИХИН» за возможность выполнения исследования.

Литература

1. Wassertheil-Smolter S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: base-line data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36(5):780-9.
2. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005;294(4):466-72.
3. Westheim A., Klemetsrud T., Tretli S. et al. Blood pressure levels in treated hypertensive patients in general practice in Norway. *Blood Press* 2001;10(1):37-42.
4. Ong K.L., Tso A.W., Lam K.S., Cheung B.M. Gender differences in BP control and CV risks in Americans with hypertension. *Hypertension* 2008; 51(4):1142-8.
5. Sha'nova S.A., Deev A.D., Vikhireva O.V. et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment, control. *Profilaktika zabozevany i ukreplenie zdorov'ya* 2001;2:3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;2:3-7).
6. Results of the second stage of monitoring the epidemiological situation of arterial hypertension in Russia (2005 to 2007), conducted under the Federal Target Program «Prevention and treatment of hypertension in the Russian Federation» Information and statistical compilation. Moscow: State Research Center PM; 2008. Russian (Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в РФ (2005-2007гг), проведенного в рамках ФЦП «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. Москва: ГНИЦ ПМ; 2008).
7. Sha'nova S.A., Deev A.D. Body weight in men and women (results of a survey of a representative sample of the population). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6): 60-63. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования представительной выборки населения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 60-63).
8. Timofeeva T.N., Sha'nova S.A., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of factors influencing the prognosis of patients with arterial hypertension and the assessment of overall cardiovascular risk. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2005; 4(6) part I: 15-24. Russian (Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией и оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(6) ч.1: 15-24).
9. Oganov R.G., Sha'nova S.A., Deev A.D., et al. Arterial hypertension and mortality from cardiovascular disease and contribute to life expectancy. *Profilaktika zabozevany i ukreplenie zdorov'ya* 2001; 4: 11-15. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Артериальная гипертония, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 4: 11-15).
10. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311): 995-1003.
11. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
12. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
14. Os I., Franco V., Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008;51(4):1103-8.
15. Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24(11):2163-8.
16. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New Eng J Med* 2003;348(7):583-92.
17. Trenkwalder P., Elmfeld D., Hofman A. et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14(1):31-3.
18. Lewis C.E., Grandits A., Flack J. et al. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension: results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1996;156(4):377-85.
19. Sha'nova S.A., Martsevich S.I., Deev A.D. et al. First results of open randomized clinical study of Acridilol in combination therapy of patients with arterial hypertension and obesity or type 2 diabetes (Mellitus-Open Multicenter Clinical Study ACCORD). *Kardiologiya* 2008;48(8):28-33. Russian (Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. Первые результаты открытого многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата акридиллол в комбинационной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД). Кардиология 2008; 8: 28 - 33).
20. Burt V.L., Cutler J.A., Higgins M., Horan M.J., Labarthe D. et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960-1991. *Hypertension* 1995; 26:60-69.
21. Gudmundsson L.S., Johannsson M., Thorgeirsson G. et al. Hypertension Control as Predictor of Mortality in Treated Men and Women, Followed for up to 30 Years. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 3:227-235.
22. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
23. Wexler D.J., Grant R.W., Meigs J.B. et al. Sex Disparities in Treatment of Cardiac Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005 28:514-520.
24. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P. et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: a meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761-767.
25. Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Volkonskaia O.G. et al. Clinico-functional evaluation of hypotensive effect of carvedilol in elderly patients with mild and moderate arterial hypertension. *Ter Arkh* 2001;73(9):13-7. Russian (Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Волконская О.Г. и др. Клинико-функциональная оценка гипотензивного эффекта карведилола у лиц пожилого возраста с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Терапевтический архив 2001;9:13-17).
26. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Sokolova M.A. et al. Effectiveness and tolerability of carvedilol in the treatment of essential hypertension. *Kardiologiya* 1998;2:52-56. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Соколова М.А. и др. Эффективность и переносимость карведилола при лечении среднетяжелой эссенциальной гипертонии. Кардиология 1998;2:52-56).
27. Yarmukhamedova G.Kh. Efficacy of carvedilol in patients with essential hypertension older. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 6(3) part II: 30-33. Russian (Ярмухамедова Г.Х. Эффективность применения карведилола у больных эссенциальной артериальной гипертонией пожилого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 6(3) часть II: 30-33).
28. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Shilova E.V. et al. Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELLIA trial. *Rational Pharmacother Card* 2009;1:23-27. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением: многоцентровое исследование, направленное на достижение целевого уровня АД при длительной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 5(1):23-27).
29. Chikhladze N.M., Chazova I.E. The possibility of using beta-blockers with vasodilating properties in patients with hypertension. *Consilium medicum* 2004;2:39-41. Russian (Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных с артериальной гипертонией. Consilium medicum 2004;2:39-41).
30. Lyakishev A.A. Svrnenie metabolicheskikh effektov karvedilola i metoprolola u bol'nykh s sakharnym diabetom 2-go tipa i AG. *Kardiologiya* 2005;4:82-83. Russian (Лякишев А.А. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у больных с сахарным диабетом 2-го типа и АГ. Кардиология 2005;4:82-83).
31. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *JAMA* 2004;292:2227-2233.

Поступила 24.05.2011

Принята в печать 06.06.2011

ПОЛИМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ: СЛУЧАЙНОСТЬ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ?

В.И. Подзолков¹, Т.И. Никитина², А.Е. Брагина^{1*}, Н.М. Подзолкова²

¹ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российская Медицинская Академия Последипломного Образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность?

В.И. Подзолков¹, Т.И. Никитина², А.Е. Брагина^{1*}, Н.М. Подзолкова²

¹ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российская Медицинская Академия Последипломного Образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Цель. Изучить динамику метаболических нарушений у пациенток, перенесших гистерэктомию (ГЭ) с сохранением яичников.

Материал и методы. Обследованы 104 женщины (средний возраст 44±2,1г), перенесших ГЭ с сохранением яичников. В зависимости от давности операции (1 год, 3 года и 5 лет назад) женщины были распределены на три подгруппы. Контрольную группу составили 25 пациенток в возрасте 43±1,6 лет. Проведена оценка уровня артериального давления (АД) и индекса массы тела. Лабораторные исследования включали анализ липидного спектра сыворотки крови, уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме крови натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе.

Результаты. С увеличением давности ГЭ зарегистрировано достоверное увеличение индекса массы тела, систолического и диастолического АД, уровней базального и стимулированного С-пептида и ИРИ, а также общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. При проведении корреляционного анализа обнаружены достоверные положительные связи этих параметров с давностью ГЭ.

Заключение. Продемонстрировано нарастание полиметаболических нарушений по мере увеличения давности ГЭ, позволившее выделить этапы развития постгистерэктомического метаболического синдрома.

Ключевые слова: постгистерэктомический синдром, метаболический синдром.

РФК 2011;7(3):294-299

Polymetabolic disorders after hysterectomy: a chance or a rule?

V.I. Podzolkov¹, T.I. Nikitina², A.E. Bragina^{1*}, N.M. Podzolkova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Russian Medical Academy of Post-Diploma Education, Moscow, Russia

Aim. To study the dynamic of metabolic disorders in patients after hysterectomy with intact ovaries.

Material and methods. 104 women (aged 44.0±2.1) after hysterectomy with intact ovaries were examined. All patients were split into three subgroups according to time after hysterectomy (1, 3, and 5 years). 25 women (aged 43.0±1.6) with normal menstrual function were included into the control group. Blood pressure (BP) levels and body mass index were measured. Serum lipids profile, plasma levels of immune-reactive insulin (IRI) and C-peptide were investigated in fasting condition and after oral glucose tolerance test.

Results. Increase in time after hysterectomy was associated with significant elevation of body mass index, systolic and diastolic BP, basal and stimulated IRI and C-peptide levels, as well as serum levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. These parameters had significant positive correlations with time after hysterectomy.

Conclusion. Polymetabolic disorders were more prominent in patients with longer time after hysterectomy. These findings can be basis for definition of post-hysterectomy metabolic syndrome stages.

Key words: post-hysterectomy syndrome, metabolic syndrome.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):294-299

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anna.bragina@mail.ru

В последние годы отмечается рост числа гинекологических заболеваний, требующих радикального оперативного вмешательства в молодом возрасте. Хирургическое удаление матки, даже с сохранением яичниковой ткани, зачастую сопровождается появлением нейро-вегетативных и обменно-эндокринных нарушений. Помимо этого, существенно увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза,

атеросклероза [1-6]. Ряд авторов объясняют неблагоприятные отдаленные последствия гистерэктомии (ГЭ) интраоперационной перевязкой яичниковых ветвей маточных артерий, что уменьшает кровоснабжение яичников, приводя к снижению стероидогенеза и формированию гипоэстрогении [2,7,8]. В соответствии с современными представлениями, дефицит эстрогенов играет существенную роль в возникновении метаболических нарушений, в частности абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) [9,10]. Дебют или усугубление метаболических нарушений, совпадающее по времени с угасанием овариальной функции, позволило С. Spencer и соавт. в 1997 г. выдвинуть концепцию менопаузального метаболического синдрома (МС) [11].

Цель исследования – изучить динамику метаболических нарушений у пациенток, перенесших ГЭ.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина Татьяна Ивановна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РМАПО

Брагина Анна Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Подзолкова Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО

Материал и методы

Обследованы 104 женщины (средний возраст $44 \pm 2,1$ года), перенесших субтотальную гистерэктомию с сохранением яичников по поводу миомы матки в сочетании с аденомиозом. Критериями включения в исследование были возраст 35-48 лет, ГЭ в анамнезе, давность оперативного вмешательства 1-5 лет, наличие «синдрома хирургической менопаузы», отсутствие антигипертензивной терапии в течение последних 4 нед, отсутствие в анамнезе и заместительной гормональной терапии.

Критерии исключения: симптоматическая АГ, клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, сахарный диабет 1 типа, заболевания щитовидной железы, протекающие с ее дисфункцией, печеночная и почечная недостаточность, бронхиальная астма, тяжелые заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, мигрень с аурой, эпилепсия.

В зависимости от давности ГЭ все пациентки были распределены в три подгруппы: первую составили женщины, перенесшие оперативное лечение 1 год назад ($n=26$), 2-я и 3-я группы – по 39 женщин с давностью операции 3 г. и 5 лет, соответственно. Средний возраст женщин в подгруппах на начало обследования составил $44,5 \pm 1,6$; $45,4 \pm 1,3$ и $44,6 \pm 1,8$ лет, соответственно.

Контрольную группу составили 25 пациенток в возрасте $43 \pm 1,6$ лет с сохраненной менструальной функцией, находящиеся на диспансерном наблюдении по поводу миомы матки небольших размеров или миомы матки в сочетании с аденомиозом.

Проведен ретроспективный анализ архивного материала для оценки дооперационного состояния: уровня артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ) – с последующим вызовом пациенток для клинического обследования, в ходе которого проводилось измерение офисного АД, окружности талии, массы тела (МТ) и роста с последующим расчетом ИМТ. Все пациентки подписали информированное согласие на проведение обследования. Степень тяжести климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), изучение тонуса вегетативной нервной системы проводили посредством опросника А.М. Вейна и соавт. [12]. Лабораторное исследование включало исследование липидного спектра крови, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме крови натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS 11.0. Данные представлены в виде средних величин (М) \pm стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних показате-

телей между двумя независимыми выборками применяли тест Манна-Уитни, при проведении множественных сравнений – критерий Ньюмена-Кейлса. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия χ^2 . Корреляционные взаимосвязи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Различия и корреляционные взаимосвязи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходя из результатов ретроспективного анализа архивного материала, обследованные подгруппы достоверно не различались по основным демографическим и антропометрическим характеристикам, состоянию менструальной и репродуктивной функции.

Нейро-вегетативные (сердцебиение, кардиалгии, повышенная потливость, приливы, головная боль) и психоэмоциональные компоненты менопаузального синдрома манифестируют в первые месяцы после ГЭ и достигают своего пика к концу первого года. Психоэмоциональные нарушения были наиболее вариабельны и проявлялись повышенной утомляемостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением памяти и сна, эмоциональной неустойчивостью, депрессией. У большинства обследованных перечисленные симптомы имели слабую и среднюю степени выраженности, причем интенсивность их снижалась по мере увеличения продолжительности послеоперационного периода (рис. 1). Так, если в первых двух подгруппах величина ММИ была в первую очередь обусловлена нейро-вегетативными и психоэмоциональными проявлениями, то в 3 подгруппе тяжесть менопаузальных нарушений определяли метаболические изменения. Результаты обследования по опроснику А.М. Вейна (1991) подтвердили формирование в послеоперационном периоде синдрома вегетативной дистонии (СВД) у 84 (66,7%) женщин.

Метаболические нарушения проявлялись нарастанием МТ, уровня АД, изменениями липидного и углеводного обмена.

В течение первых 12 мес после хирургического вмешательства 54 (57,9%) обследованных отметили прибавку МТ. Во всех трех подгруппах после ГЭ зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение ИМТ (табл. 1). Корреляционный анализ выявил прямую связь между ИМТ и давностью ГЭ ($r_s=0,48$; $p < 0,05$). Достоверной динамики ИМТ в группе контроля выявлено не было.

Зарегистрирована аналогичная динамика АД. К третьему году после ГЭ отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение систолического АД (САД), а к пятому – как САД, так и диастолического АД (ДАД) (табл. 1). При этом в третьей подгруппе среднее значение САД превыси-

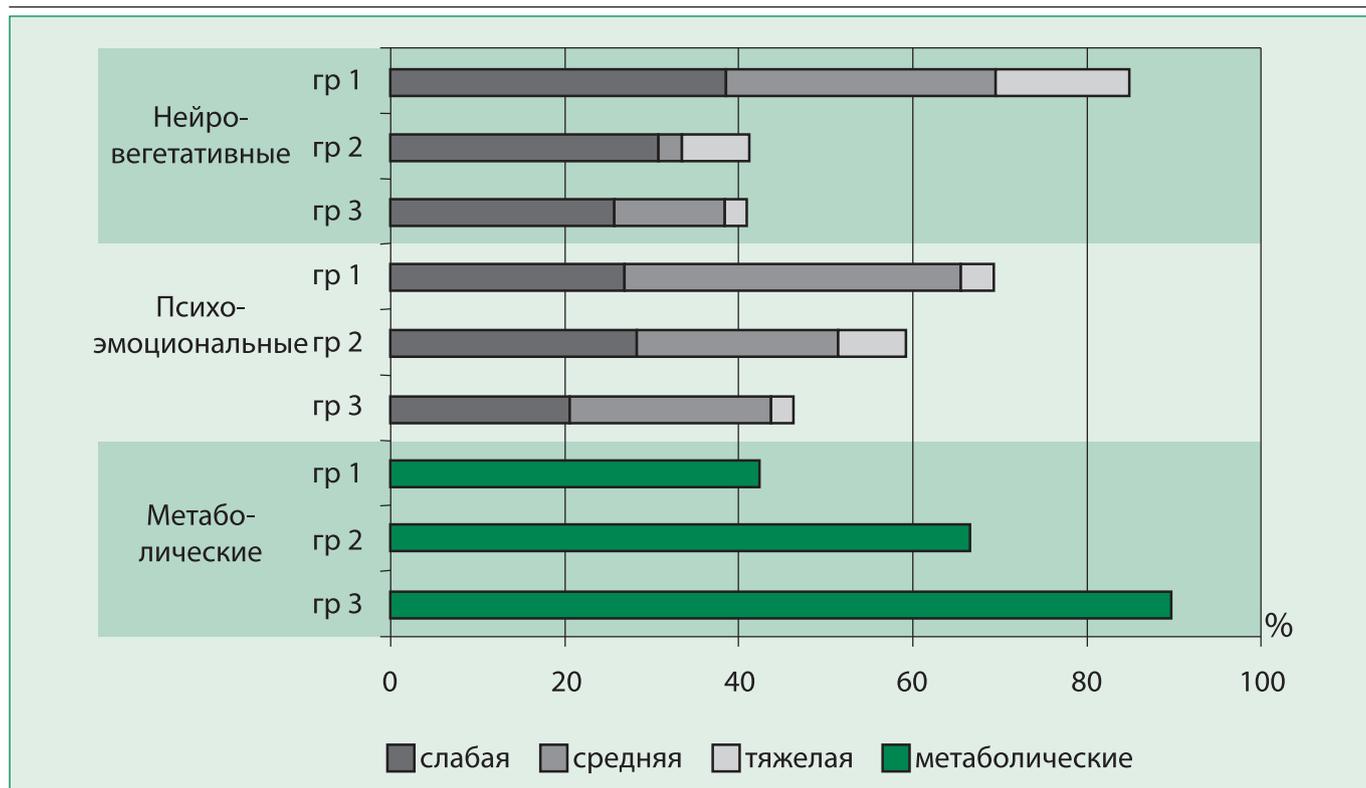


Рис. 1. Распространенность климактерических проявлений в подгруппах женщин, перенесших гистерэктомию

ло уровень, принятый для диагностики АД (140 мм рт.ст.). Уровни САД и ДАД находились в прямой корреляционной зависимости от давности ГЭ ($rs=0,42$) и ($rs=0,34$), соответственно ($p<0,05$).

Исследование липидного обмена выявило высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) во всех трех подгруппах женщин после ГЭ (табл. 2), который превышал как референтные значения, так и результаты, полученные в контрольной группе. Уровень общего холестерина (ОХС) во всех трех подгруппах оказался достоверно выше, чем в контрольной. Обращает на себя внимание достоверно более высокий уровень ОХ в третьей подгруппе по сравнению с первой, а также ХС ЛПНП в третьей подгруппе по сравнению с первой и второй подгруппами (табл. 2).

Проведение корреляционного анализа показало, что

уровни ХС ЛПНП, ОХС и триглицеридов (ТГ) находятся в прямой зависимости от длительности послеоперационного периода ($rs=0,52$, $rs=0,38$ и $rs=0,32$; $p<0,05$).

Проведение корреляционного анализа показало, что значения ХС ЛПНП, ОХС и ТГ находятся в прямой зависимости от длительности послеоперационного периода: $rs=0,52$; $rs=0,38$ и $rs=0,32$, соответственно ($p<0,05$) (рис. 2).

В подгруппах 2 и 3 частота выявления сахарного диабета 2 типа увеличилась в 4 раза с 1,6% до операции и до 7,1% после ГЭ. Несмотря на то, что во всех трех группах уровень базального С-пептида находился в пределах нормальных значений, отмечались достоверные межгрупповые различия этого показателя с наиболее

Таблица 1. Динамика показателей ИМТ, САД и ДАД

Параметр	Подгруппа 1 (N=26)		Подгруппа 2 (N=39)		Подгруппа 3 (N=39)		Контроль (N=25)
	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции	
ИМТ, г/м ²	27,1±1,9	28,5±1,6*	27,1±1,5	29,4±1,6*	26,9±1,3	29,6±1,4*	27,3±1,7
САД, мм рт.ст.	130,4±4,9	136±6,3	130,5±3,3	137,7±5,6*	130±3,9	140±6,8*	130,1±2,7
ДАД, мм рт.ст.	84,4±2,8	86,2±3,3	84,9±2,5	87,2±2,9	84,6±2,6	89,1±4,4*	84,1±1,8

ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, * $p<0,05$ статистически значимые изменения при сравнении с данными до операции

Таблица 2. Показатели липидного обмена у женщин после гистерэктомии

Параметр	Подгруппа 1 (N=26)	Подгруппа 2 (N=39)	Подгруппа 3 (N=39)	Контроль (N=25)
ОХС, мг/дл	201,9±30,8*	210,3±12,3*	232,7±45,8* [§]	188,8±16,5
ХС ЛПНП, мг/дл	164,7±35,2*	174,4±24,8*	219,3±28,8* [§]	124,9±21,6
ХС ЛПВП, мг/дл	45,4±9,5	49,1±4,6	47,9±10,8	45,3±6,7
ТГ, мг/дл	113,3±13,4	116,3±9,1	117,6±6,7	109,5±26,5

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, * - $p<0,05$ при сравнении с группой контроля; † - $p<0,001$ при сравнении с группой 1; § - $p<0,05$ при сравнении с группой 2

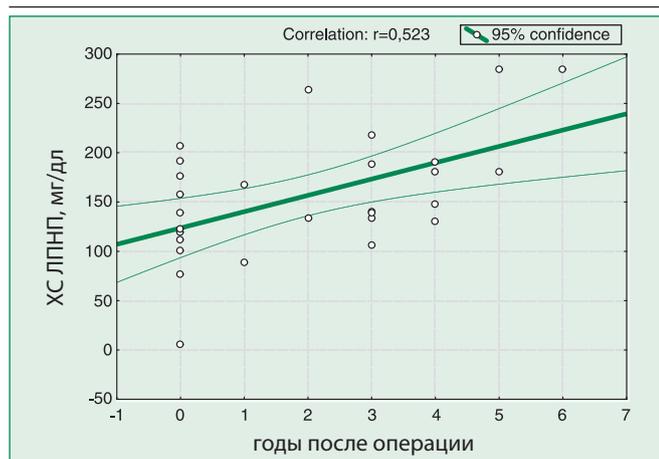


Рис.2. Прямая связь уровня ХС ЛПНП с давностью гистерэктомии

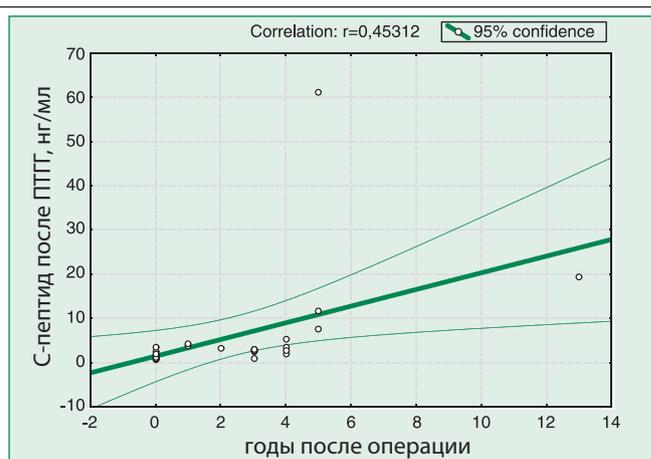


Рис.3. Прямая связь уровня С-пептида после ПТТГ от давности гистерэктомии

высоким значением в третьей подгруппе ($p < 0,01$) (табл. 3). При этом концентрация базального С-пептида в подгруппе 3 была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Содержание ИРИ натощак также было в пределах референтных значений в 1 и 2 подгруппах, в то время как в 3 подгруппе этот показатель был достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Исследование углеводного обмена после проведения ПТТГ показало, что уровень ИРИ во всех трех подгруппах превышал нормальные значения и достоверно отличался от этого показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Концентрация С-пептида после ПТТГ в первых двух подгруппах не выходила за границы нормы и не отличалась от результатов, полученных в контрольной группе. В третьей подгруппе отмечено значительное превышение нормального уровня стимулированного С-пептида (различия достоверны в сравнении с группой контроля). Выявлена прямая связь ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$) между уровнем С-пептида после проведения ПТТГ и временем, прошедшим с момента операции (рис. 3). Таким образом, после ГЭ независимо от сохранения яичников наблюдаются изменения углеводного обмена, наиболее выраженные

через 5 лет после операции, которые проявляются гиперинсулинемией после ПТТГ.

Обсуждение

Последствия удаления матки и их причины активно обсуждаются в литературе на протяжении многих лет. По мнению ряда авторов, гормональные и метаболические нарушения, развивающиеся после ГЭ, обусловлены пересечением собственной связки яичника и нарушением анастомоза между яичниковой маточной артерией, в результате чего нарушается кровоснабжение гонад. И, как следствие, у части женщин репродуктивного возраста, имеющих преимущественное кровоснабжение яичников из ветвей маточной артерии, после ГЭ без придатков может развиваться симптоматика, схожая с климактерическим синдромом, вследствие снижения овариальной функции [2, 7, 8]. Помимо возникающей при подобных операциях дисфункции яичников, сходной с процессами при естественной менопаузе, в литературе имеются данные о собственной эндокринной функции матки и ее влиянии на содержание различных биологически активных веществ [13]. Так, высказывается предположение о секреции маткой простагландинов, которые оказывают вазопротективное и антиатерогенное действие [7]. Результаты исследований функции яичников у женщин после ГЭ с сохранением придатков и после абляции эндометрия показали сопоставимое снижение кровотока и уровня эстрадиола в обеих группах, что, вероятно, свидетельствует о роли функционирующего эндометрия как рецепторного органа, участвующего в сложных нейроэндокринных взаимодействиях в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-кора надпочечников-щитовидная железа [13, 14]

С помощью опросника у пациенток, перенесших ГЭ, выявлен СВД. Сходные данные были получены у женщин перименопаузального возраста с эссенциальной

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у женщин после гистерэктомии

	Группа 1 (N=26)	Группа 2 (N=39)	Группа 3 (N=39)	Контроль (N=25)	Норма
ИРИ базальный, мкЕд/мл	11,8±3,5	12,3±3,7	13,1±3,9*	10,1±3,5	<12,5
ИРИ после ПТТГ, мкЕд/мл	20,5±6,3*	24,9±3,7*†	26,5±3,4*†	17,3±3,5	<28
С-пептид базальный, нг/мл	1,4±0,7	1,8±0,2	2,4±0,4*§	1,8±0,4	<2,4
С-пептид после ПТТГ, нг/мл	2±0,8	2,2±0,5	7,2±1,7*§	2,2±0,4	<2,9

ИРИ – инсулореактивный инсулин, ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе, * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; † - $p < 0,001$ по сравнению с группой 1; § - $p < 0,001$ при сравнении с группами 1 и 2

АГ [15]. Возможно, причиной подобных нарушений является изменение функционального состояния адренергических и серотонинергических рецепторов, нарушение обмена нейромедиаторов в центральной нервной системе и нарушение баланса функционального состояния центров вегетативной регуляции [9]. В литературе имеются данные о том, что нарушения центральной вегетативной регуляции и гормональные сдвиги в рамках постгистерэктомического синдрома не только играют существенную роль в формировании нейро-вегетативных и психоэмоциональных нарушений, но и сопряжены с появлением симптоматической кардиальной патологии. Так, в ряде работ была отмечена связь гиперфункции гипофиза с манифестацией атеросклероза и развитием типичной картины стенокардии у женщин после ГЭ с сохранением яичников [5,6,13].

Несмотря на различие возможных патогенетических механизмов развития «синдрома хирургической менопаузы» неоспорим сам факт его возникновения после ГЭ даже с сохранением яичников. Полученные результаты показали, что в отдаленном после операции периоде у женщин, перенесших ГЭ даже с сохранением яичников, появляются симптомы «хирургической менопаузы». Это свидетельствует о том, что сохранение яичников не может в полной мере обеспечить защитную роль в отношении появления нейро-вегетативных, психо-эмоциональных и метаболических нарушений, последние из которых постепенно прогрессируют после операции, приводя к формированию МС. Первые проявления «синдрома хирургической менопаузы» отмечены с 9-го мес после оперативного вмешательства. Следует особо выделить высокую распространенность АГ у пациенток, перенесших ГЭ. По данным литературы, этот показатель среди женщин 35-44 лет не превышает 15-18%. В противоположность этому наши данные свидетельствуют о том, что после ГЭ этот показатель достигает 46,7%.

В нашей работе продемонстрировано нарастание метаболических нарушений по мере увеличения срока давности ГЭ, что подтверждается наличием как различий межгрупповых показателей, так и корреляционных связей с давностью оперативного вмешательства. При этом наиболее выраженные отклонения от референсных и контрольных показателей были зафиксированы у женщин с наибольшей давностью ГЭ. На ранних этапах развития постгистерэктомического синдрома у пациенток в основном встречается либо одно, либо ком-

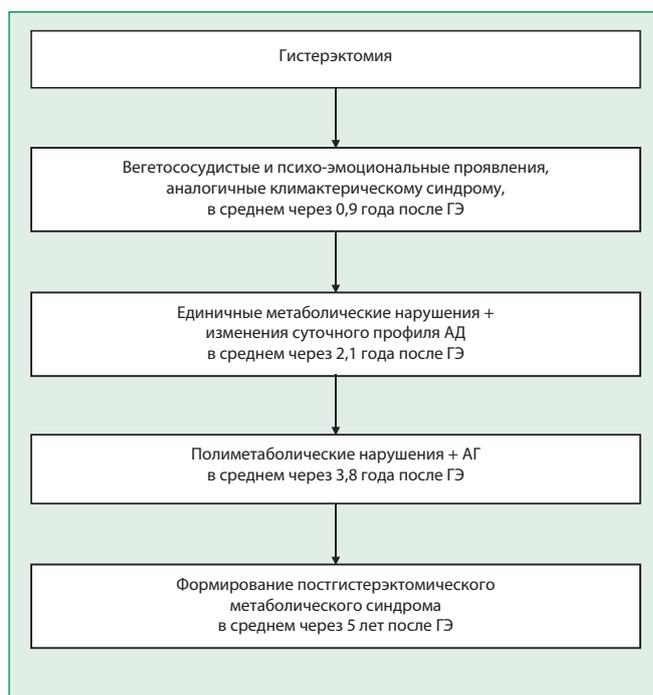


Рис. 4. Этапы формирования метаболического синдрома после гистерэктомии

бинация двух-трех метаболических нарушений, по мере увеличения продолжительности периода хирургической менопаузы формируется истинный МС. Полученные нами данные позволили выделить этапы развития постгистерэктомического МС (рис. 4).

Результаты данного исследования показали, что сохранение яичников не может в полной мере обеспечить профилактику развития «синдрома хирургической менопаузы» после проведения ГЭ. Начиная с первого года после операции у женщин развивается симптомокомплекс нейро-вегетативных, психо-эмоциональных, а в последующем и метаболических нарушений с формированием МС.

Заключение

Принимая во внимание высокую распространенность ГЭ, на долю которой в России приходится до 38% всех полостных хирургических вмешательств, ее следует рассматривать как значимый фактор риска развития МС. Это требует проведения активного динамического обследования пациенток с момента оперативного вмешательства и осуществления мероприятий по первичной профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Dobrokhotova Yu.E. Livial as a means of rehabilitation after a hysterectomy. *Consilium medicum* 2003; 5(2): 62-66. Russian (Доброхотова Ю.Э. Лививал как средство реабилитации после гистерэктомии. *Consilium medicum* 2003; 5(2): 62-66).
2. Kapelyushnik N.L., Volodin S.K. Circulatory changes in extraorganic vessels ovaries after hysterectomy without a uterus. *Kazanskii meditsinskiĭ zhurnal* 1989;2: 109-111. Russian (Капелюшник Н.Л., Володин С.К. Циркуляторные изменения в экстраорганных сосудах яичников после удаления матки без придатков. *Казанский медицинский журнал* 1989;2: 109-111).
3. Korotkikh I.N., Savel'eva N.V., Ussama Ben Monsef Borzhi. Analysis of women's health after a shut-down of ovarian reproductive and perimenopausal period. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh: zhurnal prakticheskoy i teoreticheskoy biologii i meditsiny* 2006; 5(4):849 – 852. Russian (Коротких И.Н., Савельева Н.В., Уссама Бен Монсеф Боржи. Анализ здоровья женщин после выключения яичников в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоритической биологии и медицины 2006; 5(4):849 – 852).
4. Dobrokhotova Yu.E. Ovarian function after hysterectomy at a young age. *Klimakterii i postmenopauza* 1999;3:5-9. Russian (Доброхотова Ю.Э. Функция яичников после гистерэктомии в молодом возрасте. *Климактерий и постменопауза* 1999;3:5-9).
5. Shutemova E.A., Borunova T.I., Maksimenko L.P. On the peculiarities of the metabolic syndrome in terms of the relationship of its parts. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* 1999; 4(1-2): 53-55. Russian (Шутемова Е.А., Борунова Т.И., Максименко Л.П. К вопросу об особенностях формирования метаболического синдрома с точки зрения взаимосвязи его составных частей. *Вестник Ивановской медицинской академии* 1999; 4(1-2): 53-55).
6. Brussaard H.E., Geversen Leuven L.A., Frolich M. Short-term estrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:843-849.
7. Makarov O.V., Dobrokhotova Yu.E., Chernyshenko T.A. Functional status of ovarian and metabolic changes in women of reproductive age after hysterectomy. *Rossiĭskii meditsinskiĭ zhurnal* 1998; 6: 26-29. Russian (Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А. Функциональное состояние яичников и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии. *Российский медицинский журнал* 1998; 6: 26-29).
8. Makarov O.V., Dobrokhotova Yu.E., Lyubchenko N.V. Some aspects of the results of hysterectomy in women of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya* 2000; 3: 12-14. Russian (Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Любченко Н.В. Некоторые аспекты результатов гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология* 2000; 3: 12-14).
9. Podzolkov V.I., Podzolkova N.M., Mozharova L.G., Khomitskaya Yu.V. Hypertension in the peri- and postmenopausal women. Q: Smetnik VP, editor. *Medicine of the climacteric*. Moskva: Litterra; 2003. S. 462-75. Russian (Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе. В: Сметник В.П., редактор. *Медицина климактерия*. Москва: Литтерра; 2003. С. 462-75).
10. Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Mozharova L.G., Khomitskaya Yu.V. Hormonal continuum of women's health: the evolution of cardiovascular risk from menarche to menopause. *Serdtshe* 2004; 6(18):276-9. Russian (Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. *Сердце* 2004; 6(18):276-9).
11. Spenser A.P. Hormone Replacement therapy should be administered as secondary Prevention of coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20(9): 1028-33.
12. Veyn A.M., editor. *Vegetative disorder. Clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: MIA; 2003. Russian (Вейн А.М., редактор. *Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение*. М.: МИА; 2003).
13. Biro J.C., Eneroth P. Inhibitory effect of the uterus on plasma and pituitary FSH in rats. *J Endocrinology* 1990; 124: 183-9.
14. Cameron V.A., Autellano D.J., Evans J.J. et al. Adrenomedullin expression in rat uterus is correlated with plasma estradiol. *Am J Physiol Endocrinol Met* 2002; 282: 139-146.
15. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Panferova E.K. State of autonomic status and its relationship to humoral factors in women in perimenopause. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 4: 62-7. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Панферова Е.К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в перименопаузе. *Системные гипертензии* 2010; 4: 62-7).

Поступила 12.05.2011
Принята в печать 30.05.2011

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕРИНДОПРИЛА И ЛОЗАРТАНА КАЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПЕРЕД РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

О.А. Осипова¹, Н.Н. Курбаков², А.Г. Овсянников^{3*}, М.А. Власенко⁴

¹ Белгородский государственный университет. Россия, 308025, Белгород, ул. Победы, д. 85

² Курская областная клиническая больница. Россия, 305000, Курск, ул. Сумская, д. 45А

³ Курский государственный медицинский университет. Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

⁴ Харьковская медицинская академия последипломного образования. Украина, 061018, Харьков, ул. Балакирева, д. 4

Сравнительная оценка гипотензивного действия периндоприла и лозартана калия у больных артериальной гипертонией и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий перед реваскуляризацией: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования

О.А. Осипова¹, Н.Н. Курбаков², А.Г. Овсянников^{3*}, М.А. Власенко⁴

¹ Белгородский государственный университет. Россия, 308025, Белгород, ул. Победы, д. 85

² Курская областная клиническая больница. Россия, 305000, Курск, ул. Сумская, д. 45А

³ Курский государственный медицинский университет. Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

⁴ Харьковская медицинская академия последипломного образования. Украина, 061018, Харьков, ул. Балакирева, д. 4

Цель. Сравнить влияние периндоприла и лозартана калия на параметры суточного мониторирования артериального давления (АД) и суточный профиль АД у больных артериальной гипертонией (АГ) и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий перед реваскуляризацией миокарда.

Материал и методы. Обследованы 59 больных АГ 2-3 степени в возрасте 35-69 лет. Всем пациентам выполняли суточное мониторирование АД (СМАД). Суточный профиль оценивали по степени ночного снижения АД. Пациенты рандомизированы в группу приема периндоприла или лозартана калия. Периндоприл назначали в дозе 4 мг/сут с повышением до 8 мг/сут в течение 7 дней. Начальная доза лозартана калия составила 25 мг с последующим увеличением до 50 мг 2 раза в сутки. Длительность наблюдения составила 8 нед.

Результаты. Применение периндоприла сопровождалось уменьшением суточного и дневного систолического АД (САД) на 17,2% ($p < 0,0001$), ночного САД на 22,5% ($p < 0,0001$), суточного и дневного диастолического АД (ДАД) на 18,3% и 17,6% ($p < 0,0001$), соответственно, ночного ДАД на 27,2% ($p < 0,0001$). Лозартан калия уменьшил суточное САД на 25,7% ($p < 0,0001$), дневное САД на 23,6% ($p < 0,0001$), ночное САД на 25,5% ($p < 0,0001$), суточное ДАД на 27,4%, дневное ДАД на 26,3%, ночное ДАД на 18,5% ($p = 0,003$). Прием периндоприла сопровождался уменьшением количества пациентов с суточным профилем АД non-dipper на 24,3%, увеличением больных с профилем dipper на 27%, уменьшением night-peaker на 5,4% и увеличением over-dipper на 2,7%. Количество больных с профилем САД типа non-dipper при приеме лозартана было на 45,5% больше, чем при приеме периндоприла ($p = 0,027$).

Заключение. Назначение периндоприла у больных АГ перед реваскуляризацией увеличивает число лиц с нормальным профилем АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, периндоприл, лозартан калия.

РФК 2011;7(3):300-305

Comparative evaluation of the antihypertensive effect of perindopril and losartan potassium in patients with arterial hypertension and stenotic coronary atherosclerosis before revascularization: an open randomized comparative study

О.А. Осипова¹, Н.Н. Курбаков², А.Г. Овсянников^{3*}, М.А. Власенко⁴

¹ Belgorod State University. Pobedy ul. 85, Belgorod, 308015 Russia

² Kursk Regional Clinical Hospital. Sumskaya ul. 45A, Kursk, 305000 Russia

³ Kursk State Medical University. Karl Marx ul. 3, Kursk, 305041 Russia

⁴ Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education. Balakireva ul. 4, Kharkov, 061018 Ukraine

Aim. To compare effects of perindopril and losartan potassium on the parameters of the ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) and circadian BP profile in patients with arterial hypertension (HT) and stenotic coronary atherosclerosis before myocardium revascularization.

Material and methods. 59 patients with HT degree 2-3 at the age of 35-69 were examined. ABPM was performed in all patients. Daily profile was assessed by the degree of nocturnal BP reduction. Patients were randomized to receive perindopril or losartan potassium. Perindopril was administered at dose of 4 mg/day with subsequent rising up to 8 mg/day in next 7 days. The initial dose of losartan potassium was 25 mg with subsequent rising up to 50 mg 2 times a day. Duration of observation was 8 weeks.

Results. Perindopril reduced 24-hour and daytime systolic BP (SBP) by 17.2% ($p < 0.0001$), nighttime SBP - by 22.5% ($p < 0.0001$), 24-hour and daytime diastolic BP (DBP) - by 18.3% and 17.6% ($p < 0.0001$), respectively, nighttime DBP - by 27.2% ($p < 0.0001$). Losartan potassium reduced 24-hour SBP by 25.7% ($p < 0.0001$), daytime SBP - by 23.6% ($p < 0.0001$), nighttime SBP - by 25.5% ($p < 0.0001$), 24-hour DBP - by 27.4%, daytime DBP - by 26.3%, nighttime DBP - by 18.5% ($p = 0.003$). Perindopril decreased in number of non-dippers by 24.3% and night-peakers by 5.4% as well as increased in number of dippers by 27% and over-dippers by 2.7%. A number of patients with SAD profile corresponding to non-dipper type was 45.5% more in losartan taking than this when perindopril receiving ($p = 0.027$).

Conclusion. In patients with HT and stenotic coronary atherosclerosis perindopril therapy increases a number of patients with normal BP profile before myocardium revascularization.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, perindopril, losartan potassium.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):300-305

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): al.ovsyannikov@mail.ru

Сведения об авторах:

Осипова Ольга Александровна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 Белгородского государственного университета
Курбаков Николай Николаевич — заведующий отделением Регионального сосудистого центра Курской областной клинической больницы

Овсянников Александр Георгиевич — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета
Власенко Михаил Антонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет за собой место одной из значимых неинфекционных пандемий в истории человечества, определяющих структуру сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и смертности. Длительное повышение артериального давления (АД) вызывает ремоделирование миокарда с ухудшением его перфузии, ускорением атеросклеротических процессов в артериях. Последнее приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), кардиосклерозу и сердечной недостаточности [1]. Поражение органов-мишеней при АГ, в том числе сердца и сосудов, определяется наличием АГ, но более четко коррелирует с показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД), такими как высокие абсолютные значения, изменчивость в течение суток, нагрузки давлением [2-4]. Это свидетельствует о том, что изменения органов-мишеней при АГ связаны как, собственно, с повышением АД, так и с изменениями его суточного ритма.

С этой точки зрения, мишенью терапевтических воздействий должно явиться как достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст., так и десенситизация артерий резистивного типа к прессорным воздействиям. Исходя из этих соображений из антигипертензивных средств предпочтение должно отдаваться использованию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистам рецепторов к ангиотензину II (АРА), которые обладают широкими возможностями по коррекции уровня АД [5,6].

В отличие от тиазидовых производных и бета-адреноблокаторов [5-8], обладающих проатерогенным и продиабетическим влиянием, иАПФ и АРА являются метаболически нейтральными [9,10], могут улучшать функцию эндотелия [11], восстанавливая баланс между вазопрессорными и вазодилаторными системами [12-14]. Иным важным аспектом применения этих групп препаратов можно считать эффективный контроль АД, особенно в виде монотерапии. Использование монотерапии [4] для достижения целевого уровня АД обладает рядом преимуществ, особенно с точки зрения приверженности больных терапии, управляемого контроля за лечением. Эти препараты показаны также для снижения сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, мозгового инсульта и потребности в инвазивных вмешательствах на коронарном русле [5].

Ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт — одни из наиболее частых сердечных и сосудистых заболеваний, встречающихся у пациентов с АГ [15]. Сочетание АГ и ИБС увеличивает риск осложнений и смертности в 2 раза и соответствует категории очень высокого риска по Фремингемским критериям (США) независимо от уровня АД. Сочетание мозговых сосудистых катастроф

у больных, перенесших коронарное шунтирование (КШ), и большая частота неврологических нарушений (от 0,4% до 80%, в зависимости от метода диагностики) [6] ставят эту проблему в ряд неотложных задач, так как одной из основных причин послеоперационного инсульта и энцефалопатии после КШ является АГ [16,17].

Использование суточного мониторирования артериального давления (СМАД) позволяет выделить и индивидуализировать изменения суточного профиля АД (СПАД) как в плане обнаружения высоких абсолютных значений, так и в отношении изменчивости, в том числе степени ночного снижения (НС) АД и нагрузки давлением [18]. Подтверждением этого являются прямые доказательства патологической роли утреннего подъема АД в увеличении смертности от СС причин [19]. Это диктует необходимость коррекции указанных нарушений СПАД, которые ассоциируются с поражением органов-мишеней, и изучения возможности восстановления нарушенного СПАД при применении отдельных антигипертензивных средств даже в пределах, казалось бы, однозначного фармакодинамического действия.

Цель исследования — сравнить влияние периндоприла и лозартана калия на параметры СМАД и суточный профиль АД у больных АГ и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий перед реваскуляризацией.

Материал и методы

Для решения поставленных задач обследованы 59 больных АГ 2-3 степени, перенесших инфаркт миокарда более чем за 6 мес до операции с наличием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, подтвержденных коронарографией до включения в исследование. Проведение исследования одобрено этическим комитетом, пациенты подписывали информированное согласие. Не включались в исследование пациенты с частыми желудочковыми и наджелудочковыми экстрасистолами (более 6 в мин), постоянной формой фибрилляции предсердий; сопутствующими тяжелыми заболеваниями печени, почек и органов дыхания с наличием дыхательной недостаточности, онкологическими заболеваниями. Всем пациентам проводилось рутинное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, включавшее физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, СМАД. Диагноз АГ был установлен на основании критериев Комитета экспертов ВОЗ до включения в исследование и верифицирован в условиях стационара с применением дополнительных методов исследования. В результате клинико-лабораторно-инструментального обследования у больных была исключена вторичная АГ. Систематическую антигипертензивную терапию больные

на момент взятия на исследование не получали.

СМАД выполнялось с использованием регистратора АВРМ-04 («Meditech», Венгрия). Регистрация АД днем (6.00-24.00) проводилась через 15 мин, ночью (24.00-6.00) – через 30 мин. Средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали за 24 ч, периоды бодрствования (6.00-24.00) и сна (24.00-6.00). Оценивался индекс времени (ИВ), определяемый как процент измерений АД, во время которых величина АД превышала пороговые значения: 140/90 мм рт.ст. для периода бодрствования и 120/80 мм рт.ст. для ночного времени. В качестве показателя вариабельности АД рассчитывали стандартное отклонение САД и ДАД за 24 ч и отдельно для дневного и ночного времени. Суточный профиль оценивали по степени ночного снижения (СНС) АД, который определялся как отношение разницы между средними величинами АД в период бодрствования и сна к средним дневным значениям АД, выраженное в процентах. За нормальную СНС АД принимали значения более 10% и менее 20%. Повторная оценка СМАД проводилась через 8 нед после начала лечения. Сопутствующая терапия включала нитропрепараты и ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Для проведения плановой антигипертензивной терапии после проведения СМАД пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в группу 1 – прием периндоприла (Перинева, KRKA) или группу 2 – прием лозартана калия (Лозап, Zentiva). Периндоприл назначался в дозе 4 мг с повышением до 8 мг в сут в течение 7 дн. Начальная доза лозартана калия составила 25 мг с последующим увеличением на 7-й день до 50 мг 2 раза в сут. Длительность наблюдения составила 8 нед. Недостаточный эффект проводимой терапии являлся основанием для исключения из исследования и добавлением бета-адреноблокаторов и/или антагонистов кальция.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Предварительный расчет числа па-

циентов не проводился. Применялись методы непараметрической статистики. Сравнение средних значений для качественных (ранговых) показателей проводилось при помощи критерия хи-квадрат. Значимость различия частот неблагоприятных изменений сердечно-сосудистой системы определялась при помощи точного критерия Фишера. Данные приведены в виде медианы 25% и 75% квартилей [Me (25%;75%)].

Результаты исследования

Средний возраст пациентов, распределение пациентов по степени АГ, а также наличие сопутствующих заболеваний и осложнений представлены в табл. 1. Давность заболевания АГ колебалась от 3 до 12 лет, составляя, в среднем, 8 (5,0; 16,0) лет.

Сравнительный анализ показателей СМАД у больных, леченных периндоприлом и лозартаном калия, представлен в табл. 2 и 3. Назначение периндоприла сопровождалось уменьшением систолического (САД) суточного и дневного АД на 17,2% ($p<0,0001$) по сравнению с исходным, ночного АД на 22,5% ($p<0,0001$). В такой же мере отмечено снижение диастолического (ДАД) суточного и дневного АД на 18,3% и 17,6% ($p<0,0001$), соответственно, в то время как ночной уровень диастолического АД снижался на 27,2% ($p<0,0001$) по сравнению с исходным.

При этом пульсовое АД (ПАД) и вариабельность (ВДАД) как систолического, так и диастолического и ПАД давления была более значительна в ночное время, ее уменьшение в ночное время для систолического составило 26,7% и ($p=0,004$) и диастолического – 20% ($p=0,045$). Эти изменения сопровождалось уменьшением количества больных с суточным типом систолического АД non-dipper на 24,3%, увеличением больных с профилем dipper на 27%, уменьшением night-peaker на 5,4% и увеличением over-dipper на 2,7%. Суточный профиль диастолического давления также увеличился за счет группы больных с dipper на 18,9% ($p<0,01$) и уменьшился за счет non-dipper на 13,5%, night-peaker – 2,7% и over-dipper 2,7%.

Сравнительная оценка влияния лозартана калия

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных АГ

Показатель	Группа 1 (n=37)	Группа 2 (n=22)
Возраст, лет	54 (50; 60)	58 (51; 60)
Длительность АГ, лет	8,0 (5,0; 16,0)	12,0 (8,0; 16,0)
Степень АГ: 2 степень	23 (62,2%)	16 (72,7%)
3 степень	14 (37,8%)	6 (27,3%)
Перенесенный инсульт	6 (16,2%)	4 (18,2%)
ХСН (функциональный класс; NYHA)		
1 ФК	2 (5,4%)	3 (13,6%)
2 ФК	24 (64,9%)	8 (36,4%)
3 ФК	11 (29,7%)	11 (50%)

Данные представлены в виде Me (25%;75%), n (%)

Таблица 2. Показатели СМАД в исследуемых группах на фоне лечения

Показатель	Группа 1 (n=37)			Группа 2 (n=22)		
	Исходно	Через 8 нед	Δ, %	Исходно	Через 8 нед	Δ, %
САД _{сутки}	148 (139;159)	122,5 (118;125)	-17,2***	161,5 (144; 168)	120 (120; 127)	-25,7***†
САД _{день}	152 (143;166)	126 (122;132)	-17,1***	165 (150; 179)	126 (115; 131)	-23,6***
САД _{ночь}	142,5 (132;148)	110,5 (107;116)	-22,5***	149 (134; 150)	111 (108; 123)	-25,5***
ДАД _{сутки}	90 (83;93)	73,5 (65;76)	-18,3***	95 (87; 96)	69 (62; 74)	-27,4***†
ДАД _{день}	94 (85; 99)	77,5 (72;83)	-17,6***	99 (92; 106)	73 (70; 78)	-26,3***†
ДАД _{ночь}	81 (73; 84)	59 (57;67)	-27,2***	81 (77; 89)	66 (52; 71)	-18,5***
ВСАД _{сутки}	16 (14; 19)	14 (12;16)	-12,5***	19 (16; 25)	13 (12,5; 16)	-31,6***†
ВСАД _{день}	15 (13; 20)	12 (11; 14)	-20***	16,5 (15; 24)	13 (11,5; 13,5)	-18,8**
ВСАД _{ночь}	15 (13; 18)	11 (9; 14)	-26,7**	13,5 (12; 16)	12 (10,5; 16)	-11,1†
ВДАД _{сутки}	14 (12; 16)	13 (11; 14)	-7,1	13,5 (10; 18)	12,5 (11,5; 13)	-7,4
ВДАД _{день}	13 (10; 15)	11 (10; 13)	-15,4	12,5 (10; 15)	10,5 (9; 11,5)	-16*
ВДАД _{ночь}	10 (8; 14)	8 (7; 11)	-20*	9 (8; 11)	10 (9; 11)	+11,1†

* p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 по сравнению с исходными значениями; †-p<0,05 по сравнению с аналогичным значением противоположной группы. САД=систолическое АД, ДАД=диастолическое АД, ВСАД=вариабельность САД, ВДАД=вариабельность ДАД

Таблица 3. Показатели суточного профиля АД в исследуемых группах на фоне лечения

Суточный профиль	Группа 1 (n=37)			Группа 2 (n=22)		
	Исходно	Через 8 нед	Δ, %	Исходно	Через 8 нед	Δ, %
1. Суточный профиль САД						
Non-dipper	20 (54,1%)	11 (29,7%)*	-24,3*	11 (50%)	10 (45,5%)†	-4,5
Dipper	13 (35,1%)	23 (62,2%)*	+27*	9 (40,9%)	8 (36,4%)††	-4,5
Night-peaker	3 (8,1%)	1 (2,7%)	-5,4	2 (9,1%)	4 (18,2%)†	+9,1
Over-dipper	1 (2,7%)	2 (5,4%)	+2,7	0	0	-
2. Суточный профиль ДАД						
Non-dipper	17 (45,9%)	12 (32,4%)*	-13,5*	10 (45,5%)	9 (40,9%)	-4,5
Dipper	14 (37,8%)	21 (56,8%)*	+18,9*	8 (36,4%)	10 (45,5%)	+9,1
Night-peaker	2 (5,4%)	1 (2,7%)	-2,7	1 (4,5%)	1 (4,5%)	-
Over-dipper	4 (10,8%)	3 (8,1%)	-2,7	3 (13,6%)	2 (9,1%)	-4,5

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 по сравнению с исходными значениями; †-p<0,05; ††-p<0,01 по сравнению с аналогичным значением противоположной группы

на показатели суточного мониторирования АД показала, что систолическое АД суточное уменьшалось по сравнению с исходным на 25,7% ($p<0,0001$), из которого в дневное на 23,6% ($p<0,0001$), ночное – 25,5% ($p<0,0001$), диастолическое суточное – на 27,4%, диастолическое: дневное – на 26,3%, диастолическое ночное – на 18,5% ($p=0,003$) и пульсовое: суточное – на 24,6% ($p=0,0006$), дневное – на 22,8% ($p=0,0004$), ночное – на 23,1% ($p=0,003$).

О положительной динамике влияния лозартана калия на уровень АД в течение суток свидетельствовало также уменьшение показателя суточного ВСАД и дневного ВДАД до 31,6% и на 16%, соответственно. Эти изменения сопровождалась достоверно большими изменениями вариабельности в сравнении с группой больных, леченных периндоприлом, и увеличением количества больных с суточным профилем систолического АД типа non-dipper на 45,5% ($p=0,027$ между группой

больных, леченных периндоприлом и лозартаном) при увеличении количества больных с реакцией типа dipper до 62,2% и 56% как для систолического, так и для диастолического АД (табл. 3) у больных, леченных периндоприлом.

Частота достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) в обеих группах составила 61%.

Таким образом, сравнительная оценка гипотензивного эффекта периндоприла и лозартана калия позволяет предположить, что сниженный суточный профиль АД более благоприятен при лечении периндоприлом при уменьшении вариабельности АД в течение суток. Гипотензивный эффект лозартана калия более значителен в дневное и ночное время, но сопровождается более низкой суточной вариабельностью АД, хотя перестройка суточного профиля АД с увеличением количества больных типа dipper достоверно меньше по сравнению с периндоприлом.

Обсуждение полученных результатов

Основная задача при лечении АГ заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Рекомендации [12] по использованию медикаментозных средств для лечения АГ предусматривают снижение АД до целевых уровней и использование гибкого режима медикаментозной терапии, которая зависит от исходной величины АД и сопутствующих заболеваний.

В нашем исследовании использована монотерапия иАПФ и АРА как начальный этап медикаментозного лечения. Использование комбинированного лечения при наличии АГ III стадии проводилось при отсутствии или недостаточном эффекте, но эти больные не вошли в исследование. Вместе с тем, объектом приложения гипотензивной терапии должны быть и абсолютный уровень АД, и его нестабильность в течение суток [10, 13].

Изменения циркадного ритма АД могут приводить к патологическим гипертензивным реакциям типа *night-peaker*, которые заканчиваются фатальными событиями. Исходя из этих соображений перспективным направлением лечения АГ как уменьшения уровня АД, так и увеличения его частоты у лиц с суточной реакцией типа *dipper* представляются весьма перспективными для уменьшения церебральных и сосудистых фатальных и нефатальных событий. Это касается в первую очередь ингибиторов АПФ, таких как периндоприл [9, 20].

В нашем исследовании влияние периндоприла на суточный ритм артериального давления приводило в первую очередь к снижению диастолического и пульсового артериального давления преимущественно в ночное время и в меньшей степени систолического, что приводило к увеличению количества больных с реакцией АД типа *dipper*. Эти изменения свидетельствуют об улучшении функционирования вазодилаторных регуляторных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

Имеются данные о дополнительных кардиопротекторных свойствах ингибиторов АПФ у группы больных ИБС с артериальной гипертензией, которые нельзя объяснить только снижением АД: они влияют на основные патологические процессы, лежащие в основе

коронарной болезни сердца — вазоконстрикцию, структурные изменения в сосудистой стенке, ремоделирование левого желудочка [3, 6, 8]. Протекторное влияние ингибиторов АПФ в отношении развития атеросклероза, по-видимому, обусловлено сложным механизмом их действия: снижением уровня ангиотензина II и повышением продукции оксида азота и брадикинина, а также улучшением функции эндотелия сосудов [12-14]. Одним из механизмов антиишемического действия ингибиторов АПФ является и артериовенозная периферическая вазодилатация, устраняющая гемодинамическую перегрузку сердца (как наполнением, так и сопротивлением) и снижение давления в желудочках [13, 17]. К этому необходимо добавить обнаруженную нами способность периндоприла вызывать перестройку патогенетических механизмов АГ, в том числе нарушения восстановления суточного ритма АД, возможно, за счет влияния на активность ренин-ангиотензиновой системы и улучшения вазорегулирующей функции эндотелия.

Заключение

У больных артериальной гипертензией 2-3 степени отмечено достоверное повышение средних суточных, дневных и ночных величин АД, индекса времени гипертензии, нагрузки давлением, уменьшение степени снижения ночного АД. Обнаружена высокая лабильность суточного профиля АД с наличием высокой вариабельности, что может быть предиктором возникновения острых сердечно-сосудистых и мозговых катастроф. Назначение периндоприла у больных АГ перед реваскуляризацией увеличивает число лиц с нормальным профилем АД. Предполагается продолжить исследование в этом направлении с изучением сосудистых и нейрогуморальных механизмов патологического ремоделирования миокарда и их связи с эффективностью гипотензивной терапии препаратами, действие которых направлено на нормализацию суточного ритма артериального давления, что позволит вовремя проводить адекватную целенаправленную коррекцию.

Литература

- Cohn J.N. Structural basis of heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
- Zelveian P.A., Oshchepkova E.V., Buniatian M.S. et al. Circadian rhythm of arterial pressure and state of target-organs in patients with mild and moderate hypertension. *Ter Arkh* 2001;73(2):33-8. Russian (Зелвеян П.А., Ощепкова Е.В., Буниatian М.С. и др. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни. *Тер Архив* 2001; 2: 33-38).
- Masyaeva L.V., Reznik L.A., Koval' S.N. i dr. Osobennosti remodelirovaniya serdtsa i sosudov u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu i sakharnym diabetom 2 tipa. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal* 2005; 3: 62-66. Ukrainian (Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н. и др. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. *Украинский терапевтический журнал* 2005; 3: 62-66).
- Fagard R.H., Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663-1666.
- Hope study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 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* 2000; 288: 2981-97.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
- Bak J.F., Gerdes L.U., Sorensen N.S. et al. Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 1992; 92(suppl 4B): 69-72.
- Santoro D., Natali A., Oalombo C. et al. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1992. 20:181-91.
- Pitt B., Pepine C., o'Neill B. et al. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (2 suppl A): 70A.
- Alhenc-Gelas F., Tsai S.J., Callahan K.S. et al. Stimulation of prostaglandin formation by vasoactive mediators in cultured human endothelial cells. *Basic Res Cardiol* 1982; 24: 723-42.
- Anderson T.J., Overhiser R.W., Haber H., Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (2 suppl A):32-7A.
- Mancini G., Henry G., Mancaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996;94: 258-65.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- Gardner T.J., Horneffer P.J., Manolino T.A. et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann Thorac surg* 1985; 40:574-581.
- Frye R.L., Kronmal R., Schaff H.V., Myers W.O. for the participants in the Coronary Artery Surgery Study. Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience. *Int J Cardiol* 1992;36:213-221.
- Dzyak G.V., Kolesnik T.V., Pogoretskiy Yu.N. Ambulatory blood pressure monitoring. Dnepropetrovsk: Ferz'; 2005. Russian (Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. Днепропетровск: Ферзь; 2005).
- Okhuro T., Imai Y., Tsuji I. et al. Nocturnal decline in blood pressure, in combination with 24-h pressure, better predicts future death: The Ohasama study. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 2): S35.
- Dudarev M.V., Odintsova N.F., Vasilyev M.Y., Nikolaeva A.V. Clinical efficacy of Perindopril arginine in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Arterialnaya gipertenziya* 2010; 16(6): 542-548. Russian (Дударев М.В., Одинцова Н.Ф., Васильев М.Ю., Николаева А.В. Клиническая эффективность периндоприла аргинина (Престариум А) у пациентов с артериальной гипертонией и гипертрофией левого желудочка. *Артериальная гипертония* 2010; 16(6): 542-548).

Поступила 04.04.2011

Принята в печать 11.04.2011

ЗАТРАТЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КУРЕНИЕМ

А.В. Концевая*, А.М. Калинина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Затраты системы здравоохранения России, ассоциированные с курением

А.В. Концевая*, А.М. Калинина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Цель. Проанализировать затраты системы здравоохранения России, ассоциированные с курением в 2009 г.

Материал и методы. В анализ включили сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Расчет проводили на основании относительных рисков развития заболеваний, ассоциированных с курением, полученных из зарубежных обзоров, официальной статистики регистрируемой заболеваемости и расходовании ресурсов системы здравоохранения и стоимости обращения за медицинской помощью по программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи.

Результаты. В 2009 г. суммарные затраты системы здравоохранения, ассоциированные с курением, превысили 35,8 млрд руб, что соответствовало 0,1% валового внутреннего продукта, произведенного в стране в течение 2009 г. Из них 26,2 млрд руб составили затраты на госпитализации, 1,4 млрд – на вызовы скорой медицинской помощи и 8,2 млрд – на амбулаторные обращения. Затраты на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе в анализ не включили из-за отсутствия исходных данных, необходимых для расчетов. Так, 62% затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, определяли ССЗ, в то время как злокачественные новообразования обуславливали 20,2%, а ХОБЛ – 17,8% затрат.

Заключение. В России курение ассоциировано со значительными расходами системы здравоохранения, что свидетельствует о целесообразности инвестирования ресурсов в профилактические программы, направленные на снижение распространенности курения.

Ключевые слова: затраты, курение, система здравоохранения, экономический ущерб.

РФК 2011;7(3):306–312

Costs of the health care in Russia associated with smoking

A.V. Kontsevaya*, A.M. Kalinina

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To analyze costs of health care in Russia associated with smoking in 2009.

Material and methods. Cardiovascular diseases, cancers and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) were included in the analysis. Calculation was performed on the basis of the relative risks of diseases associated with smoking, and obtained from foreign surveys, official statistics on morbidity and health system resources expenditure, and costs of health-seeking in line with state program of guaranteed free medical care.

Results. In 2009 total costs of the health care system associated with smoking exceeded RUR 35.8 bln. It corresponded to 0.1% of gross domestic product in Russia in 2009. The costs structure was the following: hospitalization – RUR 26.2 bln, emergency calls – RUR 1.4 bln, and outpatient health-seeking – RUR 8.2 bln. Costs of outpatient pharmacotherapy were not included into analysis because of lack of baseline data needed for calculations. Cardiovascular diseases caused 62% of the health care costs associated with smoking, cancers – 20.2%, and COPD – 17.8%.

Conclusion. The smoking in Russia is associated with significant health care costs. It makes needed resources investment in preventive programs to reduce smoking prevalence.

Key words: costs, the smoking, health care, economic damage.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):306–312

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akontsevaya@gnicpm.ru

Курение – значимая социально-экономическая проблема, так как с курением ассоциирован значительный ущерб, наносимый обществу, обусловленный как значительными затратами системы здравоохранения, связанными с заболеваниями, вызванными курением, так и с утратой трудоспособности и преждевременной смертностью от этих заболеваний [1]. По данным Всемирного банка, от 6 до 15% всех затрат системы здравоохранения ассоциированы с табаком [2]. Прямые затраты системы здравоохранения на курящих всегда выше, чем на некурящих [3].

Для определения рационального объема инвестирования средств в программы профилактики курения, правильности налогообложения табачных компаний и

прочих мер по контролю табакокурения важна оценка экономического ущерба курения. В нашей стране ранее проводились исследования косвенного ущерба общества вследствие смерти населения от причин, связанных с курением, в трудоспособном возрасте [4]. В доступной литературе не обнаружено исследований по анализу затрат системы здравоохранения России на лечение заболеваний, ассоциированных с курением. Вместе с тем, подобный анализ необходим, так как многие заболевания, ассоциированные с табаком (такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)) приводят к смерти после длительного периода, в течение которого курящие болеют, что требует расходования ресурсов системы здравоохранения.

При анализе прямых затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением [5], как правило, учитывают затраты на госпитализации, экстренную помощь, амбулаторное лечение, медикаментозную терапию.

Так, в США достаточно давно проводятся исследования по оценке прямых затрат системы здравоохранения,

Сведения об авторах:

Концевая Анна Васильевна – ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ

Калинина Анна Михайловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ

ассоциированных с курением. В одном из первых исследований показано, что прямые затраты системы здравоохранения в 1976 г. составили 0,46% ВВП [6]. В исследовании Rice проанализированы затраты 1984 г. по трем категориям заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), респираторные и злокачественные новообразования [7]. Затраты составили 23,3 млрд долларов или 0,62% ВВП. В США в 1993 г. затраты системы здравоохранения впервые были оценены на основании данных проспективного исследования, в котором сравнивали расходование ресурсов здравоохранения на курящих и некурящих [8]. Определяли затраты, ассоциированные с ССЗ, цереброваскулярными заболеваниями, раком легких и эмфиземой легких. Прямые затраты, ассоциированные с курением, составили 0,79% ВВП.

Австралийские исследователи для определения затрат системы здравоохранения использовали относительные риски развития заболеваний, ассоциированных с курением, по данным различных мета-анализов [9]. В 1992 г. эти затраты составили 1,6 млрд долларов, или 0,41% ВВП.

Одно из первых канадских исследований показало, что курение увеличило затраты системы здравоохранения на 1,12 млрд канадских долларов — 0,4% ВВП [10]. В этом исследовании определяли долю дней госпитализации и амбулаторных визитов, ассоциированных с курением. В другом исследовании канадских ученых оценен ущерб курения в 1986 г., он включал затраты на ишемическую болезнь сердца (ИБС), рак и ХОБЛ; в основном анализировались затраты на госпитализации [11], которые составили 0,12% ВВП. В исследовании 1992 г. затраты системы здравоохранения составили 0,39% ВВП [12].

Финские исследователи включили в анализ затраты на госпитализации, амбулаторную помощь, медикаментозную терапию при раке, ССЗ и заболеваниях дыхательной системы (хронический бронхит и ХОБЛ). Затраты системы здравоохранения, ассоциированные с курением, в 1995 г. составили 0,14-0,17% ВВП [13].

Британские ученые включили в анализ прямых затрат, ассоциированных с курением, ССЗ, респираторные заболевания, рак и заболевания желудочно-кишечного тракта [14]. В 1985-86 гг. прямые затраты, ассоциированные с курением, составили 0,08-0,13% ВВП.

Также исследования по оценке затрат системы здравоохранения проведены в странах Латинской Америки [15] и Азии [16-19]. Причем в этих странах в анализ затрат включают, например, затраты, ассоциированные с туберкулезом и заболеваниями детей [15].

Таким образом, в мире накоплен значительный опыт оценки затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением. При этом в анализ в большинстве исследований в анализ включают затраты, ассоциированные с ССЗ, ХОБЛ и злокачественными новообразованиями. В ряде исследований проводят более широкий

анализ, включая затраты на заболевания желудочно-кишечного тракта, туберкулез, детские инфекции и др. Анализ проводят либо на основе данных, полученных в исследованиях на анализируемой популяции (что оптимально), либо с использованием литературных данных (относительные риски заболеваемости и др.).

В последние годы крупные медицинские страховые компании стали проводить анализ своих затрат, ассоциированных с курением, для планирования профилактических программ [20].

Цель исследования — определить прямые затраты системы здравоохранения, ассоциированные с курением, в России в 2009 г.

Материал и методы

На первом этапе исследования проведен анализ литературы и официальной статистики России (сборник «Здравоохранение в России», форма государственной статистической отчетности № 14) для выявления групп заболеваний, которые могут быть включены в анализ прямых затрат системы здравоохранения в России, ассоциированных с курением. Критерии для заболеваний, включаемых в анализ:

1. ассоциация риска развития заболевания с курением не вызывает сомнений;
2. в России имеется официальная статистическая информация о заболеваемости, госпитализациях и вызовах скорой медицинской помощи (СМП) в отношении этих заболеваний;
3. в доступной литературе имеется информация об относительном риске (ОР) развития этих заболеваний при курении, по данным обзоров или мета-анализов.

Проведенное аналитическое исследование позволило выделить следующие группы заболеваний, соответствующие всем трем перечисленным выше критериям:

- Злокачественные новообразования, не включая рак легких.
- Рак легких.
- ССЗ (в том числе ИБС, инфаркт миокарда — ИМ и инсульт).
- ХОБЛ.

Рак легких и злокачественные новообразования без рака легких анализировались отдельно вследствие их существенной разницы по показателю ОР.

Для целей настоящего исследования были приняты следующие показатели ОР: злокачественных новообразований без рака легких — 2,0; рака легких — 25; ССЗ — 1,6; ИБС — 2,0; инсульта — 2,0; ХОБЛ — 10 [21]. Относительный риск ИМ взят из исследования INTERHEART — 2,95 [22].

Анализировали долю заболеваемости, обусловленную курением, а также количество госпитализаций, вызовов СМП и амбулаторных обращений, ассоциированных с курением при избранных группах заболеваний. Для этого количество лиц с зарегистрированными заболеваниями, количество госпитализаций и койко-дней госпитализаций, количество вызовов СМП и амбулаторных обращений умножали на PAR — популяционный атрибутивный риск курения.

PAR определялся по следующей формуле:

$$PAR = \frac{(p_0 + p_1(RR)) - 1}{p_0 + p_1(RR)}, \text{ где}$$

p_0 — доля некурящих лиц;

p_1 — доля курящих в настоящее время;

RR — относительный риск заболеваний у курящих по сравнению с некурящими.

Долю курящих лиц определяли по опубликованным данным обследования репрезентативной выборки населения России в рамках мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации в 2005-2007 гг. [23]. По данным этого исследования, распространенность курения в России среди взрослого населения в целом составила 27%.

Данные по количеству пациентов с зарегистрированными заболеваниями, ассоциированными с курением, анализировали по форме государственной статистической отчетности № 12 в 2009 г. и данным сборника «Здравоохранение в России» [24].

Данные о госпитализациях и вызовах СМП проанализированы по форме государственной статистической отчетности № 14 за 2009 г. Данные о количестве амбулаторных обращений определяли на основании заболеваемости по соответствующим кодам МКБ-10 и данным о кратности посещений в поликлинической практике [25], приходящихся на одно амбулаторное обращение.

Стоимость койко-дня госпитализации, амбулаторного посещения и вызова СМП определяли по данным Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в 2009 г. [26].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ MS Excel 2007.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты расчета популяционного атрибутивного риска курения (PAR) в отношении злокачественных новообразований, ССЗ и ХОБЛ на основании ОР развития заболеваний по данным зарубежных обзоров и распространенности курения в России (27%) [21-23].

Расчеты показали, что в России курением обусловлены 21,3% всех злокачественных новообразований; 86,6% рака легких; 13,9% ССЗ; 21,3% ИБС; 34,5% случаев ИМ; 21,3% инсультов и 70,8% ХОБЛ.

Таблица 1. Относительный риск и популяционный атрибутивный риск ССЗ, злокачественных новообразований и ХОБЛ в России

Заболевания	ОР	PAR
Злокачественные новообразования без рака легких	2,0	21,3
Рак легких	25	86,6
ССЗ	1,6	13,9
ИБС	2,0	21,3
ИМ	2,95	34,5
Инсульт	2,0	21,3
ХОБЛ	10,0	70,8

ОР=относительный риск; PAR=популяционный атрибутивный риск

В табл. 2 представлены абсолютные значения общего количества пациентов с зарегистрированными заболеваниями и впервые выявленными заболеваниями, ассоциированными с курением в России в 2009 г.

В 2009 г. в России зарегистрировано около 600 тыс случаев злокачественных новообразований, ассоциированных с курением, в том числе 100 тыс случаев — впервые возникшие злокачественные новообразования. С курением ассоциировано развитие 49 тыс новых случаев рака трахеи, бронхов и легких ежегодно. В России в год регистрируются более 4 млн случаев заболеваний ССЗ, ассоциированных с курением, в том числе 470-480 тыс новых случаев ССЗ из-за потребления табака. Более 1,5 млн случаев зарегистрированной ИБС в 2009г. в России также ассоциируются с курением, в том числе 130 тыс новых случаев ИБС ежегодно. Также с курением в 2009 г. были связаны 65 тыс случаев ИМ и 83 тыс случаев инсульта.

Таблица 2. Количество зарегистрированных в 2009 г. больных в возрасте 18 лет и старше с заболеваниями, обусловленными курением (всего и впервые выявленные)

Заболевания	Количество зарегистрированных больных	
	Все	Впервые выявленные
Злокачественные новообразования		
Злокачественные новообразования без рака легких, n	594 781	101 253
Рак легких, n	—	49 362
ССЗ		
ССЗ (всего), n	4 330 054	483 936
В том числе ИБС, n	1 541 331	140 672
ИМ, n	—	65 284
Инсульт, n	—	83 994
ХОБЛ		
ХОБЛ, n	1 693 044	223 693

Более 220 тыс новых случаев ХОБЛ и около 1,7 млн всех зарегистрированных случаев ХОБЛ в 2009 г. были обусловлены курением.

Таким образом, с курением ассоциирована значительная заболеваемость злокачественными новообразованиями, ССЗ и ХОБЛ.

В табл. 3 представлено расходование ресурсов системы здравоохранения в связи с заболеваниями, ассоциированными с курением, в России в 2009 г.

В 2009 г с курением были ассоциированы более 3 млн койко-дней госпитализации по поводу злокачественных новообразований, около 9,5 млн койко-дней госпитализации по поводу ССЗ и 3,8 млн койко-дней госпитализации по поводу ХОБЛ. Таким образом, наибольшее число койко-дней ассоциировано с ССЗ, что обусловлено их значительной распространенностью, несмотря на более низкий ОР по сравнению со

злокачественными новообразованиями и ХОБЛ. Курением обусловлены 940 тыс вызовов СМП по поводу ССЗ, завершившихся госпитализацией в стационар. Количество вызовов СМП по поводу злокачественных новообразований и ХОБЛ оказалось существенно менее значимым вследствие того, что при этих заболеваниях относительно редко возникает необходимость в экстренных госпитализациях и основная доля пациентов госпитализируется в плановом порядке.

С курением ассоциированы более 31,5 млн амбулаторных посещений по поводу ССЗ, 1 млн амбулаторных посещений по поводу злокачественных новообразований и более 3,5 млн амбулаторных посещений по поводу ХОБЛ. Преобладание затрат ресурсов здравоохранения на ССЗ также может быть объяснено прежде всего высокой распространенностью этих заболеваний в российской популяции.

Таблица 3. Расходование ресурсов системы здравоохранения в связи с заболеваниями, ассоциированными с курением, в России в 2009 г.

Заболевания	Количество госпитализаций	Количество койко-дней	Вызовы СМП	Амбулаторные посещения
Злокачественные новообразования				
Злокачественные новообразования без рака легких, п	21 868	3 149 412	15 879	1 011 127
Рак легких*, п	113 559	1 635 405	8 246	83 915
ССЗ				
ССЗ (всего), п	671 712	9 452 972	944 769	31 623 824
В том числе ИБС, п	399 356	5 598 851	154 015	9 093 854
ИМ, п	73 995	1 083 052	58 073	489 626
Инсульт, п	76 718	1 337 894	54 132	629 953
ХОБЛ				
ХОБЛ, п	282 006	3 778 773	58 320	3 555 392

*Данные смоделированы на основе доли рака легких в структуре первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями. СМП=скорая медицинская помощь

Таблица 4. Затраты на обращения за медицинской помощью, ассоциированные с курением, в России в 2009 г. (руб)

Заболевания	Госпитализации	Вызовы СМП	Амбулаторные посещения
Злокачественные новообразования			
Злокачественные новообразования без рака легких	4 587 118 578	22 024 173	227 503 575
Рак легких	2 381 967 383	11 437 202	18 880 875
ССЗ			
ССЗ, всего	13 768 253 718	1 310 394 603	7 115 360 400
В том числе ИБС	8 154 726 482	213 618 805	2 046 117 150
ИМ	1 577 465 238	80 547 251	110 165 850
Инсульт	1 948 642 611	75 081 084	141 739 425
ХОБЛ			
ХОБЛ	5 503 782 875	80 889 840	799 963 200
Итого	26 241 122 553	1 424 745 818	8 161 708 050

В табл. 4 представлены затраты на обращения за медицинской помощью, обусловленные курением, в России в 2009 г.

В 2009 г. на госпитализации, ассоциированные с курением, было затрачено более 26 млрд руб, причем более половины этих затрат (13,8 млрд) обусловлено госпитализациями по поводу ССЗ.

Затраты на вызовы СМП, ассоциированные с курением, в 2009 г. составили 1,4 млрд руб, эти затраты также преимущественно определились ССЗ (1,3 млрд), при которых высока вероятность экстренных госпитализаций по СМП. При злокачественных новообразованиях и ХОБЛ величина затрат на вызовы СМП, ассоциированных с курением, оказалась небольшой, что объясняется преобладанием при данных заболеваниях плановых госпитализаций перед экстренными.

В 2009 г. затраты на амбулаторные посещения, ассоциированные с курением, составили 8,1 млрд руб, причем 7,1 млрд из них — это затраты на амбулаторную помощь при ССЗ.

В 2009 г. суммарные затраты системы здравоохранения, ассоциированные с курением, превысили 35,8 млрд руб, что соответствовало 0,1% ВВП, произведенного в стране в течение 2009 г.

Структура затрат системы здравоохранения России на заболевания, ассоциированные с курением, в 2009 г. представлена на рис. 1.

Так, 62% затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, определялись ССЗ, в то время как злокачественные новообразования обусловили 20,2%, а ХОБЛ — 17,8% затрат.

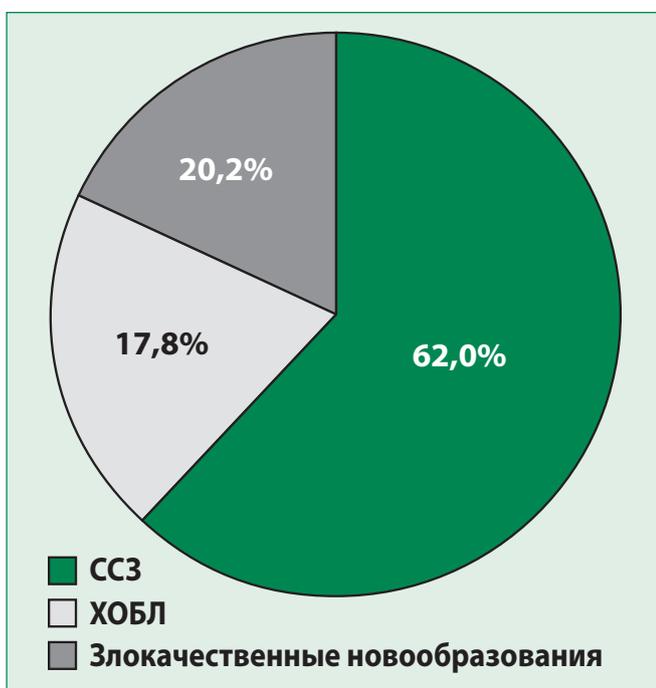


Рис.1. Структура затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, в 2009 г.

Обсуждение результатов

Следует отметить, что в отечественной литературе нами обнаружены исследования по оценке относительного риска смерти от причин, связанных с курением [4], но не обнаружены данные об ОР заболеваний/заболеваемости ССЗ, ХОБЛ и раком, ассоциированных с курением. Вместе с тем, ряд подобных исследований и обзоров проведен за рубежом [21, 27]. Крупнейшими являются обзор van de Mheen, в котором обобщены результаты 83 исследований [21], и мета-анализ 40 когортных исследований, выполненных в Азии и Австралии [27]. Поскольку показано, что ОР развития заболеваний, ассоциированных с курением, в европейской и азиатской популяции могут различаться в десятки раз [28], то за основу расчетов в данном исследовании взят обзор van de Mheen. Согласно данному обзору, результаты исследований по оценке ОР развития заболеваний, связанных с курением, хотя и варьируют в широких пределах, но возможно определение среднего уровня риска.

Наши расчеты показали, что в России курением обусловлены 21,3% всех злокачественных новообразований, 86,6% рака легких, 13,9% ССЗ, 21,3% ИБС, 34,5% случаев ИМ, 21,3% инсультов и 70,8% ХОБЛ. При сравнении полученных данных оказалось, что, например, в США получены сходные данные: с курением ассоциировано 80% заболеваемости ХОБЛ [29]. В других исследованиях получены значительные колебания атрибутивного риска курения [30], что подчеркивает важность оценки риска курения в Российской популяции. Проведение проспективных когортных исследований, направленных на оценку ОР заболеваний, ассоциированных с курением, позволит в будущем проводить более точную оценку социально-экономического ущерба от курения.

Как описано выше, во многих зарубежных исследованиях принято сопоставлять затраты системы здравоохранения, связанные с курением, с величиной ВВП, так как сравнивать абсолютные значения ущерба, рассчитанные в разных валютах и в разные годы, достаточно сложно. В исследованиях, выполненных в США, Австралии, Канаде и Китае, показано, что с курением ассоциировались затраты системы здравоохранения в размере 0,4-0,8% ВВП [8-9, 12, 17], что в 4-8 раз выше данных, полученных в нашем исследовании. В то же время, в исследованиях, выполненных в Финляндии, Новой Зеландии и Великобритании, результат оценки затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, относительно величины ВВП сопоставим с полученными в настоящем исследовании результатами — 0,1-0,2% [13, 14]. Можно предположить, что основными факторами полученных различий могут быть методические — в частности, включение в анализ разных групп заболеваний и разных затрат.

Более половины затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, определялись ССЗ, в то время как злокачественные новообразования обуславливали 20,2%, а ХОБЛ — 17,8% затрат. По данным литературы, за рубежом получены различные данные по структуре затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением. Например, в китайском исследовании 59% затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, определили заболевания респираторной системы, на долю ССЗ пришлось 14,5% затрат [17]. В исследовании корейских ученых наибольшие затраты системы здравоохранения ассоциировались с раком легких, на втором месте оказался инсульт, на третьем — ХОБЛ [19]. Очевидно, что результат исследования структуры затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, зависит как от включенных в анализ заболеваний, так и от методических подходов исследований, а также от частоты развития заболеваний в исследуемой популяции в целом.

Ограничение исследования

В настоящем исследовании проведена расчетная оценка затрат системы здравоохранения в России в 2009 г., ассоциированных с курением.

В расчет прямых затрат системы здравоохранения не включили затраты на медикаментозную терапию вне стационарного этапа лечения, так как в доступной литературе не найдено подобных исследований. Этот факт следует оценить как ограничение исследования, а результат может быть занижен вследствие того, что медикаментозная терапия злокачественных новообразований может ассоциироваться со значительными затратами.

По данным проведенного исследования оказалось, что в 2009 г. суммарные затраты системы здравоохранения, ассоциированные с курением, превысили 35 млрд руб. Основная доля затрат обусловлена ССЗ. Полученные данные о величине затрат системы здравоохранения могут быть использованы при определении бюджетов программ, направленных на снижение ущерба общества от курения табака, прежде всего за счет

уменьшения распространенности курения в Российской популяции.

Проведенный анализ наглядно продемонстрировал неполноту отечественных данных, необходимых для более точного расчета и оценки затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением. Исследование позволило сформулировать предложения по научному развитию изучений в данной проблеме. Так, для точной оценки затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, необходимо иметь результаты отечественных проспективных исследований по оценке ОР развития заболеваний, ассоциированных с курением, а также необходим мониторинг распространенности курения в Российской популяции (на репрезентативных выборках). Кроме того, целесообразна детализация данных официальной статистики по нозологическим формам, полу и возрасту, т.к. текущая медицинская статистика заболеваемости, госпитализаций, вызовов СМП и т.д. обобщается в целом, без разбивки по полу и возрасту. Правомерно предположить, что при существенных гендерных различиях распространенности курения затраты системы здравоохранения, ассоциированные с курением, у мужчин и женщин будут существенно различаться. Однако в настоящее время провести такой анализ не представляется возможным.

Заключение

Таким образом, исследование позволило впервые оценить затраты системы здравоохранения в России, ассоциированные с курением, изучить структуру затрат системы здравоохранения, ассоциированных с курением, и продемонстрировать преобладание затрат, ассоциированных с ССЗ, что является особенностью Российской популяции. Вместе с тем, данное исследование имеет ряд ограничений, т.к. при расчетах использованы зарубежные данные об ОР заболеваний, ассоциированных с курением, данные о количестве амбулаторных посещений смоделированы, а в расчет прямых затрат не включены затраты на медикаментозную терапию.

Литература

1. WHO Regional Office for the Western Pacific. Fact sheet of smoking statistics. 2002. Available at: http://www.wpro.who.int/media_centre/fact_sheets/fs_20020528.htm.
2. World Bank. Curbing the epidemic governments and the economics of tobacco control. Washington, DC, USA: World Bank, 1999.
3. Izumi Y, Tsuji I., Ohkubo T., Kuwahara A., Nishino Y., Hisamichi S. Impact of smoking habit on medical care use and its costs: a prospective observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan. *Int J Epidemiol* 2001;30:616–21.
4. Maslennikova G. Ya., Martynchik S. A., Sha'nova S. A. et al. Health and socio-economic losses due to smoking adult population in Russia. *Profilaktika Zabollevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya* 2004; 3:5-9. Russian (Масленникова Г.Я., Мартынчик С.А., Шальнова С.А. и др. Медицинские и социально-экономические потери, обусловленные курением взрослого населения России. Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья 2004; 3:5-9).
5. Warner K.E., Hodgson T.A., Carroll C.E. The medical costs of smoking in the United States: estimates, their validity, and their implications. *Tobacco Control* 1999;8(3):290–300.
6. Luce B.R. and Schweitzer S.O. (1978). Smoking and alcohol abuse: a comparison of their economic consequences. *New England Journal of Medicine* 1978; 298(10):569–71.
7. Rice D.P., Hodgson T.A., Sinsheimer P. et al. (1986). The economic costs of the health effects of smoking, 1984. *Milbank Quarterly* 1986; 64(4): 489–547.
8. Bartlett J.C., Miller L.S., Rice D.P. Medical care expenditures attributable to cigarette smoking—United States, 1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1994;43(26):469–72.
9. Collins D.J., Lapsley H.M. (1996). The Social Costs of Drug Abuse in Australia in 1988 and 1992. Monograph Series no. 30. Sydney, Australia, Commonwealth Department of Human Services and Health, 1996.
10. Collishaw N.E., Myers G. (1984). Dollar estimates of the consequences of tobacco use in Canada, 1979. *Canadian Journal of Public Health* 1984;75:192–9.
11. Raynauld A., Vidal J.-P. Smokers burden on society: myth and reality in Canada. *Canadian Public Policy* 1992;18(3):300–17.
12. Single E., Robson L., Xie X. et al. The Costs of Substance Abuse in Canada. A Cost Estimation Study. Ottawa, Canada, Canadian Centre on Substance Abuse, 1996.
13. Pekurinen M. The Economic Consequences of Smoking in Finland 1987–1995. Helsinki, Health Services Research, Ltd, 1999.
14. Maynard A., Hardman G., Whelan A. Measuring the social costs of addictive substances. *British Journal of Addiction* 1987; 82:701–6.
15. Dietz V.J., Novotny T.E., Rigau-Perez J.G. et al. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and direct health care costs for Puerto Rico, 1983. *Bulletin of PAHO*, 1991;25(1):77–86.
16. Rath G.K., Chaudry K. Cost of management of tobacco-related cancers in India. In *Tobacco and Health* (ed. K. Slama), 1995; pp. 559–564. New York, Plenum.
17. Jin S., Lu B.Y., Yan D.Y. et al. (1995). An Evaluation on Smoking-induced Health Costs in China (1988–1989). *Biomedical And Environmental Sciences* 1995; 8:342–9.
18. Leartsakulpanitch J., NganhaveeW., Salole Ph.D.E. The Economic Burden of Smoking-Related Disease in Thailand: A Prevalence-Based Analysis. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (9): 1925-9.
19. Lee Sang-Yi, Yee Sun Ha, Yun Ji Eun et al. Medical Expenditure of National Health Insurance Attributable to Smoking among the Korean Population. *J Prev Med Public Health* 2007;40(3):227-232.
20. Armour B.S., Finkelstein E.A., Fiebelkorn I.C. State-Level Medicaid Expenditures Attributable to Smoking. *Prev Chronic Dis.* 2009 Jul;6(3):A84.
21. van de Mheen P.J., Gunning-Schepers L.J. Differences between studies in reported relative risks associated with smoking: an overview. *Public Health Rep* 1996;111:420-6.
22. Teo K.K., Ounpuu S., Hawken S. et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58.
23. Results of the second stage of monitoring the epidemiological situation of hypertension in the Russian Federation (2005-2007 gg.) conducted in the framework of Federal Target Program "Prevention and treatment of hypertension in the Russian Federation". Information and statistical compilation. Moscow, 2008. Russian (Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007 гг.), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М.; 2008).
24. Health care in Russia. Statistical Yearbook. Moscow: Federal State Statistics Service; 2009. Russian (Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат; 2009).
25. Togunov I. Multiplicity of hits in patient practice. *Problemy sotsial'noy gigieny i istorii meditsiny* 1996;2:49-51. Russian (Тогунов И. Кратность посещений в поликлинической практике. Проблемы социальной гигиены и истории медицины 1996;2:49-51).
26. Russian Federation Government Resolution № 913 of December 5, 2008 "On the Program of state guarantees the provision of Russian citizens free health care for 2009". Available on: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/postan/226>. Russian (Постановление Правительства РФ №913 от 5 декабря 2008 г. «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год». Доступно на: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/postan/226>).
27. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking, quitting and risk of cardiovascular disease among women and men in Asia-Pacific region. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34:1036-1045.
28. Stellman S.D., Takezaki T., Wang L. et al. Smoking and Lung Cancer Risk in American and Japanese Men: An International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(11):1193-9.
29. Barendregt J.J., Bonneux L., Van der Maas P.J. The health care costs of smoking. *N Engl J Med* 1997;337:1052–1057.
30. Kelly T., Gu D., Chen J. et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the Chinese adult population. *Stroke* 2008; 39(6):1688–1693.

Поступила 18.10.2010
Принята в печать 24.01.2011

КОГНИТИВНО-МНЕСТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМЛОДИПИНОМ

Н.Н. Илов^{1*}, Р.Н. Шварц², Т.Н. Панова²

¹ Медико-санитарная часть, г. Астрахань. 414018, Астрахань, ул. Кубанская 5

² Астраханская государственная медицинская академия. 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином

Н.Н. Илов^{1*}, Р.Н. Шварц², Т.Н. Панова²

¹ Медико-санитарная часть, г. Астрахань. 414018, Астрахань, ул. Кубанская 5

² Астраханская государственная медицинская академия. 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Цель. Оценить влияние терапии амлодипином на когнитивно-мнестические функции (КМФ) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) трудоспособного возраста с разной степенью повышения артериального давления (АД).

Материал и методы. У 97 больных АГ в возрасте от 30 до 60 лет исследовали КМФ до и после лечения амлодипином.

Результаты. Выявленные у больных АГ изменения соответствуют по R. Peterson (2004 г.) амнестическому мультифункциональному типу умеренных когнитивных расстройств, который считается предвестником сосудистой деменции. Степень когнитивного дефицита коррелирует со степенью АГ: при 1 степени повышения АД суммарный балл MMSE (Mini Mental Status Exam, Краткая Шкала Психического Состояния) имеет максимальные значения, при 3 степени – минимальные значения. После проведенного лечения амлодипином отмечается уменьшение когнитивного дефицита, проявляющееся в приросте суммарного балла MMSE, а также баллов MMSE по шкалам «Внимание» и «Память».

Заключение. Монотерапия антагонистом кальциевых каналов амлодипином приводит к улучшению КМФ у больных АГ. Препарат способствовал повышению концентрации внимания и улучшению памяти.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, когнитивно-мнестические функции, амлодипин.

РФК 2011;7(3):313-318

Cognitive-mnestic functions in able-bodied aged patients with essential arterial hypertension in amlodipine treatment

N.N. Ilov^{1*}, R.N. Shvarts², T.N. Panova²

¹ Astrakhan medical and sanitary unit. Kubanskaya ul. 5, Astrakhan, 414018, Russia

² Astrakhan State Medical Academy. Bakinskaya ul. 121, Astrakhan, 414000 Russia

Aim. To evaluate an effect of amlodipine on cognitive-mnestic functions (CMF) in able-bodied aged patients with essential arterial hypertension (EHT) with different degrees of blood pressure (BP) elevation.

Material and Methods. CMF were studied in 97 patients with EAH aged 30-60 before and after antihypertensive therapy with amlodipine.

Results. Revealed CMF changes corresponded to amnestic multifunctional type of mild cognitive impairments (R. Peterson, 2004) that is considered as a precursor of vascular dementia. Cognitive deficiency grade correlated positively with BP elevation degree: a total MMSE score is higher in patients with EHT 1 degree than this in patients with EHT 3 degree. Amlodipine therapy improved CMF: total MMSE score increased as well as scores according to "Attention" and "Memory" scales of MMSE.

Conclusion. Monotherapy with calcium channels antagonist, amlodipine, improves CMF in patients with EAH. Amlodipine has positive effects on attention concentration and memory.

Key words: essential arterial hypertension, cognitive-mnestic functions, amlodipine.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):313-318

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nikolmaks@mail.ru

Введение

Протективные свойства антигипертензивных препаратов в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии артериальной гипертензии (АГ). В последние годы к числу так называемых «конечных точек» в лечении АГ присоединилась чрезвычайно важная смежная с неврологией и психиатрией проблема когнитивной дисфункции. Многие годы дискутировался вопрос о связи нарушений когнитивной функции, в частности деменции различной этиологии, с уровнем АД и о необходимости проведения антигипертензивной терапии с целью профилактики деменции. Еще более дискуссионной является проблема лечения АГ у

пациентов с уже имеющимися когнитивными расстройствами. В настоящее время можно считать доказанными как связь между АГ и риском деменции, так и необходимость стойкого снижения АД до целевых значений для ее успешной профилактики. Более того, в ходе клинических исследований накапливаются данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов, что позволяет рекомендовать их применение в первую очередь пациентам с высоким риском когнитивных нарушений [1,2]. Современные антагонисты кальциевых каналов можно считать одними из приоритетных препаратов в лечении и профилактике когнитивных расстройств у больных АГ [3,4]. Однако в проведенных крупных международных исследованиях, как правило, когнитивный дефицит исследовался у пожилых пациентов с АГ [5,6]. В нашей стране самым распространенным представителем этой группы является амлодипин, в связи с чем представляется актуальным изучение влияния терапии этим препаратом на когнитивные функции пациентов с АГ трудоспособного возраста.

Сведения об авторах:

Илов Николай Николаевич – врач отделения функциональной диагностики МСЧ, г. Астрахань

Шварц Роман Николаевич – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики АГМА

Панова Тамара Николаевна – д.м.н., проф., заведующая той же кафедрой

Цель исследования – оценить влияние терапии амлодипином на когнитивно-мнестические функции у больных АГ трудоспособного возраста с разной степенью повышения АД.

Материал и методы

В исследование были включены 97 больных АГ, проходивших амбулаторное лечение в поликлинике НУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахань. Критериями включения считались уровень САД±140 мм рт.ст. и/или ДАД±90 мм рт.ст., возраст от 30 до 60 лет. В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, кризовым течением АГ, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3-х месяцев до включения в исследование, с хронической сердечной недостаточностью NYHA 4, нестабильной стенокардией или стабильной стенокардией III-IV функционального класса, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, аутоиммунными заболеваниями и злокачественными новообразованиями, хроническими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы в стадии обострения, почечной или печеночной недостаточностью, эндокринными заболеваниями, выраженным ожирением (индекс массы тела выше 40 кг/м²), эмоционально-аффективными расстройствами, имеющие анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании и злоупотреблении лекарственными препаратами. Критерием исключения выступало наличие по результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов грубых анатомических изменений, оказывающих влияние на церебральную гемодинамику (аневризмы церебральных сосудов, артериоловенозные мальформации, гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки).

Для исследования когнитивных функций использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГОУ ВПО «АГМА» Минздравсоцразвития. Согласно протоколу исследования, на первом визите (В-1) (табл. 1) пациент, соответствующий критериям отбора, ознакомился с целью проведения исследования, подписывал информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проводился физикальный осмотр, регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях. В течение 7 дн пациенту отменялась вся гипотензивная терапия (период «отмывания»). На визит В₀ больной приходил натощак, проходил лабораторное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови: общий холестерин, глюкозу крови. Проводился физикальный осмотр, включающий измерение АД в покое, исследование когнитивных функций. Кроме регистрации систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) высчитывалось среднее АД (срАД) по формуле $\text{срАД} = \text{САД} + 2 \cdot \text{ДАД} / 3$. Если пациент соответствовал всем критериям включения, то ему выдавался исследуемый препарат амлодипина (Кардилопин, Эгис) в суточной дозе 5 мг. При этом пациент был проинформирован о режиме приема препарата и возможных побочных действиях, о которых он должен был немедленно поставить в известность врача. Первый прием препарата проводился в клинике в присутствии врача. Дома пациент самостоятельно контролировал уровень АД. В случае неэффективности назначенной гипотензивной терапии через 1 нед после назначения препарата его суточная доза увеличивалась до 10 мг.

Визит В₁ проводился через 2 нед (±3 дня) после визита В₀. Проводился физикальный осмотр, включающий измерение АД. В случае достижения «целевых» цифр АД (<140/90 мм рт.ст., при наличии сахарного диабета <130/85 мм рт.ст.) проводилось повторное исследование когнитивных функций, исследование считалось завершенным, полученные данные использовались для дальнейшего анализа. Пациенту давались рекомендации по дальнейшему образу жизни. При недостижении «целевых» цифр АД пациенту к лечению добавлялся ингибитор АПФ лизиноприл, проводилось повторное нейропсихологическое исследование. Однако данные, полученные после проведения комбинированной гипотензивной терапии, для дальнейшего анализа и интерпретации в данной статье не использовались.

Для обработки материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовался пакет программ Statistica 7.0 (Statsoft). Проводился анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющие приблизительно нормальное распределение, описаны в формате среднее значение±среднее квадратическое отклонение, в случае отличного от нормального распределения, центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный раз-

Таблица 1. Дизайн исследования

	В(-1) 0 дней	В(0) +7 дней	В(1) +14 дней
Информированное согласие	+	-	-
Физикальный осмотр	+	+	+
ЭКГ в 12-ти отведениях	+	-	-
Лабораторная диагностика	-	+	-
Нейропсихологическое обследование	-	+	+*
Выдача препарата	-	+	-

* – проводилось в случае достижения «целевого» уровня АД

мах 25-й и 75-й процентиля). Сравнение в исследуемых группах проводили при помощи непараметрических методов: метода Краскела-Уоллиса (для сравнения трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона для парных сравнений (для сравнения двух зависимых групп). Анализ связи проводился с использованием непараметрического метода Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты

Клинико-демографическая и социальная характеристики участников исследования представлены в табл. 2.

При проведении нейропсихологического исследования у 27% больных определялось снижение суммарного балла MMSE, соответствующее преддементным когнитивным расстройствам. В 53% случаев воз-

Таблица 2. Клинико-демографическая и социальная характеристики пациентов (n=97)

Признак	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	68 (70)/29 (30)
Средний возраст, лет	46,7±8,0
Высшее образование, n (%)	49 (51)
Неоконченное высшее образование, n (%)	2 (2)
Среднее специальное образование, n (%)	46 (47)
Социальная категория: служащий, n (%)	24 (25)
Социальная категория: рабочий, n (%)	54 (56)
Другие социальные категории, n (%)	19 (19)
Курение, n (%)	32 (33)
Абдоминальное ожирение 1-2 степени, n (%)	13 (13)
Длительность АГ, лет	7,7±0,9
Гиперхолестеринемия, n (%)	50 (51,5)
Сахарный диабет 2 типа, компенсированный, n (%)	9 (9)
АГ 1 ст., n (%)	21 (21,6)
АГ 2 ст., n (%)	44 (45,4)
АГ 3 ст., n (%)	32 (33)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, n (%)	4 (4,1)
ИБС. Стенокардия напряжения, n (%)	7 (7,2)
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	2 (2,1)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	3 (3,1)
Риск низкий (по SCORE до 5%), n (%)	74 (76,3)
Риск средний (по SCORE 5-10%), n (%)	10 (10,3)
Риск высокий (по SCORE более 10%), n (%)	13 (13,4)
САД, мм рт.ст.	170,3±16,2
ДАД, мм рт.ст.	96,6±7,2
срАД, мм рт.ст.	121,2±8,7
Данные представлены в виде M±SD или n (%)	

никали ошибки, связанные со снижением внимания: больные ошибались при проведении пробы с пятью вычитаниями из числа «100», им требовалось больше внимания и усилий для выполнения умственных упражнений, было трудно сосредоточиться, переключиться с одного этапа деятельности на другой. Такой же процент ошибок (31%) регистрировался и при исследовании памяти больных АГ: при проведении интерференции выявлялось нарушение воспроизведения заученного материала, т.е. после того как пациента просили выполнить другое, не связанное с запоминанием задание, он не мог в полном объеме воспроизвести заученный материал. Следует заметить, что у 22% обследованных больных в ходе нейропсихологического обследования одновременно регистрировались нарушения как памяти, так и внимания.

У 31% исследованных больных были выявлены нарушения ориентации во времени, то есть каждый третий больной ошибался в числе, месяце, годе либо дне недели исследования.

Проблем с выполнением устной команды выявлено не было. При выполнении письменной команды у 20% больных при перерисовке возникали пространственные искажения или несоединение линий.

При сравнении показателей MMSE у пациентов с разной степенью АГ статистически достоверные различия были выявлены по шкалам «Память», «Внимание» и по суммарному баллу MMSE (рис. 1).

Так, из представленной диаграммы видно, что у больных АГ 1 степени показатели по шкале «Память» укладываются в интерквартильный размах от 2,5 до 3,0 баллов, в то время как 50% всех больных АГ 2 и 3 степени имеют значение этого параметра в диапазоне от 2,0 до 3,0 баллов ($p=0,0271$). Более ярко видна обратная корреляция между степенью АГ и баллом когнитивной функции на примере шкалы «Внимание» и суммарного балла MMSE: максимальные значения этих показателей регистрировались при 1 степени повышения АД, в дальнейшем они прогрессирующе снижались, достигая минимальных значений у больных тяжелой гипертензией ($p=0,0155$ и $p=0,045$, соответственно). Выявленная закономерность подтверждается результатами проведенного корреляционного анализа (табл. 3).

По результатам обследования на визите В₁ 49 (50,5%) пациентов достигли целевого уровня АД (побочные эффекты в этой группе больных зарегистрированы не были). В начале исследования уровень САД у данной группы больных ($n=49$) составлял $160,2\pm 34,2$ мм рт.ст., ДАД $92,9\pm 13,8$ мм рт.ст.; срАД $115,4\pm 19,3$ мм рт.ст. После проведения монотерапии амлодипином уровни САД, ДАД и срАД, соответственно, составили $128,7\pm 5,7$, $82,7\pm 2,5$ и $97,9\pm 2,3$ мм рт.ст.

После проведенного лечения амлодипином отме-

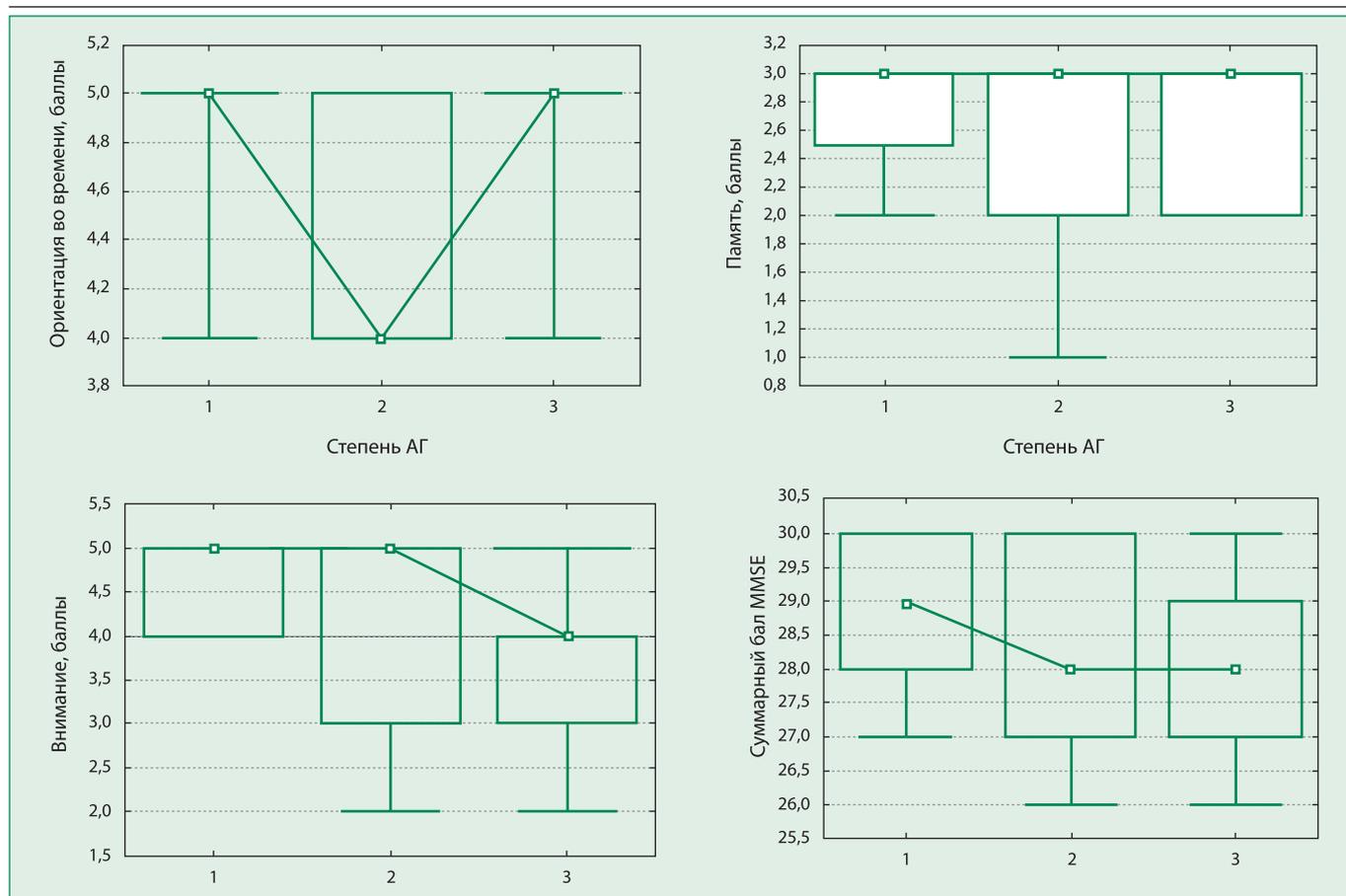


Рис. 1. Показатели MMSE у больных АГ разной степени

чается регресс когнитивного дефицита, проявляющийся в приросте суммарного балла MMSE. Как результат, у больных АГ преддементные нарушения стали регистрироваться на 10% реже (26% против 16%; $p=0,013$; рис. 2). Определяются увеличения значений и по другим показателям, оценивающим когнитивные функции (табл. 4). В табл. 4 указан процент больных АГ,

у которых регистрируется снижение тех или иных показателей MMSE. Статистически значимые различия отмечены по шкалам «Ориентация во времени», «Внимание», «Память» и суммарному баллу MMSE. При этом результаты при выполнении письменной команды существенно не изменились. У больных АГ 1 степени изменения исследуемых показателей оказались стати-

Таблица 3. Результаты проведенного корреляционного анализа (выделены достоверные взаимосвязи)

	Суммарный балл MMSE	Внимание	Память	Возраст	Длительность АГ	САД	ДАД	срАД
Суммарный балл MMSE	1,00							
Внимание	<u>0,49</u>	1,00						
Память	<u>0,56</u>	<u>0,35</u>	1,00					
Возраст	-0,15	-0,08	-0,09	1,00				
Длительность АГ	-0,27	-0,15	-0,16	0,09	1,00			
САД	<u>-0,35</u>	-0,24	<u>-0,40</u>	0,17	0,23	1,00		
ДАД	<u>-0,46</u>	<u>-0,37</u>	<u>-0,30</u>	0,05	0,03	<u>0,54</u>	1,00	
срАД	-0,23	<u>-0,31</u>	-0,28	0,09	0,09	<u>0,93</u>	<u>0,83</u>	1,00

Ранговая корреляция Спирмена; помечены значимые корреляции при $p < 0,05$



Рис. 2. Регресс когнитивного дефицита на фоне лечения у больных АГ

стически недостоверными. У больных с АГ 2 степени на фоне лечения примерно в равной степени улучшились параметры по оцениваемым когнитивным шкалам. При этом самое эффективное влияние полученная гипотензивная терапия оказывала на внимание и память больных (нормальные показатели регистрировались, соответственно, на 5% и 6% чаще). У больных с 3 степенью повышения АД максимальный прирост (13%) отмечается по шкале «Внимание», что подчеркивает эффективность терапии амлодипином в коррекции когнитивного дефицита у этой группы больных.

Обсуждение результатов

При проведении нейропсихологического обследования у больных АГ были выявлены изменения когнитивного статуса, соответствующие литературным данным: замедленность мышления [7], нарушения внимания и памяти [8]. Так, существует мнение, что для больных АГ характерны нарушения оперативной памяти, при этом им сложно удерживать большие объемы информации, что существенно затрудняет процессы об-

учения и получения новых навыков [9, 10].

В проведенном исследовании были обнаружены нарушения ориентации во времени, что противоречит общепринятому мнению об отсутствии подобных изменений у больных АГ с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) [11]. Стоит отметить, что типичная ошибка при оценке ориентации во времени заключалась в неправильном назывании дня недели. На наш взгляд, при интерпретации этих результатов стоит принимать во внимание особенности работы обследованных больных (как правило, сменный режим работы).

Таким образом, выявленные у больных АГ изменения соответствуют, по R. Peterson (2004), амнестическому мультифункциональному типу умеренных когнитивных расстройств (сочетание нарушений памяти с изменениями в других сферах), который считается предвестником сосудистой деменции [12].

Проведенное лечение нивелировало когнитивный дефицит, улучшая внимание и память больных АГ. Подобные эффекты терапии амлодипином были получены и другими авторами [13].

Заключение

Таким образом, степень когнитивного дефицита коррелирует со степенью АГ: при 1 степени повышения АД суммарный балл MMSE имеет максимальные, при 3 степени — минимальные значения. Монотерапия антагонистом кальциевых каналов амлодипином приводит к улучшению когнитивно-мнестических функций больных АГ: повышению концентрации и переключаемости внимания, улучшению памяти. Однако следует подчеркнуть, что исходные нарушения были умеренными, а улучшение памяти в немалой степени зависит от улучшения внимания при выполнении теста.

Таблица 4. Частота регистрации снижения показателей MMSE на фоне лечения амлодипином

Параметр	Все пациенты (n=49)		АГ 1 степени (n=16)		АГ 2 степени (n=19)		АГ 3 степени (n=14)	
	Исходно	Через 2 нед						
Суммарный балл MMSE, %	26	16*	2	0	12	8*	12	8*
Ориентация во времени, %	31	20*	4	2	20	14*	7	4
Внимание, %	53	29*	14	8*	15	10*	24	11*
Память, %	31	14*	8	2	10	4*	13	8
Письменная команда, %	20	18	6	4	8	8	6	6

* — Различия между параметрами внутри групп на фоне лечения статистически достоверны, p<0,05

Литература

1. Konradi A.O. Antihypertensive therapy in the prevention and correction of cognitive disorders. *Obzory klinicheskoy kardiologii* 2006; 8:38-42. Russian (Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств. *Обзоры клинической кардиологии* 2006; 8:38-42).
2. Forette F., Seux M.L., Staussen J.A. et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18):661-63.
3. Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palu C., Leonetti G., Magnani B., Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76.
4. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A., Buckalew V.M., Canossa-Terris M., Carr A.A., Kappagoda T., Rocco M.V., Schnaper H.W., Sowers J.R., Bond M.G. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-91.
5. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-764.
6. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., Dahlöf B., Lanke J., Schersten B., Wester P.O., Hedner T., de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-6.
7. Gurevich M.A. The problem of cognitive decline and stroke in cardiology practice. *Consilium Medicum* 2006; 8(5):23-25. Russian (Гуревич М.А. Проблема когнитивных расстройств и мозгового инсульта в кардиологической практике. *Consilium Medicum* 2006; 8(5):23-25).
8. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Age cognitive dysfunction: diagnosis and treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2006; 11:33-38. Russian (Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии* 2006; 11:33-38).
9. Drozdova I.V., Drozdov V.A. Effect of combined antihypertensive therapy on the psychological state of patients with arterial hypertension with nosogenias. *Meditsinskaya psikhologiya. Meditsinskaya psikhologiya* 2008; 2:78-81. Russian (Дроздова И.В., Дроздов В.А. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на психологическое состояние больных артериальной гипертензией с нозогениями. *Медицинская психология. Медицинская психология* 2008; 2:78-81).
10. Efimova I.Iu., Efimova N.Iu., Triss S.V., Lishmanov Iu.B. Changes of cerebral perfusion and cognitive function in patients with essential hypertension at the background of hypotensive therapy. *Kardiologiya* 2006; 46(1):50. Russian (Ефимова И.Ю., Ефимова Н.Ю., Трисс С.В. и др. Изменения церебральной перфузии и когнитивной функции у больных эссенциальной гипертензией на фоне гипотензивной терапии. *Кардиология* 2006; 1:50).
11. Sorokina I.B., Gudkova A.A., Gekht A.B. Mild cognitive impairment in vascular diseases of the brain: diagnosis and treatment principles. *Trudnyy patsient* 2010; 8(3):56-60. Russian (Сорокина И.Б., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии. *Трудный пациент* 2010; 8(3):56-60).
12. Nedogoda S.V., Brel' U.A., Chalyabi T.A. Angiotensin II receptor antagonist and ACE inhibitor effectiveness in cognitive function correction among elderly patients with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007; 3:19-23. Russian (Недогода С.В., Брель У.А., Чаляби Т.А. Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 3:19-23).
13. Polyatykina T.S., Mishina I.E., Bulychev G.I. et al. Effectiveness, safety, cognitive and emotional effects of amlodipine antihypertensive therapy in women with mild to moderate arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2006; 5(5):53-57. Russian (Полятыкина Т.С., Мишина И.Е. и соавт. Оценка эффективности, безопасности, влияния на когнитивные функции и эмоциональную сферу антигипертензивной терапии амлодипином у женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(5):53-57).

Поступила 29.12.2010

Принята в печать 10.06.2011

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, А.М. Малышева¹, Ю.Н. Полянская¹, Т.Г. Хелия¹, Н.П. Кутишенко¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2. 140000, Московская обл., Люберцы, Октябрьский просп. 338

Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений.

Данные доказательной медицины и реальная практика

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, А.М. Малышева¹, Ю.Н. Полянская¹, Т.Г. Хелия¹, Н.П. Кутишенко¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2. 140000, Московская обл., Люберцы, Октябрьский просп. 338

Цель. Изучить частоту назначения клопидогрела больным, имеющим показания к применению этого препарата в соответствии с современными клиническими рекомендациями. **Материал и методы.** Для оценки применения клопидогрела была использована база данных больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), и база данных больных, которым была выполнена коронароангиография в связи с наличием стабильно протекавшей ИБС. Опрошены 84 больных, перенесших острый ИМ, и 239 больных ИБС, которым была проведена ангиопластика с установкой стента.

Результаты. Из 84 больных, перенесших острый ИМ, клопидогрел в течение 12 мес принимали всего 14 (16,6%) человек. Среди 239 больных, которым была выполнена ангиопластика со стентированием, клопидогрел в течение 12 мес принимали лишь 112 (47%) человек.

Заключение. Несмотря на необходимость применения двойной антиагрегантной терапии после перенесенного ИМ и коронарной ангиопластики, большинство таких больных клопидогрел не получает.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, коронарная ангиопластика, клопидогрел.

РФК 2011;7(3):319–322

Modern antiplatelet therapy of ischemic heart disease patients with high risk of thrombotic events: data from evidence-based medicine and real practice

S.Yu. Martsevich^{1,2*}, M.L. Ginzburg³, A.M. Malysheva¹, Yu.N. Polyanskaya¹, T.G. Kheliya¹, N.P. Kutishenko¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ Lyubertsy District Hospital № 2. Oktjabr'skij prosp. 338, Lyubertsy, Moscow Region, 140000 Russia

Aim. To study a rate of clopidogrel use in patients having indications for clopidogrel therapy according with up to date guidelines.

Material and methods. Database of patients experienced acute myocardial infarction (MI) and database of patients experienced angiography because of stable ischemic heart disease (IHD) were used to evaluate clopidogrel therapy implementation. Patients with acute MI (n=84) and patients with IHD after angioplasty (n=239) were interviewed.

Results. Only 14 of 84 (16.6%) patients after acute MI and 112 of 239 (47%) patients after angioplasty were taken clopidogrel within 12 months.

Conclusion. The majority of patients after MI and coronary angioplasty do not receive clopidogrel despite the need of dual antiplatelet agents therapy.

Key words: ischemic heart disease, acute myocardial infarction, coronary angioplasty, clopidogrel.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):319–322

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Терапия антиагрегантами стала стандартом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с 80-х гг. XX века. В значительной степени этому способствовали

результаты ряда крупных контролируемых исследований (КИ), в первую очередь исследования ISIS-2, в котором было продемонстрировано, что ацетилсалициловая кислота (АСК), назначаемая в первые часы острого инфаркта миокарда (ИМ), достоверно снижает смертность от сердечно-сосудистых причин [1]. Способность антиагрегантов улучшать прогноз жизни больных с различными формами ИБС была подтверждена и в ряде мета-анализов [2]. Поэтому на сегодняшний день все клинические рекомендации однозначно настаивают на том, чтобы АСК назначалась всем больным с любыми формами ИБС неограниченно долго, если только нет противопоказаний к ее использованию.

С конца 80-х гг. XX века стали доступны новые препараты, обладающие антитромбоцитарным действием, — тиенопиридины — ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, первым из которых стал тик-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гинзбург Михаил Львович — к.м.н., заведующий отделением кардиологии Люберецкой районной больницы №2

Малышева Анна Михайловна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Полянская Юлия Николаевна — к.м.н., младший научный сотрудник того же отдела

Хелия Татьяна Георгиевна — аспирант того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

лопидин. Этот препарат доказал способность снижать вероятность осложнений ИБС при остром коронарном синдроме (ОКС), а также после установки стентов. Однако практически во всех исследованиях, где использовался тиклопидин, выявлялись и его типичные побочные действия (помимо увеличенного риск кровотечения), в основном со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура), которые оказались нехарактерными для других представителей этого класса препаратов и в последующем существенно ограничили его применение.

Появившийся вскоре клопидогрел продемонстрировал высокую эффективность в ряде крупных КИ, на основании которых построены многие современные принципы терапии антиагрегантами. Сравнение АСК с клопидогрелом выявило небольшие, но статистически значимые преимущества последнего в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с различными формами атеросклеротического поражения сосудов (перенесенный ИМ, перенесенный ишемический инсульт, атеросклеротические заболевания периферических артерий). По частоте побочных действий клопидогрел, по крайней мере, не уступал АСК [3].

Совместное назначение АСК и клопидогрела больным с острым коронарным синдромом давало статистически достоверное снижение частоты достижения первичной конечной точки — смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и инсульта (9,3% в основной группе и 11,4% в контрольной группе; $p < 0,001$) по сравнению с назначением только АСК. [4]. Такой метод применения антиагрегантов получил название двойной антиагрегантной терапии. Ее преимущества перед назначением только АСК впоследствии были доказаны и в крупнейшем исследовании COMPELL, которое проводилось у больных острым ИМ (в основном с подъемом сегмента ST) [5]. Однако при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний прямых доказательств преимущества двойной антиагрегантной терапии перед монотерапией аспирином получено не было [6].

Эти и другие КИ легли в основу современных клинических рекомендаций, которые считают обязательной двойную антиагрегантную терапию всем больным, перенесшим ОКС (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) с развившимся после него ИМ без подъема сегмента ST (класс рекомендаций I, уровень доказательств B), или ИМ с подъемом сегмента ST (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). При этом подразумевается, что терапия АСК должна продолжаться неограниченно долго, а терапия клопидогрелом — в идеале не менее 12 мес [7-9]. Кроме того, согласно современным клиническим рекомендациям, двойная антиагрегантная терапия должна назначаться после любой коронарной ангиопластики (класс рекомендаций I, уровень доказательств B), в особенности после установки стента с ле-

карственным покрытием. В этих случаях многие клинические рекомендации настаивают на том, что продолжительность двойной антиагрегантной терапии должна быть не менее 15 мес (класс рекомендаций II b, уровень доказательств C).

Несмотря на очевидность преимуществ двойной антиагрегантной терапии в отношении улучшения прогноза заболевания у названных выше категорий больных, в реальной клинической практике она назначается далеко не всегда. Целью нашей работы было выяснить, как часто используется двойная антиагрегантная терапия в практической медицине в тех случаях, когда она является обязательной с точки зрения современных клинических рекомендаций. В данной работе мы представляем результаты двух небольших выборочных исследований, заключавшихся в опросе больных, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациями прямые показания к назначению такой терапии.

Материал и методы

Первое исследование охватило больных, перенесших острый ИМ. Оно выполнялось в рамках исследования ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ИМ), основанного на регистрации всех случаев острого ИМ, произошедших на территории Люберецкого района Московской области [10]. В базе данных этого исследования были отобраны 158 больных (62 женщины и 96 мужчин), госпитализированных с диагнозом острый ИМ в Люберецкую районную больницу №2 за период с 17.12.2008 г. по 13.12.2009 г. и впоследствии выписанных из стационара. Всем больным при выписке из стационара рекомендовалось принимать вместе с аспирином клопидогрел в виде оригинального препарата или его дженериков.

С помощью телефонного опроса мы попытались установить контакт со всеми этими больными и выяснить, принимали ли они препараты клопидогрела, длительность их приема, а также причины отказа от приема. Использовали разработанную нами анкету, состоявшую из 5 вопросов. В случае смерти больного эту же информацию пытались получить от его родственников. Опрос проводился в течение 2010 г., т.е. в среднем через 1 год после перенесенного ИМ.

Другой проведенный нами опрос, касающийся применения клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии, охватил больных со стабильно протекающей ИБС, которым была проведена процедура ангиопластики с установкой стента. Для этого была использована база данных больных (674 человек), которым в ГНИЦ ПМ в 2004-2007 гг. была проведена коронароангиография (исследование ПРОГНОЗ-ИБС). Часть из этих больных ($n=295$) нуждались в соответствии с современными клини-

ческими рекомендациями в проведении терапии клопидогрелом, так как им в различные сроки после проведения первой коронароангиографии была проведена коронарная ангиопластика с установкой стентов. Этот опрос проводился при посещении больными клиники с помощью с помощью специальной анкеты, целью которой было узнать, принимали ли они клопидогрел, и если принимали, то в течение какого срока.

Результаты

Среди больных, перенесших ИМ (исследование ЛИС), с помощью телефонного звонка удалось установить жизненный статус 98 больных, 60 не отвечали на повторные телефонные звонки. Из этих 98 больных к моменту телефонного звонка 84 больных были живы, 14 умерли. Согласно данным опроса, из выживших клопидогрел принимали 14 человек, из них 5 прекратили принимать его досрочно по разным причинам (рис. 1). Определенно не принимали клопидогрел 63 человека, а 2 затруднились ответить на этот вопрос. Из умерших 14 человек 11, по словам родственников, клопидогрел определенно не принимали, в отношении 3 информации о приеме клопидогрела не было.

На вопрос о том, почему пациенты не принимали клопидогрел, из 63 человек 61 ответил, что это не рекомендовал лечащий врач поликлиники. На вопрос о том, знают ли пациенты что-либо о клопидогреле (из числа не принимавших его), только 15 ответили утвердительно, причем большинство счи-

тало, что этот препарат назначается исключительно больным, перенесшим процедуру установки стента.

Из 84 выживших больных только 15 были информированы о целях использования этого препарата, при этом 2 из них его никогда не принимали.

По данным исследования ПРОГНОЗ-ИБС, 20 из 295 больных, нуждавшихся в проведении двойной антиагрегантной терапии, умерли к моменту проведения опроса, с 36 контакт установить не удалось, остальные 239 были приглашены в клинику. Проведенный во время этого посещения опрос показал, что клопидогрел в течение 12 мес принимали 112 больных (47%), остальные принимали его в течение значительно более короткого срока (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, проведенные нами небольшие выборочные исследования (они продолжаются и в настоящее время) продемонстрировали, что большинство больных, нуждающихся в проведении двойной антиагрегантной терапии, этой терапии не получают в первую очередь из-за отсутствия приема клопидогрела. Несмотря на относительно небольшое количество опрошенных больных, оба опроса проводились с использованием основных правил проведения эпидемиологических исследований, соответственно, их результаты в определенной степени можно считать отражающими реальную ситуацию качества терапии антиагрегантами.

Безусловно, нельзя сравнивать напрямую ре-

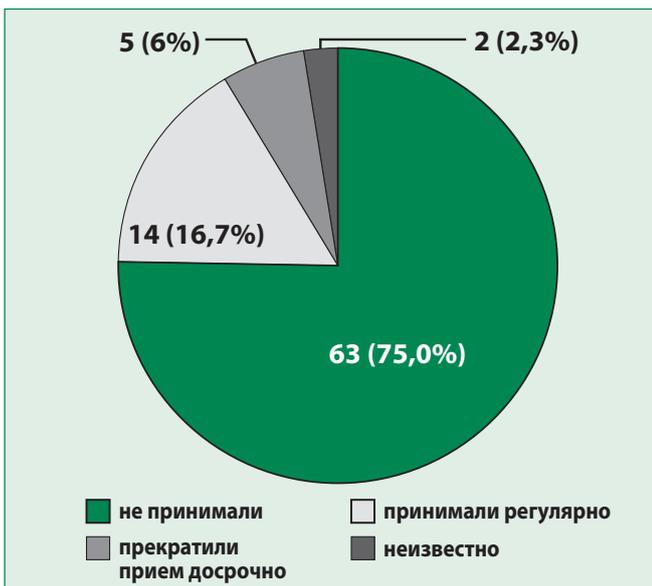


Рис. 1. Результаты телефонного опроса больных (n=84), перенесших острый ИМ, в отношении приема клопидогрела

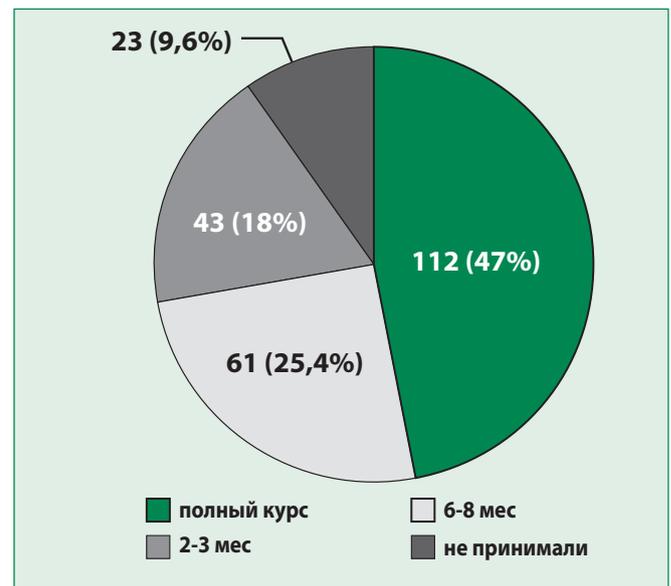


Рис. 2. Результаты опроса больных (n=239) перенесших процедуру ангиопластики коронарных артерий со стентированием, в отношении продолжительности применения клопидогрела

зультаты этих двух проведенных нами исследований в отношении качества проводимой терапии антиагрегантами (у больных, перенесших острый ИМ, и у больных, которым была выполнена коронарная ангиопластика), так как они проводились в разных регионах. Однако создается впечатление, что у пациентов, перенесших ангиопластику с установкой стента, ситуация с назначением клопидогрела несколько лучше (хотя применение клопидогрела только у 47% больных никак нельзя назвать хорошим результатом), чем у перенесших ИМ.

Заключение

В дальнейших исследованиях мы предполагаем выяснить более подробно, каковы были основные причины неназначения клопидогрела (в первую очередь, заключались ли они во враче или в больном), однако уже сейчас очевидно, что одной из причин (но, безусловно, не единственной) является высокая стоимость оригинального препарата (плавикс).

Появление в последнее время воспроизведенных препаратов клопидогрела (дженериков) значительно снизило затраты на покупку этого препарата, но одновременно поставило вопрос о взаимозаменяемости этих дженериков и оригинального препарата [11]. Учитывая непростую ситуацию с качеством дженериков, сложившуюся в нашей стране [12], можно рекомендовать практическому врачу останавливать свой выбор в первую очередь на тех дженериках, для которых существуют реальные доказательства их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [13, 14].

Достаточно надежным критерием может служить факт регистрации такими авторитетными организациями, как US FDA (Комитет по контролю за качеством и обращению лекарственных препаратов, пищевых продуктов и косметических средств США). Примером такого препарата клопидогреля в РФ на сегодняшний день является Плагрил («Д-р Реддис») [15].

Литература

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 332: 349-360.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
5. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
6. Bhatt D., Fox K.A.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
7. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
8. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
9. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):e215-367.
10. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *Klinitsist* 2011; 1: 24-27. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". *Клиницист* 2011; 1: 24-27).
11. Gabinskiy Ya.L., Oslina V.P., Afanas'eva N.S. Plavix or zilt? *Ural'skiy kardiologicheskij zhurnal* 2008; 3: 64-70. Russian (Габинский Я.Л., Ослина В.П., Афанасьева Н.С. Плавикс или зилт? *Уральский кардиологический журнал* 2008; 3: 64-70).
12. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interoperability? *Vestnik Roszdravnadzora* 2009; 4: 48-51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестник Росздравнадзора* 2009; 4: 48-51).
13. Rational pharmacotherapy in patients with cardiovascular disease. SCRF Recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 6 suppl 4: 1-56. Russian (Рациональная фармакотерапия больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6 приложение 4: 1-56).
14. Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Vashurina I.V. What is a therapeutic equivalence of generic drug and how to prove. *Rational Pharmacother Card* 2011;7(2):241-245. Russian (Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать. *РФК* 2011;7(2):241-245).
15. Approved Drug Products with therapeutic equivalence evaluations (Orange Book), 31 edition. US FDA; 2011. page 544. Available on: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.

Поступила 24.05.2011
Принята в печать 31.05.2011



*В потоке
ЖИЗНИ*

ПЛАГРИЛ®

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ

- Безопасная профилактика инфаркта миокарда на каждый день

- Единственный генерический клопидогрел в России, который одобрен Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- Журнал ВНОК, 6 выпусков в год
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Публикация рекомендаций Европейского общества кардиологов
- Рецензирование, многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Сотрудничество с JACC

Подписные индексы	Роспечать	Пресса России
Для физических лиц	20168	81306
Для юридических лиц	20169	81309

Можно подписаться через издательство (см. www.rpcardio.ru)

Редакция: +7 (495) 624-55-09; E-mail: otsec@sticom.ru
Издательство: +7 (495) 585-44-15; E-mail: rpc@sticom.ru

Представлен в Российском индексе научного цитирования
и в международной библиографической системе Index Copernicus

www.rpcardio.ru

Р
Ф
К

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В.А. Сулимов, А.С. Лишута*

ГОУ ВПО Первый московский медицинский университет (МГМУ) им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий

В.А. Сулимов, А.С. Лишута*

Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Рассматривают основные принципы ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов (2010). Освещают особенности диагностики ФП с оценкой ее течения и тяжести, принципы профилактики осложнений и выбора стратегии лечения пациентов с ФП (контроль ритма или контроль частоты сердечных сокращений).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, антиаритмическая терапия, дронедрон.

РФК 2011;7(3):323-333

Prospects for the treatment of patients with atrial fibrillation

V.A. Sulimov, A.S. Lishuta*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Basic principles of the management of patients with atrial fibrillation (AF) are discussed taking into account recommendations of the European Society of Cardiology (2010). Peculiarities of AF diagnosis, clinical course and severity estimation, approaches to complications prevention and therapy strategy choice in patients with AF (rhythm control or heart rate control) are presented.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, antiarrhythmic therapy, dronedarone.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):323-333

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexeylish@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений ритма сердца. Этой аритмией страдают около 0,4% населения нашей планеты. Частота возникновения ФП возрастает с увеличением возраста населения [1].

Распространенность ФП широко варьирует в разных странах. Так, распространенность ФП в Швейцарии является одной из самых низких в европейской популяции: ФП выявлена у 0,88% представителей общей популяции (1,26% — среди мужчин и 0,44% — среди женщин) [2]. В португальской же популяции >40 лет отмечается относительно высокая распространенность ФП, которая, по данным исследования FAMA (The Fenofibrate and Metformin for Atherogenic Dyslipidemia), составила 2,5%, в возрасте 70-79 лет — 6,6%, а старше 80 лет — 10,4% [3]. В ряде Европейских стран отмечается непрерывный рост распространенности ФП. За последнее десятилетие распространенность ФП среди мужчин возросла на 1,8%, среди женщин — на 2,3%. В дальнейшем при неизменных уровнях заболеваемости и смер-

ности распространенность ФП к 2050 г. может достичь 3,5%, а при имеющемся темпе роста встречаемости ФП — до 4,3% [4].

В США распространенность ФП составляет 1,12%. По данным переписи населения в 2005 г., ФП имели более 3 млн человек. По прогнозам американских исследователей, их количество к 2050 г. может возрасти до 7,5-10 млн [5], а при сохранении темпов роста заболеваемости — до 15,9 млн [6].

Несмотря на то, что ФП не представляет непосредственной опасности для жизни, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности (СН). Однако ФП связана не только с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, но и со снижением качества жизни пациентов. Кроме того, ФП является одной из основных причин увеличения встречаемости тромбоэмболических осложнений. В среднем, риск развития инсульта среди пациентов с ФП составляет 5% в год [7]. Наконец, ФП — самая частая причина госпитализации в связи с нарушениями ритма сердца: почти 30% всех госпитализаций, обусловленных аритмиями, приходится на долю ФП [8].

Высокие распространенность ФП и ее осложнений, а также частота госпитализаций обуславливают и высокую социальную значимость этого патологического состояния. Средние расходы на стационарную по-

Сведения об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лишута Алексей Сергеевич — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

мощь в европейских странах (Греция, Италия, Польша, Испания и Нидерланды) составляют 1 363-6 465 евро. В Германии расходы на одного пациента с ФП только за первый год составили 7688 ± 954 евро [9].

Расчетная распространенность ФП составляет 3,2 на 1000 человек, а общее число случаев ФП в России — около 2,5 млн. Число госпитализаций может составить 1,227 млн ежегодно, среднее значение койко-дней на 1 случай ФП — 6,9 дней, расчетная летальность — 1%, а суммарное число дней нетрудоспособности может достигать 3,386 млн. Экономическое бремя ФП в РФ может составить 53,77 млрд рублей в год [10].

С учетом неблагоприятной эпидемиологической и социальной ситуации в отношении ФП научные сообщества публикуют рекомендации по ведению пациентов с ФП, подготовленные на основании исследований, проводившихся в разных странах мира. Европейское Общество Кардиологов (ESC), Американский Колледж Кардиологов (ACC) и Американская Ассоциация Сердца (AHA) в 2001 и 2006 гг. выпустили в свет такие рекомендации. В связи с накоплением новых данных потребовалась разработка новой версии рекомендаций [1], которая была представлена в конце августа 2010 г. на Конгрессе Европейского Общества Кардиологов, проходившего в Стокгольме.

Основные принципы ведения пациентов с ФП

Основные принципы ведения пациентов с ФП можно разбить на три основных этапа.

Первый этап — диагностика и верификация самой аритмии. Следует подчеркнуть, что в Европейских Рекомендациях [1] произошли существенные изменения по сравнению с предыдущими Рекомендациями в классификации ФП. Ранее выделяли 3 типа ФП [8]:

- *пароксизмальная* (paroxysmal), основными критериями которой считаются способность к самопроизвольному прекращению и длительность до 7 сут (обычно она прекращается в первые 48 ч);
- *персистирующая* (persistent), основными особенностями которой являются длительность более 7 дн и неспособность к самопроизвольному прекращению, а синусовый ритм может быть восстановлен только с помощью медикаментозной либо электрической кардиоверсии. При этом в понятие персистирующей формы ФП входила и ФП, существовавшая длительный период времени (более 1 г.);
- *постоянная* (permanent), длящаяся более 1 года и характеризующаяся тем, что не может быть устранена кардиоверсией, либо такие попытки не принимались.

В Рекомендациях 2010 г. предлагается дополнительно выделять еще и длительную персистирующую ФП, ко-

торая характеризуется тем, что существует длительно, более 1 г., т.е. по ранее существовавшей классификации она формально могла быть отнесена к постоянной форме, но в отличие от постоянной формы ФП она может быть устранена, если по какой-либо причине такая попытка будет предпринята с целью осуществления стратегии контроля синусового ритма.

В ходе «естественного течения» ФП трансформируется из бессимптомных эпизодов в пароксизмальную, затем персистирующую и постоянную формы. Поэтому особое место с учетом ограниченных возможностей современных методов ЭКГ-диагностики занимает выявление *бессимптомной формы* ФП. Даже 24-часовое и 7-суточное холтеровское мониторирование выявляют ее только в 50-70% всех реально возникающих эпизодов ФП.

Одним из наиболее информативных методов выявления любых нарушений ритма сердца, в том числе бессимптомных, является использование имплантируемых петлевых регистраторов, которые могут считаться «золотым стандартом» диагностики аритмий [11]. Последние позволяют в течение длительного времени (несколько лет) постоянно записывать ЭКГ в 8-40-минутной петле (в зависимости от модели регистратора) с возможностью извлечения из памяти этого имплантируемого устройства необходимых фрагментов ЭКГ, зарегистрированных во время возникновения эпизодов аритмии, в том числе бессимптомной. В то же время, не вызывает сомнений, что, с практической точки зрения, имплантировать такое устройство всем больным для оценки эффективности профилактики рецидивов ФП невозможно.

Сравнение результатов оценки частоты возникновения эпизодов ФП, основанных на данных, которые были получены при использовании имплантируемых петлевых регистраторов и других методов оценки, показало, что у больных с рецидивирующей пароксизмальной формой ФП 50% всех эпизодов аритмии были бессимптомными, а отрицательная прогностическая значимость 12 холтеровских записей ЭКГ, выполненных в течение 12 мес у больных с пароксизмальной формой ФП и демонстрировавших наличие у них синусового ритма, составила 30% [12].

Таким образом, приходится признать несовершенство современных методов оценки эффективности антиаритмической терапии, основанных на электрокардиографических критериях (за исключением имплантируемых петлевых регистраторов), а также и их малую информативность.

Неотъемлемым компонентом диагностики ФП является объективная оценка тяжести симптомов, обусловленных непосредственно ФП, при помощи шкалы EHRA (European Heart Rhythm Association) [13], наминающей классификацию степени тяжести хрони-

ческой сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов (NYHA):

- I класс — отсутствие клинических признаков;
- II класс — «умеренно выраженные» симптомы, при которых нормальная ежедневная физическая активность не страдает;
- III класс — «выраженные симптомы», при которых нормальная ежедневная активность снижена;
- IV класс — «инвалидизирующие» симптомы, при которых нормальная ежедневная активность невозможна.

Эта шкала оценки тяжести симптомов сердечной недостаточности, обусловленных самой аритмией, имеет важное практическое значение для выбора стратегии лечения: контроль синусового ритма либо контроль ЧСС. В основе этого выбора лежат не только субъективное мнение и клинический опыт врача, но и объективные *количественные критерии*. Так, если по этой шкале оценки тяжести симптомов, обусловленных ФП, пациент набирает III или IV балла, в качестве первоначальной стратегии его лечения целесообразно выбирать стратегию контроля ритма. Если пациент набирает I или II балла по шкале EHRA, то в качестве первоначальной стратегии его лечения оправдан выбор стратегии контроля ЧСС.

На этом этапе также крайне важно попытаться выявить заболевание сердца, лежащее в основе возникновения ФП, что позволит направить лечение ФП на ее причину.

Таким образом, основными моментами этого этапа являются регистрация ФП с помощью доступных методов, выявление заболевания, лежащего в основе возникновения ФП, а также клиническая оценка тяжести симптомов, связанных с самой аритмией (по шкале EHRA).

Антикоагулянтная терапия

Вторым этапом ведения больных с ФП является оценка необходимости проведения *антикоагулянтной терапии*. Последняя является одним из ключевых моментов в ведении пациентов с ФП. В основе решения о необходимости проведения антикоагулянтной терапии должна лежать оценка риска тромбоэмболических осложнений на основании шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASC, а не форма ФП, поскольку риск развития тромбоэмболических осложнений одинаков при пароксизмальной, персистирующей и постоянной формах ФП [1].

Антитромботическая терапия с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений показана всем больным с ФП за исключением больных низкого риска (изолированная ФП у лиц моложе 65 лет) либо при наличии противопоказаний [1].

В основу решения вопроса о необходимости проведения антитромботической терапии положена шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений CHADS₂ [14]. Наличие 2 и более баллов согласно этой шкале (высокий риск) является показанием к назначению оральных антикоагулянтов. Если пациент набирает 0 баллов (низкий риск), профилактика тромбоэмболических осложнений у него может осуществляться назначением ацетилсалициловой кислоты. У пациентов, набравших 1 балл (средний риск), профилактика тромбоэмболических осложнений может осуществляться как с помощью оральных антикоагулянтов, так и с помощью ацетилсалициловой кислоты.

Однако для более четкого определения показаний к антитромботической терапии у этой категории больных предложена модифицированная шкала CHA₂DS₂-VASC [15], учитывающая дополнительные факторы риска инсульта, которые могут повлиять на назначение антикоагулянтной терапии. По данной шкале больной максимально может набрать 9 баллов. Если больной набирает ≥2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC, ему показано назначение оральных антикоагулянтов, 1 балл — профилактику тромбоэмболических осложнений у него можно проводить как оральными антикоагулянтами, так и ацетилсалициловой кислотой, но использование первых предпочтительнее. При отсутствии у больного факторов риска в качестве антитромботической терапии может использоваться ацетилсалициловая кислота, но рекомендуется у таких больных вообще отказаться от профилактики тромбоэмболических осложнений, поскольку риск желудочно-кишечных осложнений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты выше, чем риск возможных тромбоэмболий.

Следует отметить, что у 38% больных с рецидивирующей ФП эпизоды аритмии протекают бессимптомно и длятся более 48 ч, создавая реальную угрозу тромбоэмболических осложнений. Кроме того, у 16% больных, у которых в течение 3 мес наблюдения с помощью обычных методов контроля было документировано наличие синусового ритма, возникали бессимптомные эпизоды ФП, длившиеся более 48 ч [16].

Основным препаратом для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП являются антагонисты витамина К. Лечение антагонистами витамина К приводит к высокодостоверному снижению относительного риска развития инсульта на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска любого инсульта на 2,7%, а относительный риск возникновения ишемического инсульта снижается на 67% [17]. Применение аспирина при низком риске тромбоэмболических осложнений способствует снижению риска инвалидизирующего инсульта на 13%, неинвалидизирующего инсульта — на 29%, ишемического инсульта — на 21% [17]. По данным мета-анализа контроли-

руемых исследований всех антитромбоцитарных средств, их применение привело к снижению риска инсульта на 22% [17]. Применение нового орального антикоагулянта, прямого ингибитора тромбина, эффективность которого показана в исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), разрешено еще далеко не во всех странах Европы, из-за чего, возможно, в новых Рекомендациях ему уделено мало внимания.

Использование шкалы оценки риска кровотечений на фоне проведения антитромботической терапии у пациентов с ФП (HAS-BLED) [18] позволяет снизить их частоту. Клиническими факторами риска, увеличивающими вероятность кровотечений, являются артериальная гипертония (систолическое АД ≥ 160 мм рт.ст.), нарушение функции почек (креатинин плазмы ≥ 200 ммоль/л), нарушение функции печени (>2 -кратное повышение уровня билирубина в сочетании с >3 -кратным повышением уровня АСТ и АЛТ), инсульт в анамнезе, кровотечение в анамнезе, нестабильный уровень МНО (МНО находится в терапевтическом диапазоне $< 60\%$ времени), возраст ≥ 65 лет, употребление лекарственных препаратов (антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных), злоупотребление алкоголем. Каждому из перечисленных клинических факторов риска присвоен 1 балл, максимально больной может набрать 9 баллов. У больных, набравших 3 и более баллов по шкале HAS-BLED, необходим более тщательный и более частый контроль за проводимой антитромботической терапией.

Антиаритмическая терапия

Третьим этапом ведения пациентов с ФП является *выбор стратегии лечения: контроль ритма либо контроль ЧСС*. В настоящее время существуют 2 стратегии лечения больных с ФП. Первая – восстановление синусового ритма с последующей профилактикой рецидивов аритмии с помощью медикаментозной антиаритмической терапии либо с помощью катетерной абляции (стратегия контроля ритма). Вторая – отказ от восстановления синусового ритма с адекватным урежением ЧСС и полноценной антикоагулянтной терапией на фоне сохраняющейся ФП (стратегия контроля ЧСС).

Независимо от выбранной стратегии в настоящее время основными целями лечения больных с ФП являются уменьшение выраженности клинических проявлений аритмии (устранение самой аритмии, профилактика ее рецидивов, замедление ЧСС в период существования аритмии) и предупреждение тромбоэмболических осложнений.

Определяя стратегию лечения пациента с ФП, врач всегда стоит перед выбором стратегии контроля ритма либо стратегии контроля ЧСС. Принимая во внимание, что синусовый ритм лучше, чем ФП, врачи в боль-

шинстве случаев стараются выбрать контроль ритма, даже путем героических усилий (многократные попытки восстановления синусового ритма, в том числе с помощью электрической кардиоверсии и его сохранения с помощью различных антиаритмических препаратов). По данным международного Регистра RECORD AF [19,20], в качестве первоначальной стратегии лечения пациентов с ФП 55% врачей в мире и 63% – в Российской Федерации выбирают контроль ритма.

В Европейских Рекомендациях [1] говорится о том, что если применение двух антиаритмических препаратов оказалось неэффективным в отношении уменьшения частоты рецидивов фибрилляции предсердий до клинически приемлемого значения, то целесообразно обсудить изменение стратегии лечения (переход на стратегию контроля ЧСС) либо использование с целью сохранения синусового ритма метода катетерной абляции. Более того, с появлением шкалы оценки тяжести симптомов (клинических проявлений), обусловленных непосредственно ФП – EHRA [13], у врачей появилась возможность объективизировать процесс выбора первоначальной стратегии лечения. В Европейских Рекомендациях [1] предлагается выбирать в качестве первоначальной стратегии стратегию контроля синусового ритма у больных с отчетливой клинической симптоматикой, связанной с самой ФП, которая сохраняется, несмотря на адекватное урежение ЧСС во время аритмии, т.е. в тех ситуациях, когда тяжесть симптомов по шкале EHRA ≥ 2 баллам. В то же время, первоначальную стратегию контроля ЧСС целесообразно выбирать у пожилых больных с минимальными клиническими проявлениями ФП (баллы по шкале EHRA=1). Кроме того, контроль ЧСС должен продолжаться осуществляться и у больных, которым была выбрана стратегия контроля синусового ритма (с помощью постоянного назначения антиаритмического препарата либо с помощью катетерной абляции) с целью адекватного контроля ЧСС во время рецидивов ФП.

Целью стратегии контроля ритма является попытка уменьшения клинической симптоматики, обусловленной ФП, а не «битва» за удержание синусового ритма. К тому же, антиаритмические препараты часто вызывают проаритмические и внесердечные побочные эффекты. Поэтому при выборе антиаритмического препарата с целью сохранения синусового ритма следует в первую очередь руководствоваться его безопасностью, а не эффективностью. Анализ 45 рандомизированных клинических исследований с участием более 12 тыс пациентов с ФП различной формы и длительности показал, что профилактическая эффективность существующих в настоящее время антиаритмических препаратов (преимущественно препараты I и III классов) составляет 30-80% [21].

В ходе многочисленных рандомизированных кли-

нических исследований [22-28] показано, что независимо от выбранной стратегии достоверных различий по общей, сердечно-сосудистой и некардиальной смертности, частоте развития инсультов не отмечалось, возникновение же клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений зависит не от выбора стратегии лечения ФП, а от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [19,20].

По результатам исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), при выборе стратегии контроля ритма общая смертность была недостоверно выше, чем при контроле ЧСС (рис. 1) [29].

Несмотря на преимущества, которые дает синусовый ритм, применение антиаритмических препаратов для его поддержания имеет и определенные недостатки. Так, само использование антиаритмических препаратов способно повысить риск общей смертности.

Это нашло свое подтверждение и в мета-анализе 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивались стратегия контроля ритма и стратегия контроля ЧСС (табл. 1).

Все они показывают, что нет существенной разницы между стратегиями контроля ритма и ЧСС. Причиной этому может быть нивелирование положительного влияния сохранения синусового ритма на общую и сердечно-сосудистую смертность, продолжительность жизни, развитие и прогрессирование СН тяжелыми по-

бочными эффектами антиаритмических препаратов.

В том же исследовании AFFIRM у больных, в большинстве случаев принимавших для удержания синусового ритма амиодарон или соталол, были достоверно чаще указаны такие побочные эффекты, как угрожающая жизни желудочковая тахикардия torsades de pointes (0,8% в группе контроля ритма и 0,2% в группе контроля ЧСС; $p < 0,007$), остановка кровообращения вследствие брадиаритмий (0,6 и 0,1%, соответственно; $p < 0,01$), а также выраженные побочные реакции органов дыхания и желудочно-кишечного тракта [31].

Схожие результаты получены и в исследовании AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure), проведенном у пациентов с ФП и ХСН. Почти 1 400 пациентов с ФП и ХСН были рандомизированы либо для контроля ритма, либо для ЧСС. Кривые Каплана-Мейера показывают, что даже при ХСН преимущества контроля ритма над контролем ЧСС неочевидны (рис. 2).

Конечно, результаты сравнения двух стратегий лечения больных с ФП не означают превосходства существования ФП над сохранением синусового ритма, а лишь демонстрируют, что современные возможности медикаментозной профилактики рецидивов ФП и сохранения синусового ритма не являются достаточно безопасными для большинства больных.

К тому же, результаты исследования CAFÉ II (Chronic Atrial Fibrillation and Heart Failure), построенного по тому же принципу, что и AF-CHF, пошли вразрез с более круп-

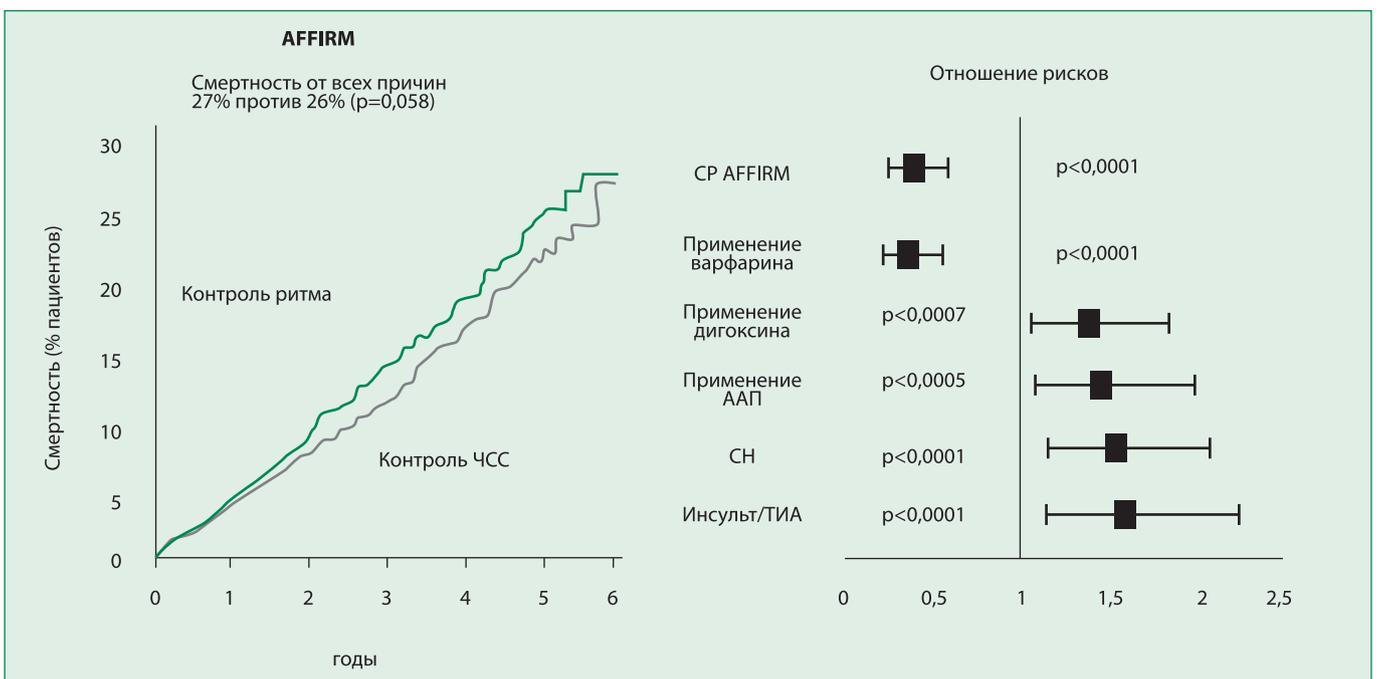


Рис. 1. Результаты сравнения стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС: антиаритмические препараты не снижают общую смертность у больных с ФП при выборе стратегии контроля ритма (исследование AFFIRM) [27]

ЧСС — частота сердечных сокращений; CP — синусовый ритм; ААП — антиаритмические препараты; СН — сердечная недостаточность; ТИА — транзиторная ишемическая атака

Табл. 1. Обобщенные результаты основных клинических исследований, посвященных сравнению двух стратегий лечения больных с ФП (контроль частоты против контроля ритма) [30]

Исследование	Длительность ФП	Этиология ФП	Продолжительность наблюдения	Доля пациентов с СР
PIAF (n=252)	7 дней – 1 год	АГ 49%, ИБС 23%, КПС 16%, ХСН 17%, ИФП 15%	1 год	56% против 10%
STAF (n=200)	4 недели – 1 год	АГ 62,5%, ИБС 43,5%, КПС 13%, ХСН 12,5%, ИФП 10%	2 года	1 год: 40% против 12%; 2 года: 26% против 11%; 3 года: 23% против 0
RACE (n=522)	24 часа – 1 год	АГ 55% vs 43%, ИБС 26% vs 29%, ХСН 7% vs 11%, ИФП 21% vs 21%	3 года	40% против 10%
AFFIRM (n=4060)	6 часов – 6 месяцев	АГ 51%, ИБС 26%	3,5 лет	60% против 38% за 5 лет
HOT CAFE (n=205)	7 дней – 2 года	АГ, ИБС, нетяжелые КПС, ИФП	1 год	75% в группе контроля ритма; не указано в группе контроля ЧСС

ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КПС – клапанные пороки сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИФП – идиопатическая фибрилляция предсердий; СР – синусовый ритм

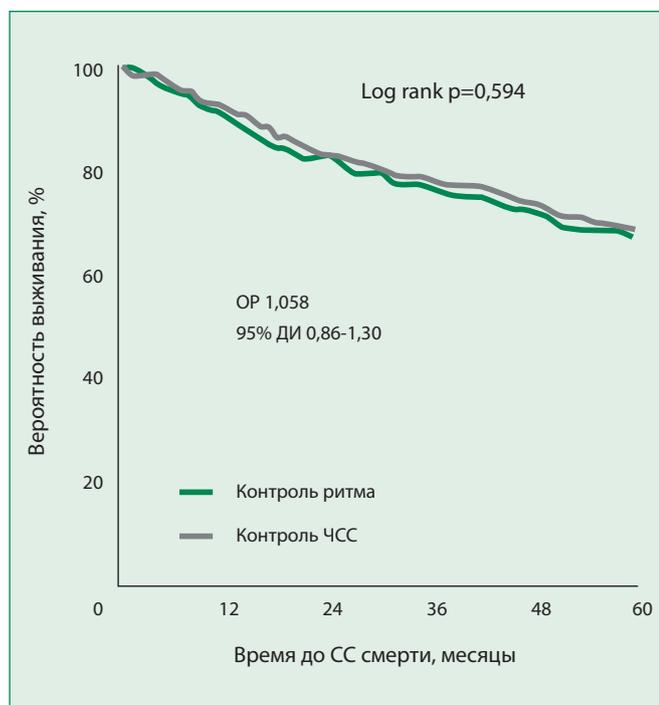


Рис. 2. Результаты сравнения стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС: антиаритмические препараты не снижают общую смертность у больных с ФП при выборе стратегии контроля ритма (исследование AF-CHF) [24]

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ЧСС — частота сердечных сокращений; СС — сердечно-сосудистый

ными исследованиями [32]. На рис. 3 можно увидеть, насколько качество жизни пациентов с контролем ритма было лучше, чем при контроле ЧСС.

Результаты этих сравнительных исследований подталкивают к созданию новых, более безопасных и более эффективных антиаритмических средств. Как только такие препараты будут созданы, изменятся и результаты сравнения двух стратегий ведения больных с ФП в пользу стратегии контроля ритма.

К тому же, впервые на уровне Европейских Рекомендаций стали обсуждаться новые цели в лечении больных с ФП – переход от контроля симптомов к контролю клинических исходов (сердечно-сосудистой и аритмической смертности, частоты таких сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт и инфаркт, а также частоты госпитализаций), т.е. ставится вопрос о целесообразности изменения парадигмы в лечении больных с ФП.

Впервые этот вопрос возник с появлением нового антиаритмического препарата III класса дронедарона, когда в исследованиях ADONIS (American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm) и EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm), в которых исследовалась его антиаритмическая активность в отношении профилактики рецидивов ФП (рис. 4), было отмечено, что по сравнению с плацебо дронедарон достоверно ($p=0,01$) на 27% снижал

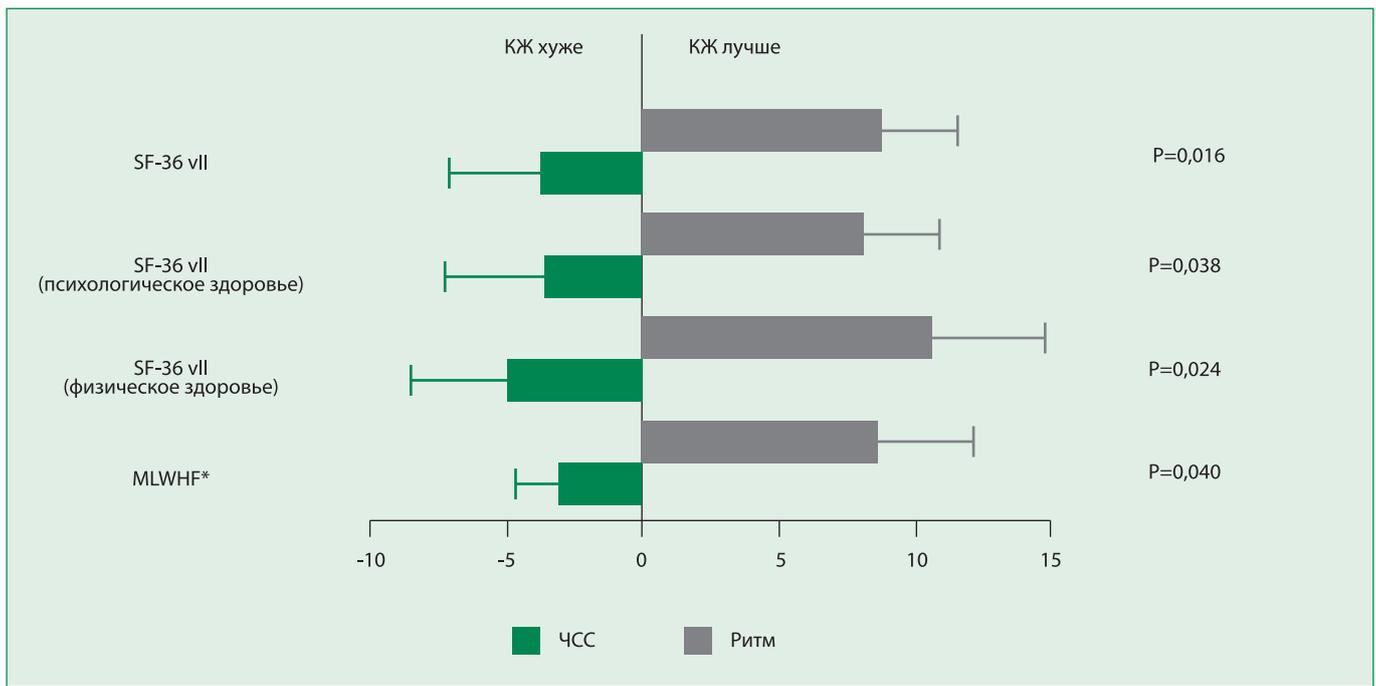


Рис. 3. Результаты сравнения влияния стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС (исследование CAFÉ II) [30]

*Инвертированный балл MLWHF; MLWHF — Миннесотский опросник качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью; SF-36 vII — краткий опросник качества жизни SF-36, версия II; КЖ — качество жизни; ЧСС — частота сердечных сокращений

суммарный риск смерти от любых причин и госпитализаций [33].

При этом была убедительно продемонстрирована антиаритмическая эффективность дронедарона по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии в отношении профилактики рецидивов ФП и трепетания предсердий. По данным исследований ADONIS и EURIDIS [33], дронедазон по сравнению с плацебо в 2,7 ($p=0,002$) и 2,3 ($p=0,01$) раза, соответственно, увеличивал время до первого рецидива ФП или трепетания предсердий. В исследовании ADONIS у больных, принимавших дронедазон в дозе 800 мг/сут, средний период до первого рецидива аритмии составил 96 дней, а у больных в группе плацебо — 41 день ($p=0,0138$). В исследовании EURIDIS средние интервалы времени до первого рецидива ФП или трепетания предсердий составляли, соответственно, 158 и 59 дней ($p=0,0017$). В течение 12 мес наблюдения на фоне приема дронедазона синусовый ритм сохранялся у 36-37% больных, а на фоне приема плацебо — у 25% ($p<0,01$).

С учетом выявленной в исследованиях ADONIS и EURIDIS способности дронедазона снижать общую смертность и частоту госпитализаций у пациентов с ФП было выполнено одно из наиболее крупных клинических исследований у больных с ФП — исследование ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of Dronedaronе 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or

death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter) [34].

Исследование ATHENA идеологически принципиально отличалось от всех проведенных ранее исследований, в которых оценивалась способность того либо иного антиаритмического препарата предупреждать рецидивы ФП, т.е. изучалась их антиаритмическая эффективность. Особенность исследования ATHENA заключалась в том, что его целью являлась оцен-

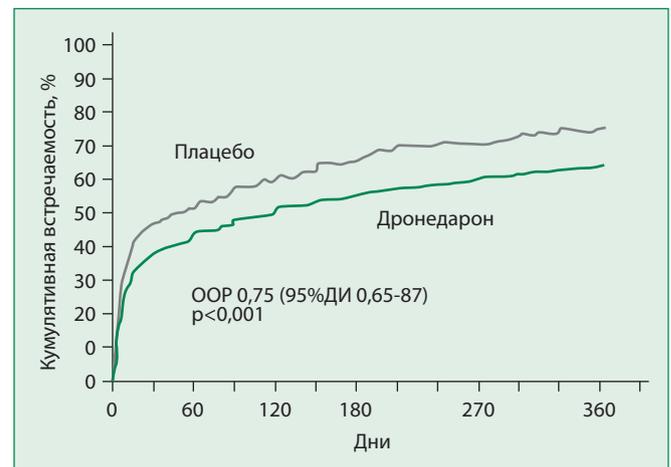


Рис. 4. Кумулятивная встречаемость первого рецидива ФП в группах приема дронедазона и плацебо (исследования EURIDIS/ADONIS) [31]
ОР — отношение рисков

ка влияния антиаритмического препарата (дронедарон) на клинические исходы, поэтому первичной конечной точкой исследования были выбраны смерть от любой причины (общая смертность) и госпитализация, обусловленная сердечно-сосудистыми причинами. Еще одной особенностью исследования ATHENA было то, что даже в случае рецидива ФП больные не выбывали из исследования, а продолжали принимать назначенный препарат (дронедарон либо плацебо) до истечения срока наблюдения. Средний период наблюдения составил 21 ± 5 мес. Таким образом, была предпринята первая попытка оценить возможность снижения общей смертности и частоты госпитализаций у больных с ФП с помощью антиаритмического препарата, назначавшегося в дополнение к стандартной терапии у этих больных.

В исследование ATHENA были включены 4 628 больных с рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей формой ФП в возрасте старше 75 лет либо в возрасте старше 70 лет, если у них имелось не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (АГ, сахарный диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, увеличение левого предсердия более 50 мм по данным эхокардиограммы или снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%). Критериями невключения в исследование являлось наличие постоянной формы ФП, а также с учетом результатов исследования ANDROMEDA (ANtiarrhythmic Trial With DRonedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease) наличие хронической СН IV функционального класса по классификации NYHA либо недавней декомпенсации ХСН [35].

По сравнению с плацебо на фоне терапии дронедароном наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) снижение относительного риска смерти от любых причин и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистой причиной (первичная конечная точка) на 24% (рис. 5), а абсолютный риск снизился на 7% (с 39 до 32%, соответственно) [34].

Несмотря на то, что в группе дронедарона по сравнению с группой плацебо снижение общей смертности имело лишь тенденцию и составляло 16% ($p = 0,18$), снижение относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин было достоверным (табл. 2) ($p = 0,034$) и достигало 29%, а относительное снижение риска смерти в результате аритмий было еще более значимым и составляло 45% ($p < 0,01$). В абсолютном исчислении снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин составило 1,2% (с 3,9 до 2,7%) а снижение риска смерти в результате аритмий — 1,1% (с 2,1 до 1,1%).

По сравнению с группой плацебо у больных, принимавших дронедарон, значительно (на 25%; $p < 0,001$)

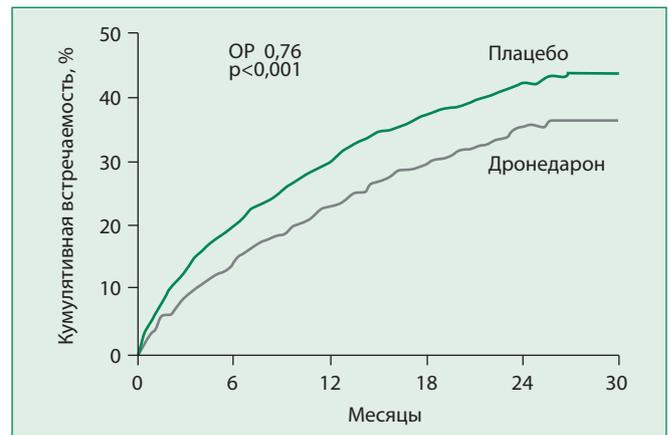


Рис. 5. Первичная конечная точка: время до первой госпитализации по сердечно-сосудистой причине или смерть (исследование ATHENA; средняя длительность наблюдения 21 ± 5 мес) [34]

ОР — отношение рисков

снизился относительный риск госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами, в абсолютном исчислении — на 8% (с 37 до 29%).

Не менее, а может быть и более важным, хотя и достаточно неожиданным результатом исследования ATHENA явилось то, что на фоне терапии дронедароном отмечено достоверное снижение относительного риска развития инсультов на 34% ($p = 0,027$) и частоты возникновения острых коронарных синдромов на 30% ($p = 0,03$) [36]. Снижение риска инсульта отмечалось как дополнительный эффект на фоне приема антитромботических средств в обеих группах. Данный факт, конечно, может быть связан не только со снижением частоты рецидивов ФП на фоне терапии дронедароном, но и новыми, пока не изученными эффектами препарата. Для того чтобы окончательно понять причины такого крайне важного с точки зрения клинических исходов результата, потребуются проведение дополнительных клинических исследований.

Одним из наиболее важных практических выводов из исследования ATHENA является то, что достоверное и значимое снижение сердечно-сосудистой смертно-

Табл. 2. Основные итоги исследования ATHENA [30]

Исход	Снижение риска	p
СС госпитализация или смерть	24%	<0,001
СС смерть	29%	0,034
Смерть от сердечной аритмии	45%	0,01
СС госпитализация	26%	<0,001
Инсульт	34%	0,027
ОКС	30%	0,03
Смертность от всех причин	16%	0,176
СС — сердечно-сосудистый; ОКС — острый коронарный синдром		

сти, аритмической смертности, частоты инсультов, частоты возникновения острых коронарных синдромов и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами происходило независимо от собственно антиаритмической эффективности дронедарона в отношении профилактики рецидивов ФП.

Для клинической практики это означает, что для снижения сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инсультов, ОКС и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами пациентам с ФП следует продолжать прием дронедарона независимо от его антиаритмического эффекта, т.е. даже в случае продолжения возникновения приступов ФП.

Как представлено на рис. 6, дронедарон не уступал представителям других групп препаратов в относи-

тельном и абсолютном снижении риска как общей смертности и госпитализаций, так и сердечно-сосудистой смертности.

В Европейских Рекомендациях [1] произошли определенные изменения и в отношении оценки частоты сердечных сокращений, которой следует стремиться достичь в случае выбора стратегии контроля ЧСС. Ранее считалось, что контроль ЧСС является адекватным, если в покое оно не превышает 80 уд/мин, а при физических нагрузках не превышает 100 уд/мин. В настоящих Рекомендациях предлагается несколько другой подход к контролю ЧСС. Начинать целесообразно с более «мягкого» контроля ЧСС, при котором ЧСС в покое не выходит за рамки 110 уд/мин. К более строгому контролю ЧСС (в покое <80 уд/мин, во время нагрузки <100

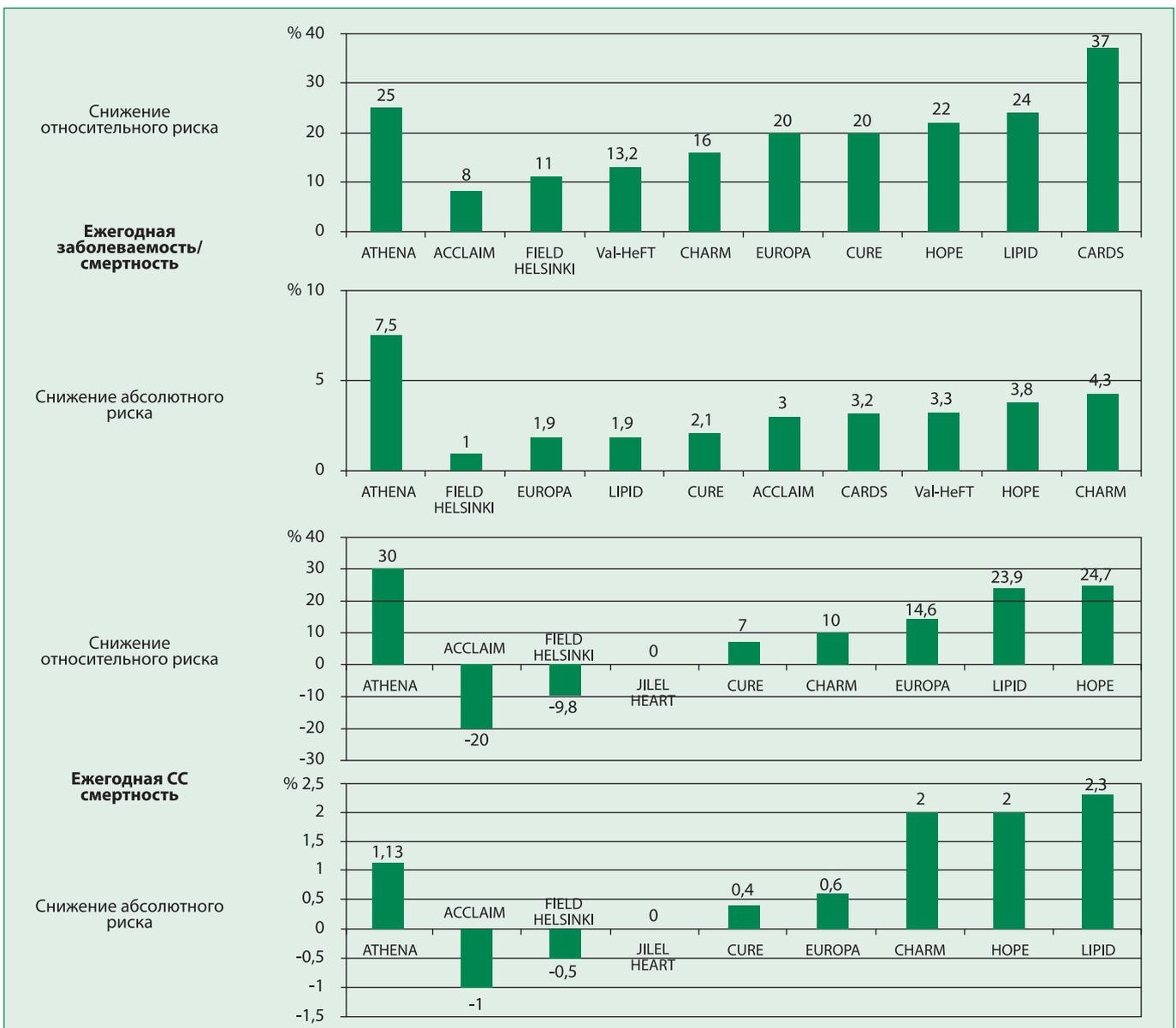


Рис. 6. Сравнение основных результатов исследования ATHENA и других известных исследований [30]
СС — сердечно-сосудистый

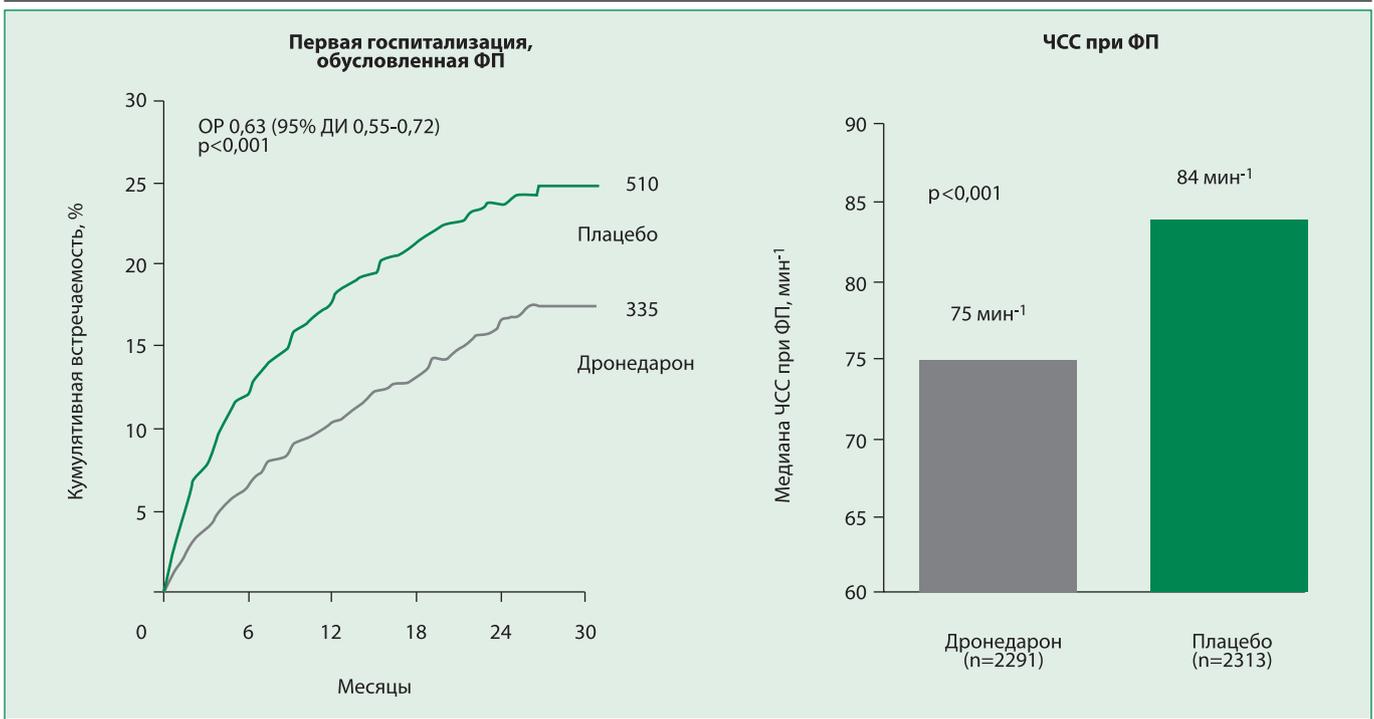


Рис. 7. Влияние дронедарона на частоту первой госпитализации в связи с ФП (исследование ATHENA) [30,34]

уд/мин) целесообразно переходить, если на фоне «мягкого» контроля сохраняются выраженные клинические проявления либо развивается тахикардическая кардиомиопатия.

И в данном случае можно упомянуть результаты исследования ATHENA, которые показали, что дронедарон может успешно использоваться не только для контроля ритма, но и для контроля ЧСС (рис. 7).

На фоне приема дронедарона средняя ЧСС оказалась ниже на 12%, чем при приеме плацебо ($p < 0,001$), а относительный риск первой госпитализации в связи с ФП на 36% ($p < 0,001$). То есть назначение дронедарона может привести к компромиссу между выбором стратегии контроля ритма или контроля ЧСС при помощи одного препарата.

Заключение

В настоящее время дронедарон разрешен к применению в 34 странах мира, в том числе в США, в Канаде и ряде стран Европы. При этом в большинстве стран показанием к применению дронедарона является снижение риска госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистой причиной, у больных с пароксизмальной либо персистирующей ФП или трепетанием пред-

сердий, у которых недавно был зарегистрирован эпизод этих нарушений ритма и в отсутствие нестабильной СН III-IV функционального класса по классификации NYHA, у которых в настоящее время регистрируется синусовый ритм либо планируется его восстановление в ближайшее время [37].

В некоторых странах Европы (Англия, Швейцария) показаниями к применению дронедарона являются как снижение риска госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистой причиной, у больных, имевших эпизоды ФП или трепетания предсердий в анамнезе либо имеющих эти аритмии в настоящее время, так и предупреждение рецидивов ФП и трепетания предсердий, а также урежение ЧСС во время ФП и трепетания предсердий [37].

Таким образом, впервые за последние 20 лет появился антиаритмический препарат, способный значительно уменьшать сердечно-сосудистую смертность и что не менее важно – снижать смерти в результате аритмий у больных с ФП. Впервые в Европейских Рекомендациях 2010 г. дронедарон занял достойное место как новый антиаритмический препарат, который может быть использован для лечения больных с ФП (класс рекомендаций 1А) [1].

Литература

- Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429
- Schmutz M., Beer-Borst S., Meilzt A., Urban P., Gaspoz J.-M., Costanza M.C. et al. Low prevalence of atrial fibrillation in asymptomatic adults in Geneva, Switzerland. *Europace* 2010;12:475-81
- Bonhorst D., Mendes M., Adragão P. et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010 Mar;29(3):331-50
- Stefansdottir H., Aspelund T., Gudnason V., Arnar D.O. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011 May 7. doi: 10.1093/europace/eur132
- Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9.
- Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., Cha S.S., Bailey K.R., Abhayaratna W.P. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25
- Sellers M.B., Newby L.K. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J*. 2011 Feb;161(2):241-6.
- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;114(7):e257-354.
- Reinhold T., Lindig C., Willich S.N., Brügggenjürgen B. The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities – a longitudinal analysis of German health insurance data. *Europace*. 2011 Apr 21. doi: 10.1093/europace/eur116
- Kolbin A.S., Biserova I.N., Balykina Yu.E., et al. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2010; 19 (4): 17-22. Russian (Колбин А.С., Бисерова И.Н., Балькина Ю.Е. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика* 2010; 19 (4): 17-22).
- Hindricks G., Pokushalov E., Urban L. et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation – results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141–147
- Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled "research perspectives in atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:860–885
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817
- Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., Boechler M., Rich M.W., Radford M.J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870
- Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2731-8
- Israel C.W., Gronefeld G., Erlich J.R. et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by implantable monitoring device: implications for optimal patient care *J Am Coll Cardiol* 2004;34:47–52
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867
- Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100
- Le Heuzey J.Y., Breithardt G., Camm J. et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105(5):687-93
- Camm J. Differences in Clinical Outcomes with Rhythm and Rate Control Therapies for Atrial Fibrillation in the RecordAF Registry (REgistry on Cardiac rhythm disORDers: an international, observational, prospective survey assessing the control of Atrial Fibrillation) Available at: www.clinicaltrials-results.org/Slides/RecordAF.ppt.
- Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A. et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; Issue 4. Art. No.: CD005049
- Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789–1794.
- Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
- Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1973–1980.
- Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study (RACE) Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
- Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al.; STAF Investigators: Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–1696.
- Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE). *Chest* 2004;126:476–486.
- Roy D., Talajic M., Nattel S. et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators (AF-CHE). *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
- Freudenberger R.S., Wilson A.C., Kostis J.B. et al. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). *Am J Cardiol*. 2007 Jul 15;100(2):247-52
- Camm A.J. Evolution in the Clinical Care of Atrial Fibrillation: Observations on Rate vs Rhythm Control. Available on: <http://www.theheart.org/documents/sitestructure/en/content/programs/1081033/camm.html>
- Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833
- Singh D., Cingolani E., Diamond G.A., Kaul S. Dronedarone for atrial fibrillation have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 13;55(15):1569-76,
- Zimetbaum P.J. Dronedarone for atrial fibrillation – an odyssey. *N Engl J Med* 2009;360:1811–1813
- Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–678
- Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J.V. et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687
- Connolly S.J., Crijns H.J., Torp-Pedersen C. et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1174-80.
- Sulimov V.A. Novel Targets in the Treatment of Patients With Atrial Fibrillation: From Elimination of Symptoms to Improvement of Clinical Outcomes. *Kardiologija* 2010; 10:4–10. Russian (Сулимов В.А. Новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий: от устранения симптомов к улучшению клинических исходов. *Кардиология* 2010; 10:4-10).

Поступила 10.05.2011

Принята в печать 19.05.2011

ВОЗМОЖНОСТИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.Н. Перуцкий^{1*}, Т.И. Макеева², С.Л. Константинов¹

¹ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа. Белгород, 308007, ул. Некрасова, д. 8/9

² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41

Возможности стресс-эхокардиографии в диагностике жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца

Д.Н. Перуцкий^{1*}, Т.И. Макеева², С.Л. Константинов¹

¹ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа. Белгород, 308007, ул. Некрасова, д. 8/9

² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41

Обсуждают основные методы диагностики жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Приводят сведения о современных возможностях стресс-эхокардиографии и тканевой Допплер-эхокардиографии для выявления жизнеспособного миокарда.

Ключевые слова: жизнеспособный миокард, стресс-эхокардиография, тканевая доплер-эхокардиография, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2011;7(3):334-342

Value of stress echocardiography in diagnosis of viable myocardium in patients with ischemic heart disease

D.N. Perutskiy^{1*}, T.I. Makeeva², S.L. Konstantinov¹

¹ St Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital. Nekrasova ul. 8/9, Belgorod, 308007 Russia

² St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education. Kirochnaya ul. 41, St-Petersburg, 191015 Russia

The main methods of viable myocardium diagnosis in patients with ischemic heart disease are discussed. Current opportunities of stress echocardiography and tissue Doppler echocardiography in viable myocardium detection are presented.

Key words: viable myocardium, stress echocardiography, tissue Doppler echocardiography, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):334-342

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): d_perutsky@yahoo.com

Введение

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) является успешным соединением ультразвукового исследования сердца и нагрузочного тестирования. В диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) этот метод позволяет оценить функциональную значимость поражения коронарного русла, выявить жизнеспособный миокард в зоне ишемического поражения, детализировать бассейн стенозированной коронарной артерии. Жизнеспособный миокард является важным аспектом в определении прогноза развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ), продолжительности жизни у больных ишемической кардиомиопатией и эффекта от реваскуляризации.

Одними из первых исследователей, указавших на роль жизнеспособного миокарда в развитии процес-

сов ремоделирования у больных ИБС, были Alhaddad IA et al. [1], которые в опытах на крысах показали, что небольшие островки живого миокарда в субэпикардальной области способствуют сохранению формы и объема ЛЖ. Аналогичные данные представили Hochman и Bulkley, которые в своем экспериментальном исследовании показали, что участки жизнеспособного миокарда в области эпикарда способствуют сохранению или уменьшению дилатации ЛЖ [2]. Pirollo et al. при проведении микроскопии участков сердца пришли к выводу, что степень «трансмуральности» некроза являлась важным предиктором дилатации ЛЖ после ИМ [3]. Отсутствие резидуального жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения определяет пациентов, которые в дальнейшем демонстрируют дилатацию ЛЖ и неблагоприятные признаки ремоделирования. Так, в исследовании Bolognese et al. (1997) показано, что у больных без жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения через 6 мес отмечаются более высокие объемные показатели камер сердца ($p < 0,0003$). Такие изменения индекса нарушения локальной сократимости в инфарктной зоне на фоне инфузии добутамина, как косвенный признак наличия жизнеспособного миокарда, а также пиковые значения креатинфосфокиназы (КФК), значимо коррелировали со степенью увеличения индекса конечно-диастолического объема (КДО) через 6 мес ($r = -0,66$; $p < 0,000001$ и $r = 0,51$; $p < 0,00001$, соответственно) [4]. По данным

Сведения об авторах:

Перуцкий Дмитрий Николаевич – врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа

Макеева Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского СПб МАПО

Константинов Сергей Леонидович – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа

Nijland F. et al. (2002), независимыми предикторами дилатации ЛЖ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) после реперфузии являются наличие жизнеспособного миокарда, индекс нарушения локальной сократимости во время инфузии добутамина и количество патологических зубцов Q. Отсутствие увеличения КДО при наличии жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения зафиксировано авторами на протяжении 3-х мес наблюдения ($p < 0,006$) [5]. Постепенное восстановление субэпикардальных волокон в регионе трансмурального поражения способствует отсроченному восстановлению функции и препятствует дилатации и изменению геометрии ЛЖ. Улучшение сократительной функции в зоне трансмурального поражения происходит при отсутствии систолического утолщения эндокарда посредством движения субэпикардальных волокон внутрь [6]. С этих позиций реперфузия в ранние сроки необходима для ограничения зоны ИМ, так как восстановление кровотока способствует сохранению миокардиальных волокон в субэпикардальной и пограничной зонах ИМ. Наличие в зоне ишемического поражения как нежизнеспособного, так и оглушенного миокарда может обуславливать восстановление сократительной функции после успешной реперфузии. Восстановление сократимости после проведения реперфузии в среднем, по данным различных авторов, занимает от 3-10 дн до 3-6 мес, и до сих пор остается неясным, к какому сроку заканчивается полностью восстановление миокарда. По данным Bourdillon et al. (1989), максимальное восстановление локальной сократимости наблюдается в первые 3 дн (часто в первые 24 ч после тромболизиса) после реперфузии, в последующие 7 дн происходит лишь незначительное улучшение [7]. Zoghbi et al. (1990) указывают на частичное улучшение сократимости в течение 10 дн после реперфузии с последующим постепенным улучшением на протяжении 6 нед [8]. В случае проведения тромболизиса альтернативной теорией, объясняющей позднее восстановление сократимости миокарда у больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), является наличие лимитирующего кровотока стеноза в инфаркт-связанной артерии, который в свою очередь обуславливает развитие ишемии или гибернации миокарда, что препятствует восстановлению функции [9]. В случае отсутствия реокклюзии не наблюдается функционального улучшения сократимости при наличии остаточного стеноза, при котором диаметр инфаркт-связанной артерии менее 0,4 мм [10]. Спустя время после проведения тромболизиса постепенный лизис тромба и ремоделирование атеросклеротической бляшки могут уменьшить степень стеноза и привести к улучшению кровотока в инфаркт-связанной артерии [11]. Диагностика жизнеспособного миокарда в зоне ишемического поражения после реперфузии является

важным прогностическим критерием развития ремоделирования и сердечной недостаточности у больных с ОКСпST.

Методы диагностики жизнеспособного миокарда

Сохранность метаболизма, наличие миокардиальной перфузии и сократительный резерв — такие признаки жизнеспособности ишемизированного миокарда, на доказательстве наличия которых строятся три группы методов его детекции [12].

Оценка метаболической активности миокарда.

Основной методикой определения метаболической активности миокарда в настоящее время является позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ [13,14]. Механизм детекции жизнеспособного миокарда при использовании этой методики основан на классических представлениях о патофизиологии гибернации и связан с выявлением диспропорции кровотока и метаболической активности в исследуемом участке миокарда. Возможность использования ПЭТ для диагностики метаболической активности миокарда обусловлена способностью радионуклидов проникать в важные биохимические молекулы, при этом оценивается не только распространение данных молекул, но и их поглощение клетками миокарда. С помощью ПЭТ возможна оценка миокардиальной перфузии, утилизации глюкозы, поглощения жирных кислот, потребления кислорода, оценка сократительной функции, пресинаптической и постсинаптической нейроактивности [15]. Основным маркером метаболической активности в настоящее время является 2-[18F]-фтор-2-дезоксид-глюкоза (18-ФДГ) — аналог глюкозы, который поглощается жизнеспособным миокардом тем же образом, что и глюкоза, но метаболизм данного вещества блокируется, и 18-ФДГ остается внутри клетки. Таким образом, 18-ФДГ — маркер экзогенного поглощения глюкозы и жизнеспособности миокарда. Другой маркер, 13-N-аммиак, также остается внутри кардиомиоцита, т.к. встраивается в глутамин. 18-ФДГ и аммиак — наиболее часто совместно используемые маркеры для оценки жизнеспособности миокарда, помогающие выделить различные состояния жизнеспособного миокарда. Оглушенный миокард имеет нормальное поглощение обоих — как 18-ФДГ, так и аммиака; гибернирующий миокард имеет сниженное потребление аммиака при нормальном или повышенном потреблении ФДГ; нежизнеспособный миокард имеет сниженное потребление обоих маркеров со степенью снижения потребления, зависящей от степени повреждения миокарда [16,17]. При суммарной оценке результатов ряда проведенных работ предсказывающая ценность положительного теста составила 82%, отрицательного — 83% [18].

Оценка перфузии миокарда с помощью однофотонной эмиссионной томографии позволяет оценивать как миокардиальную перфузию, так и целостность систем кардиомиоцитов, ответственных за поглощение и накопление радионуклидных агентов. Таллий был первым радионуклидом, широко применявшимся для оценки жизнеспособности миокарда. Тем не менее, он имеет большое количество неблагоприятных особенностей, таких как излучение, длительный период полураспада, что приводит к нежелательному облучению больных [19]. Данный радионуклид является аналогом калия, и поглощение его миокардиоцитами зависит от регионального кровотока и целостности мембран сарколеммы, обеспечивающей транспорт [20]. Стандартный протокол предусматривает регистрацию изображения через 4 ч после нагрузки [21, 22]. Для повышения чувствительности используются несколько модификаций этого метода:

- 1) более позднее получение изображений (в диапазоне от 8 до 72 ч) [23];
- 2) реинъекция Tl-201 после получения стандартного 4-часового изображения [24, 25];
- 3) реинъекция Tl-201 в более поздний срок [26, 27].

Средняя предсказывающая ценность (по данным различных протоколов) положительного теста составляет 69%, отрицательного – 90% [18].

Наиболее широко используемый критерий диагностики жизнеспособного миокарда – это распространенность регионального поглощения таллия. Поглощение более 50% от максимально возможного в гипокинетических сегментах используется как критерий гибернирующего миокарда. Поглощение таллия и пропорция миокардиоцитов, оставшихся жизнеспособными, находятся в линейной зависимости [23].

Радионуклиды, меченные технецием, имеют преимущество перед таллием, так как имеют более короткий период полураспада и более низкое излучение. Тем не менее, данный радионуклид имеет недостаток, поскольку его поглощение зависит как от перфузии тканей, так и от жизнеспособности кардиомиоцитов, вследствие чего жизнеспособный миокард может быть недооценен в регионах с недостаточной перфузией в покое (по сравнению с использованием таллия, поглощение которого независимо от перфузии тканей при завершении полного перераспределения). Наиболее широко используется технециевый агент Tc-99m-2-methoxyisobutylisonitrile (MIBI). Согласно большинству исследований, диагностическая ценность таллия и MIBI сравнимы [15].

Определение сократительного резерва. Равный уровень нарушения кинетики сегментов миокарда в покое не обязательно указывает на одинаковый характер их повреждения. Это объясняется различным вкладом слоев миокарда в его систолическое утолщение: суб-

эндокардиальная треть ответственна более чем за 50% утолщения стенки [28]. Линейная корреляция между снижением систолического утолщения и глубиной инфаркта сохраняется лишь тогда, когда последняя не превышает 20% толщины стенки. В противном случае, такой связи не наблюдается [29]. Таким образом, если регистрируется акинезия, это может означать как отсутствие жизнеспособного миокарда вообще, так и сохранность 80% его толщины. Для разграничения этих состояний были предложены несколько методик, основанных на детекции сократительного резерва миокарда в зоне дисфункции. В качестве одной из них рядом авторов было предложено использовать стресс-ЭхоКГ с добутамином [30, 31]. Ранее описано применение стресс-эхокардиографии с использованием различных методик нагрузки в следующих целях: [32–34]:

- 1) для уточнения диагноза ИБС в случае, когда проводившиеся ранее электрокардиографические нагрузочные пробы оказались неинформативными;
- 2) для уточнения диагноза ИБС у пациентов, у которых электрокардиографические нагрузочные пробы часто оказываются неинформативными или ложно-положительными:
 - а) женщины;
 - б) пациенты, получающие препараты, изменяющие электрокардиографическую реакцию на нагрузку;
 - в) пациенты, имеющие исходные нарушения реполяризации или проводимости, затрудняющие электрокардиографическую диагностику ИБС.
- 3) пациентам с установленным диагнозом ИБС для получения дополнительной информации о локализации и распространенности ишемии;
- 4) пациентам, которым планируется выполнение реваскуляризационных процедур (коронарное шунтирование, баллонная коронарная ангиопластика, тромболизис) для оценки динамики регионарной сократимости на фоне нагрузки до и после вмешательства.

Применение стресс-эхокардиографии с добутамином с диагностической целью основано на выявлении сократительного резерва в зоне нарушений локальной сократимости. Добутамин – синтетический катехоламин, имеющий короткий (около 2 мин) период полувыведения за счет быстрого метаболизма в печени. Добутамин обладает выраженной миметической активностью в отношении бета-1 рецепторов миокарда, а также умеренным стимулирующим действием в отношении альфа-1 и бета-2 рецепторов [35]. При инфузии в дозах до 10 мкг/кг/мин препарат обладает выраженным положительным инотропным действием, преимущественно за счет стимуляции бета-1 рецепторов, что широко используется в интенсивной терапии. При

увеличении дозы дальнейшая активация бета-1 рецепторов приводит к росту частоты сердечных сокращений. Артериальное давление (АД) во время инфузии возрастает минимально, поскольку повышение сердечного выброса компенсируется снижением периферического сопротивления; последнее обусловлено преобладанием периферических вазодилатирующих бета-2 эффектов добутина над вазоконстрикторными альфа-1 эффектами. Таким образом, изменения гемодинамики во время пробы с добутином можно признать близкими к физиологическим, то есть происходящим при обычной физической нагрузке [36]. Результатом гемодинамических сдвигов является повышение потребности миокарда в кислороде. В участках миокарда, снабжаемых стенозированной коронарной артерией, адекватное повышение кровотока невозможно [37]. В результате развивается ишемия данной зоны миокарда, что приводит к развитию нарушения регионарной сократимости, которое может быть зарегистрировано при эхокардиографии.

Общий протокол стресс-эхокардиографии с добутином [32] включает следующие этапы:

- 1) Получение Эхо-КГ изображений в покое в четырех стандартных сечениях (парастернальное продольное, парастернальное поперечное на уровне папиллярных мышц, верхушечное четырехкамерное и верхушечное двухкамерное) и запись полученных изображений.
- 2) Регистрация исходной ЭКГ в 12 отведениях и АД как при обычной нагрузочной электрокардиографической пробе.
- 3) Индукция нагрузки путем внутривенной инфузии добутина с градуированным повышением скорости инфузии до появления клинических, Эхо-КГ-, ЭКГ-маркеров ишемии или явлений, указывающих на то, что дальнейшее продолжение исследования может представлять опасность для пациента; непрерывное мониторирование клинического состояния, показателей гемодинамики (ЧСС, АД)¹.
- 4) Получение и запись Эхо-КГ-изображений в четырех указанных позициях, 12 отведений ЭКГ и АД в конце каждой ступени пробы.
- 5) Оценка регионарной сократимости миокарда на различных ступенях пробы в реальном масштабе времени и на основании анализа записанных изображений.

При проведении стресс-эхокардиографии с добутином с целью детекции жизнеспособного миокарда оцениваются изменения кинетики сегментов, сократитель-

ная функция которых в покое нарушена. Преимуществом фармакологического варианта стресс-ЭхоКГ является возможность регистрации Эхо-КГ-изображения непосредственно в момент нагрузки, что необходимо для выявления улучшения сократимости сегмента при инотропной стимуляции, которое может выявляться только при инфузии низких доз добутина.

Большой опыт, накопленный за период использования стресс-ЭхоКГ в клинике, свидетельствует о достаточной безопасности теста, в том числе при использовании агрессивных протоколов с высокими максимальными дозами добутина (до 50 мкг/кг/мин) и дополнительным введением атропина для достижения требуемой ЧСС. При обобщении результатов обследования более тысячи пациентов серьезных ишемических осложнений вследствие проведения исследования зарегистрировано не было [38]. В большинстве случаев побочные реакции были «некардиологическими» и были связаны с ответом автономной нервной системы на введение катехоламинов (тошнота, чувство тревоги, дрожь в пальцах, головная боль). Спровоцированные во время исследования ишемические боли, наблюдавшиеся у 19% пациентов, купировались пероральным нитроглицерином, иногда в сочетании с внутривенным введением бета-адреноблокатора. У ряда пациентов наблюдались желудочковая (15%) и наджелудочковая (8%) экстрасистолия, у 3,5% – неустойчивая, гемодинамически незначимая желудочковая тахикардия (ЖТ). Указанные нарушения ритма не требовали фармакологического вмешательства.

В соответствии с данными M. Secknus и T. Marwick (1997), основанными на обследовании более 3000 пациентов в течение 5 лет, наиболее частыми побочными эффектами добутинового теста оказались аритмии и гипотензия. Наиболее распространенным видом аритмии была желудочковая экстрасистолия. Более серьезные нарушения ритма, в том числе наджелудочковые и желудочковые тахикардии, отмечались у 3,6% пациентов. В указанной большой группе обследованных пациентов суправентрикулярная тахикардия, индуцированная введением добутина, во всех случаях была гемодинамически незначимой и, как правило, прекращалась спонтанно после окончания введения препарата. Медикаментозное вмешательство потребовалось лишь 6 пациентам. ЖТ, спровоцированная добутином, отмечалась у 5 пациентов; у 4 гемодинамика не нарушалась, лишь в одном случае потребовалась электрическая кардиоверсия. Клинические предикторы развития во время теста ЖТ не были идентифицированы. Ее возникновение не было связано с исполъ-

¹ Применяемые протоколы различаются в отношении максимальной скорости инфузии добутина (от 10 до 50 мкг/кг/мин), максимальной общей дозы вводимого атропина (от 0,5 до 2 мг) и продолжительности ступеней теста (от 2 до 8 мин). Как правило, при меньших пиковых скоростях введения добутина ступени более длительные и перед исследованием чаще производится отметка бета-адреноблокаторов (Geleijnse M. et al., 1997).

зованием более агрессивного протокола инфузии добутина или введением атропина. У пациентов со сниженной фракцией выброса частота развития желудочковых нарушений ритма не превышала таковую у пациентов с сохраненной сократимостью ЛЖ [39].

Снижение систолического давления, второй по частоте возникновения побочный эффект, как правило переносилось хорошо; давление быстро возвращалось к норме после прекращения теста. В редких случаях для нормализации гемодинамики требовалось внутривенное введение жидкостей.

Beckmann S. et al. (1997) перед проведением стресс-эхокардиографии с добутином и каждый час в течение 7 ч после теста определяли концентрации общей и МВ-фракции КФК, миоглобина и тропонина-I с целью выявления возможного повреждения миокарда в процессе исследования. Повышения содержания указанных маркеров не было выявлено, что свидетельствует о том, что введение добутина не привело к развитию некроза миокарда [40]. Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 ч после проведения стресс-эхокардиографии с добутином не выявило значимого увеличения нарушений ритма по сравнению с исходными данными [41].

Результаты указанных исследований свидетельствуют о том, что стресс-эхокардиография с добутином остается безопасной методикой обследования больных ИБС, несмотря на тенденцию к использованию более агрессивных протоколов и проведению исследований пациентам высокого риска.

Безусловно, необходимо тщательно соблюдать правила отбора пациентов для исследования — наличие острого коронарного синдрома, тяжелой сердечной недостаточности, неконтролируемой гипертензии и ряда других факторов, общих для всех стресс-тестов, должно служить противопоказанием для исследования (Mayo Clinic Cardiovascular Working Group on Stress Testing, 1996).

Стресс-эхокардиография с добутином указывает на наличие жизнеспособного миокарда наиболее непосредственно, поскольку выявляет ткань, способную к сокращению. Способность добутина идентифицировать дисфункцирующий жизнеспособный миокард, была показана как для оглушенного, так и для гибернирующего миокарда у больных после острого инфаркта миокарда и для персистирующей дисфункции миокарда в условиях хронической ИБС [42-45]. В качестве положительного теста, как правило, рассматривалось улучшение регионарной сократимости сегмента миокарда при инфузии низкой дозы добутина (средняя предсказываемая ценность 83%), отрицательного теста — отсутствие улучшения (средняя предсказываемая ценность 81%) [46].

Высказывались предположения, что поскольку

добутамин повышает потребность миокарда в кислороде, которая в норме удовлетворяется пропорциональным повышением коронарного кровотока, то при инфузии добутина в условиях выраженного фиксированного стеноза коронарных артерий повышения сократимости быть не может [47]. Тем не менее, в клинических испытаниях было показано, что наличие сократительного резерва не зависит от тяжести стеноза коронарных артерий [48]. Более того, миокард может сохранять жизнеспособность, даже если он снабжается окклюзированной артерией и коллатерали ангиографически не выявляются [49]. Это связано с недостаточной чувствительностью коронарографии в выявлении коллатералей: их наличие в этом случае может быть доказано при миокардиальной контрастной эхокардиографии [50].

В целом, при сравнении методик, выявляющих метаболическую активность или состояние кровоснабжения миокарда, и стресс-эхокардиографии с добутином, у последней отмечается более высокая предсказываемая ценность положительного теста в отношении восстановления сократимости. В процентном соотношении прогностически положительный результат стресс-ЭхоКГ с добутином имеет от 79 до 84% по сравнению с радионуклидными методами, где данный параметр находится в пределах 63 до 75% [15,51]. Оказалось, что признаки метаболической активности при ПЭТ или сохранная перфузия миокарда при сцинтиграфии с таллием или миокардиальной контрастной Эхо-КГ в ряде сегментов не соответствуют наличию сократительного резерва при стресс-эхокардиографии с добутином и восстановлению сократимости после реваскуляризации. Прямое сравнение стресс-ЭхоКГ с ядерными методами показало соответствие только в 68% между стресс-ЭхоКГ и Тl-201 сцинтиграфией [52]. Такие данные соответствуют гистологическим свидетельствам: дезорганизация контрактильных структур миокарда наблюдается в сегментах, где метаболическая активность регистрируется при ПЭТ [53]. Представляется, что для сохранения сократительного ответа необходима определенная «критическая масса» жизнеспособных клеток, особенно в субэндокардиальном слое миокарда, главным образом ответственном за сокращение. В то же время, метаболическая активность и перфузия могут быть продемонстрированы в объеме миокарда, недостаточном для того, чтобы данный сегмент участвовал в сокращении [54]. Хотя при использовании стресс-ЭхоКГ с добутином объем жизнеспособного миокарда может быть недооценен, эта методика надежно выявляет пациентов, имеющих до 50% жизнеспособных клеток в каждом данном сегменте [55]. Достоверным Эхо-КГ-признаком наличия жизнеспособного миокарда считается улучшение сократительной способности во время инфузии добутина как

минимум в 2-х сегментах в зоне ишемического поражения, а также улучшение индекса локальной сократимости минимум на 0,22% по сравнению с исходным [56].

Стандартом Эхо-КГ-оценки жизнеспособного миокарда во время проведения стресс-ЭхоКГ остается полуквантитативная визуальная оценка движения сегментов левого желудочка. Основным ограничением диагностики жизнеспособности и преходящей ишемии миокарда во время стресс-ЭхоКГ является субъективная оценка прироста сократимости при введении добутамина. Особенно трудной бывает оценка сократимости миокарда в сегментах, расположенных на границе инфаркта, рядом с нормально сокращающимися сегментами. Движения миокарда в данной ситуации могут быть как обусловлены активным сокращением, так и происходить пассивно за счет нормально сокращающихся соседних сегментов. Применение качественного анализа движения сегментов подразумевает под собой проведение исследования с использованием тканевого доплера как метода, дающего объективную качественную оценку сегментарной сократимости левого желудочка. Принцип тканевого доплера аналогичен стандартному цветному доплеру с той разницей, что благодаря измененным настройкам позволяет оценивать высокоамплитудные, но низкоскоростные сигналы миокарда (0,06-0,24 м/сек), тем самым качественно характеризуя сократимость сегментов миокарда ЛЖ. Оценка скорости движения миокарда во время проведения стресс-ЭхоКГ с добутамином имеет диагностическую ценность в выявлении нарушений локальной сократимости, соотносимую с экспертной [57,58]. Применение для диагностики жизнеспособного миокарда импульсно-волнового тканевого доплера отчасти неприемлемо, т.к. остается зависимость миокардиальных скоростей от расположения сегмента, а использование для каждого сегмента ЛЖ определенного критерия ишемии заметно усложняет анализ и увеличивает время оценки пробы. Оценка одной только скорости движения миокарда при использовании импульсно-волнового тканевого доплера не позволяет дифференцировать активное сокращение миокарда от феномена «подтягивания» его соседними сегментами [59,60]. Применение современных методик тканевого доплера (деформация (strain) и скорость деформации (strain rate)), которые не зависят от уровня исследуемых сегментов левого желудочка, считается более перспективным.

Деформацией (strain) называют степень и изменения длины сегмента под воздействием приложенной к нему силы по сравнению с состоянием покоя. Понятие деформации является комплексным и может отражаться изменением в 1-, 2- и 3-мерных проекциях [61]. Для измерения деформации могут применяться несколько подходов. При оценке деформации в одномерном пространстве (напр., укорочение или удлине-

ние) применяется формула «традиционного» или «инженерного» расчета (формула Lagrangian), отражающая изменение длины объекта [62]. Таким образом, для объекта длиной L_0 , который был растянут или сжат до новой длины L , традиционная деформация отражается формулой:

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

Мгновенная «традиционная» деформация имеет выраженную зависимость от изначальной длины объекта. Деформация, имеющая зависимость от предыдущей длины объекта, в определенный эпизод времени носит название «натуральной», или «логарифмической», отражающей использование натуральной логарифмической функции, и выражается формулой:

$$\varepsilon' = \ln\left(\frac{L}{L_0}\right)$$

«Логарифмическая» деформация имеет те же свойства, что и «традиционная», т.е. положительные значения при растяжении и негативные при сжатии [62]. При оценке небольших деформаций оба метода расчета приблизительно одинаковы. Однако при оценке больших деформаций, происходящих во время сокращения миокарда, разница между «натуральной» и «традиционной» деформацией становится значительной [63]. Сравнительно с «традиционной», амплитуда «натуральной» деформации имеет меньшие значения для позитивной деформации и большие значения для негативной. Например, традиционная деформация в 20% соотносится с 18,2% натуральной, и традиционная деформация -20% соотносится с натуральной порядка -22,3% [64]. При оценке деформации миокарда предпочтительным является использование «натуральной» деформации как менее зависящей от определения изначальной длины объекта.

Скорость деформации (strain rate) является временным производным от деформации, отражает скорость растяжения или сжатия сегмента определенной длины и выражается формулой

$$SR = (V1 - V2) \Delta r,$$

где SR – скорость деформации; V1 и V2 – скорости в начале и конце сегмента; Δr – длина сегмента. Измеряется скорость деформации в с⁻¹ [64]. Применительно к миокарду, как правило, происходит оценка продольной деформации и скорости деформации. Информация о strain и strain rate представляется по аналогии с TVI, то есть в импульсном, цветовом, а также цветовом одномерном режимах.

Во время проведения стресс-ЭхоКГ инфузия увеличивающихся доз добутамина в нормальном миокарде вызывает увеличение strain rate на протяжении всего времени исследования. Напротив, strain в начале исследования увеличивается, затем происходит уменьшение пропорционально увеличению частоты сердечных сокращений. Данные изменения подразумевают некоторое

преимущество использования методики strain rate для оценки сократимости миокарда во время проведения стресс-эхокардиографии [65]. Измерение strain и strain rate проводится в каждом из исследуемых сегментов, располагая стробируемый объем в базальном отделе каждого сегмента строго посередине между эндо- и эпикардом. Использование встроенной автокоррекции позволяет избежать смещения стробируемого объема во время движения миокарда ЛЖ в систолу [66]. Сегменты миокарда, подлежащие оценке, должны быть четко визуализированы, угол между ультразвуковым лучом и стенкой левого желудочка не должен превышать 30%. Для архивации изображений сохраняются как минимум три сердечных сокращения с последующей оценкой деформации офлайн [66,67].

Основным параметром strain rate (SR) для оценки сократимости является пиковый систолический SR, который определяется, как максимальный негативный SR в пределах 350 мс после комплекса QRS. Параметры strain, используемые для оценки сократимости, включают в себя конечно-систолическое укорочение (величина деформации во время закрытия аортального клапана, ESS), пиковое укорочение (дальнейшее максимальное укорочение после закрытия аортального клапана). Разница между конечно-систолическим и пиковым укорочением представляет собой постсистолическое укорочение и производный от него постсистолический индекс, выраженный в процентах (рис. 1) [66,67].

Диагностически значимыми критериями жизнеспособного миокарда ЛЖ во время качественного анализа результатов стресс-ЭхоКГ являются увеличение пи-

кового систолического SR (Δ SR) более чем на $-0,23 - -0,25$ с $^{-1}$ (чувствительность 78%, специфичность 77%), увеличение постсистолического укорочения (Δ ESS) более чем на -3 (чувствительность 75%, специфичность 76%). Критериями жизнеспособного миокарда в покое являются значения пикового систолического SR не менее $-0,7$ с чувствительностью и специфичностью 78% и 77%, соответственно, а также значения ESS не менее -10 с чувствительностью и специфичностью 75% и 76% [66,67].

Заключение

Стресс-ЭхоКГ с добутамином для выявления жизнеспособного миокарда является общепринятой и относительно недорогой методикой исследования. Интерпретация данных стресс-ЭхоКГ является в большей части субъективной и требует довольно большого опыта работы врача функционалиста в этом направлении [68]. Одной из попыток разрешить проблему субъективной оценки результатов стресс-эхокардиографии является внедрение в практику методов тканевого доплера. Применение тканевого доплера для определения сократительного резерва позволяет придать оценке сегментов с нарушением сократительной функции объективный характер. Использование методик strain и strain rate является наиболее перспективным в плане выявления жизнеспособного миокарда, однако значительно увеличивает время исследования и требует использования в работе ультразвуковых аппаратов экспертного класса.

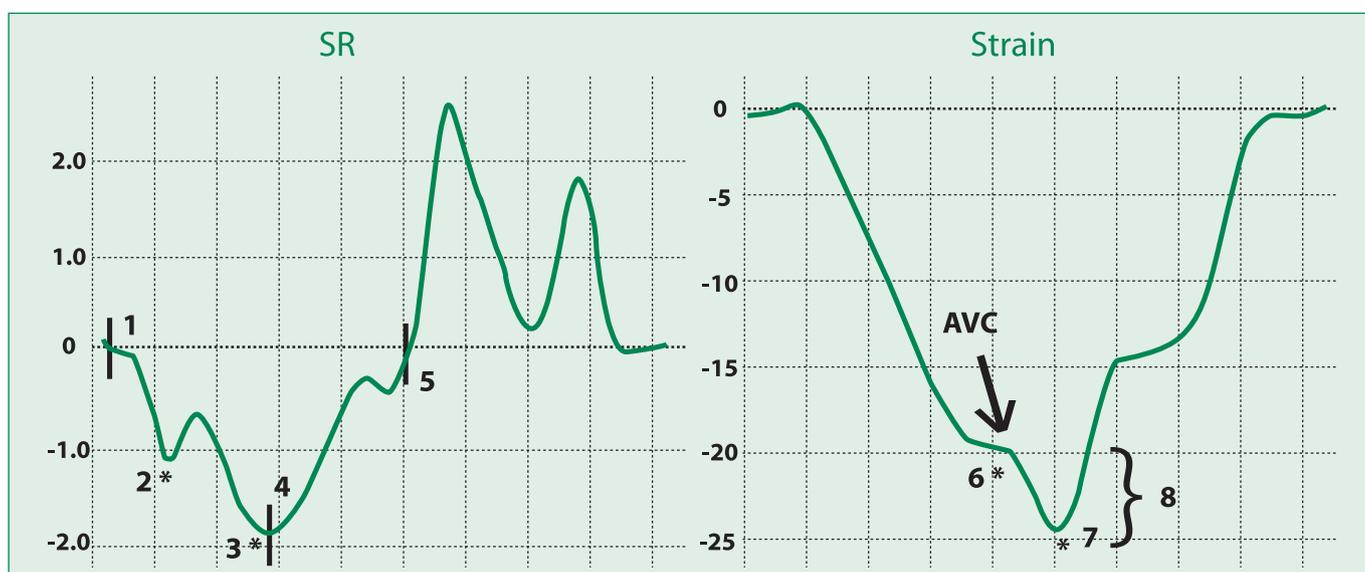


Рис. 1. Характеристика деформации (strain) и скорости деформации (strain rate)

Рисунок SR: 1 — время начала укорочения; 2 — изоволюметрическое сокращение; 3 — пиковый SR; 4 — время до пиковой систолической скорости укорочения; 5 — время завершения укорочения. Рисунок Strain: 6 — конечно-систолическая деформация; 7 — пиковая деформация; 8 — постсистолическое укорочение; AVC — закрытие аортального клапана (по [67] с изменениями)

Литература

- Alhaddad I.A., Kloner R.A., Hakim I. et al. Benefits of late coronary artery reperfusion on infarct expansion progressively diminish over time: relation to viable islets of myocytes within the scar. *Am Heart J* 1996;131(3):451-7.
- Hochman J.S., Bulkley B.H. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982;65:1446-50.
- Pirollo J.S., Hutchins G.M., Moore G.W. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:349-54.
- Bolognese L., Cerisano G., Buonamici P. et al. Influence of Infarct-Zone Viability on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:3353-3359.
- Nijland F., Kamp O., Verhorst P.M. et al. Myocardial viability: impact on left ventricular dilatation after acute myocardial infarction. *Heart* 2002;87:17-22.
- Bogaert J., Maes A., Van de Werf F. et al. Functional Recovery of Subepicardial Myocardial Tissue in Transmurular Myocardial Infarction After Successful Reperfusion: an Important Contribution to the Improvement of Regional and Global Left Ventricular Function. *Circulation* 1999;99:36-43.
- Bourdillon P., Broderick T.M., Williams E.S. et al. Early recovery of regional left ventricular function after reperfusion in acute myocardial infarction assessed by serial two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1989;63:641-646.
- Zoghbi W.A., Marian A., Cheirif J.B. et al. Time course of recovery of regional function following thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI): Preliminary observations for the TIMI trial phase II. (abstract) *J Am Coll Cardiol* 1990;15:233A.
- Patel B., Kloner R.A., Przyklenk K. et al. Postischemic myocardial "stunning": A clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988;108:626-628.
- Sheehan F.H., Mathey D.G., Schofer J. et al. Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:1121-1128.
- Bolli R. Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992;86:1671-1691.
- Cornel J.H., Bax J.J., Elhendy A. et al. Agreement and disagreement between "metabolic viability" and "contractile reserve" in akinetic myocardium. *J Nucl Cardiol* 1999;6(4):383-388.
- Bax J.J., Wijns W., Cornel J.H. et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1451-1460.
- Litvinov M.M., Prokhorovich I.S., Bochkova I.M. et al. Assessment of myocardial viability by positron emission tomography with rubidium - 82. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* 1997;42(3):13-18. Russian (Литвинов М.М., Прохорович И.С., Бочкова И.М. и соавт. Оценка жизнеспособности миокарда с помощью позитронно-эмиссионной томографии с рубидием - 82. Медицинская радиология и радиационная безопасность 1997;42(3):13-18).
- Underwood S.R., Bax J.J., vom Dahl J. et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(10):815-836.
- Marshall R.C., Tillisch J.H., Phelps M.E. et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, 18-F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 1983;67:766-788.
- Tillisch J., Brunken R., Marshall R. et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron emission tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-888.
- Bonow R.O. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674-2680.
- Ragosta M., Beller G.A., Watson D.D. et al. Quantitative planar rest-redistribution TI-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993;87:1630-1641.
- Pohost G.M., Alpert N.S., Ingwall J.S. et al. Thallium redistribution: mechanisms and clinical utility. *Semin Nucl Med* 1980;20:70-93.
- Bailey I.K., Griffith L.S.E., Rouleau L. TI-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparison of sensitivity to ECG in coronary artery disease. *Circulation* 1977;55:80-87.
- Chernov V.I., Lishmanov Yu.B., Vesnina Zh.B. et al. Quantitative evaluation of myocardial perfusion scintigraphy with thallium-199 in patients with coronary artery disease. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* 1999;44(3):46-50. Russian (Чернов В.И., Лышманов Ю.Б., Веснина Ж.Б. и соавт. Количественная оценка результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда с таллием - 199 у больных ИБС. Медицинская радиология и радиационная безопасность 1999;44(3):46-50).
- Perrone-Filardi P., Pace L., Rastaro M. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: resting 4 hour - 24 hour 201 thallium tomography vs dobutamine echocardiography. *Circulation* 1996;94:2712-2719.
- Kiser J.W. Prediction of myocardial viability: TI-201 versus sestamibi versus technetium compared with FDG uptake. *Clin Nucl Med* 1998;23(7):432-436.
- Le Feuvre C., Baubion N., Aubry N. Assessment of reversible dyssynergic segments after acute myocardial infarction: dobutamine echocardiography vs Thallium - 201 single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1996;131:668-675.
- Naruse H. Comparison of accuracy of various TI-201 reinjection imaging protocols to detect myocardial viability. *Ann Nucl Med* 1996;10:119-126.
- Scherrer-Crosbie M. Usefulness of redistribution images in viability detection after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:922-926.
- Weintraub W.S., Hattori S., Aggarwal J.B. The relation between myocardial blood flow and contraction by myocardial layer in the canine left ventricle during ischemia. *Circulation Res* 1981;48:430-438.
- Lieberman A.N., Weiss J.L., Jugdutt B.I. Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thinning to the extent of myocardial infarction. *Circulation* 1981;63:739-746.
- Luadli J.C., Douglas P.S. Echocardiography for the assessment of myocardial viability. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10(7):772-780.
- Pierard L.A., Hoffer E.P. Role of stress echocardiography in heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81(12):33G-35G.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. *Kardiologia* 1996;36(8):94-102. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Кардиология 1996;36(8):94-102).
- Belenkov Yu.N. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease. *Cardiology* 1996;36(1):4-12. Russian (Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ИБС. Кардиология 1996;36(1):4-12).
- Armstrong W.F. Stress echocardiography: introduction, history and methods. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(6):499-522.
- Meyer L., Curry G., Donsky M. et al. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976;38:1-12.
- McGillem M.J., De Boe S.F., Friedman H.Z. The effect of dopamine and dobutamine on regional function in presence of rigid coronary stenosis and subcritical impairment of reactive hyperaemia. *Am Heart J* 1988;115:970-977.
- Fung A.Y., Gallagher K.P., Buda A.J. The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987;76:943-951.
- Mertes H., Sawada S.G., Ryan T. et al. Symptoms, adverse effects and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation* 1993;88(1):15-19.
- Secknus M., Marwick T. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1234-1240.
- Beckmann S., Bocksch W., Muller C., Scharl M. Does dobutamine stress echocardiography induce damage during viability diagnosis of patients with chronic regional dysfunction after myocardial infarction? *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127(48):2008-2013.
- Chauvel C., Cohen A., Khireddine M. Safety of dobutamine stress echocardiography: A 24 h Holter monitoring study. *Eur Heart J* 1996;17:1898-1901.
- Salustri A., Elhendy A., Ganyfallidis P. Prediction of improvement of ventricular function after first acute myocardial infarction using low dose dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1994;74:853-856.
- Castini D. Early assessment of viable myocardium after acute myocardial infarction by low-dose echocardiography. *Ital Cardiol* 1998;28(11):1215-1224.
- Pagano D. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart* 1998;79(3):281-218.
- Poldermans D. Safety and utility of atropine addition during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1998;19(11):1712-1720.
- Bonow R.O. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674-2680.
- Smart S.C., Sawada S.G., Ryan T. Low dose dobutamine stress echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;91:663-670.
- Kaul S. There may be more to myocardial viability than meets the eye. *Circulation* 1995;92:2790-2793.
- Saba P.J., Powers E.R., Ragosta M. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:1825-1831.
- Main M.L., Grayburn P.A., Landau C. Relation of contractile reserve during low dose dobutamine stress echocardiography and angiographic extent and severity of coronary artery disease in the presence of left ventricle dysfunction. *Am J Cardiol* 1997;79:1309-1313.
- Perrone-Filardi P., Pace L., Prastaro M. Assessment of Myocardial Viability in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. Rest-4-Hour-24-Hour 201 TI Tomography Versus Dobutamine Echocardiography. *Circulation* 1996;94:2712-2719.
- Panza J.A., Dilisizian V., Laurienzo J.M. et al. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine: implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995;91:990-998.
- Maes A., Flameng W., Nuyts J. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: correlation with positron emission tomography findings. *Circulation* 1994;90:735-745.
- Cornel J.H., Bax J.J., Elhendy A. et al. Agreement and disagreement between "metabolic viability" and "contractile reserve" in akinetic myocardium. *J Nucl Cardiol* 1999;6(4):383-388.
- Baumgartner H., Porenta G., Lau Y.K. et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT. Correlation with histopathology in explanted hearts. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1701-1708.
- Armstrong W.F. Stress echocardiography: introduction, history and methods. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(6):499-522.
- Madler C., Payne N., Wilkenshoff U. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24:1587-94.
- Cain P., Baglin T., Case C. et al. Application of tissue Doppler to interpretation of dobutamine echocardiography and comparison with quantitative coronary angiography. *Am Coll Cardiol* 2001;37:525-31.
- Miyatake K., Yamagishi M., Tanaka N. et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:717-724.
- Tsutsui H., Uematsu M., Shimizu H. et al. Comparative usefulness of myocardial velocity gradient in detecting ischemic myocardium by a dobutamine challenge. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:89-93.
- Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C. et al. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography - Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews* 2009;5:133-148.
- Marwick T.H., Cheuk-Man Yu., Jing Ping Sun. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.
- D'Hooge J., Heimdal A., Jamal F. et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1(3):154-70.
- Yip G.W., Ommen S.R. Tissue doppler imaging in coronary artery disease. *Heart views* 2002;3(1):65-70.
- Voigt J.U., Exner B., Schmiedehausen K. et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120-6.
- Hoffmann R., Altiok E., Nowak B. et al. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:443-449.
- Hanekom L., Jenkins C., Jeffries L. et al. Incremental Value of Strain Rate Analysis as an Adjunct to Wall-Motion Scoring for Assessment of Myocardial Viability by Dobutamine Echocardiography: Follow-Up Study After Revascularization. *Circulation* 2005;112:3892-3900.
- Picano E., Lattanzi F., Orlandini A. et al. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:666-669.

Поступила 21.03.2011

Принята в печать 20.04.2011

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

Д.А. Напалков*, А.В. Жиленко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Профилактика инсульта в практике интерниста

Д.А. Напалков*, А.В. Жиленко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обсуждаются вопросы вторичной профилактики инсульта в общей врачебной практике в соответствии с требованиями современных рекомендаций. Современная фармакотерапия включает антиагреганты или антикоагулянты, статины и антигипертензивные препараты. Выбор лекарственных средств в большинстве случаев основывается на принципах доказательной медицины, позволяющих подбирать индивидуальное лечение в зависимости от конкретной клинической ситуации. Комбинацией выбора из числа антигипертензивных препаратов в настоящее время считают сочетание периндоприла и индапамида.

Ключевые слова: инсульт, вторичная профилактика, антиагреганты, антикоагулянты, статины, артериальная гипертензия, периндоприл, индапамид.

РФК 2011;7(3):342–346

Stroke prevention in internist practice

D.A. Napalkov*, A.V. Zhilenko

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Stroke secondary prevention in internist practice is discussed in accordance with up to date guidelines. Modern pharmacotherapy includes antiaggregants or anticoagulants, statins, and antihypertensive drugs. The choice of drugs is mostly founded on the rules of evidence based medicine, which allow adjusting individual treatment depending on clinical conditions. The combination of perindopril and indapamide is a preferred nowadays combination of antihypertensive drugs.

Key words: stroke, secondary prevention, antiaggregants, anticoagulants, statins, arterial hypertension, perindopril, indapamide.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):342–346

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dminap@mail.ru

Введение

Инсульт является ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире. В среднем ежегодно около 15 млн. человек на планете переносят инсульт и около трети из них умирает от самого инсульта или его последствий [1]. И необходимо констатировать, что данная проблема имеет тенденцию к нарастанию: только в странах Евросоюза ожидается увеличение числа инсультов с 1,1 млн. в 2000 г. до 1,5 млн. к 2025 г. [2]. А если посмотреть статистику по развивающимся странам, то проблема инсульта уже обрела характер пандемии в результате продолжающейся индустриализации и урбанизации населения [3].

Факторы риска

В настоящее время существует разделение факторов риска инсульта на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относят возраст, мужской пол, принадлежность к азиатской или афроамериканской расе, а также отягощенный семейный анамнез по инульту. Модифицируемыми (т.е. то, что можно изменить немедикаментозным и медикаментозным подходами) факторами риска считают артериальную гипертензию (АГ), курение, сахарный диабет (СД), дислипидемию, ожирение, фибрилляцию предсердий (ФП) и стенозирующий процесс

в сонных артериях. Кроме того, в последние годы появились данные о том, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) также является независимым фактором риска развития инсульта.

Если пациент уже перенес цереброваскулярное событие (транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или инсульт), то риск повторного события даже в течение ближайших 3 мес возрастает примерно на 20% [4].

В настоящее время у пациентов для вторичной профилактики цереброваскулярных событий ключевыми считаются 3 медикаментозных подхода: антитромботическая терапия, статины и антигипертензивная терапия.

Антитромботическая терапия

а) Антиагреганты

1. Ацетилсалициловая кислота. Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий изучено достаточно подробно. Мета-анализ, включавший около 2 980 пациентов из 2 исследований, продемонстрировал снижение риска повторного инсульта или ТИА при назначении АСК на 20-30% [5]. Кроме того, в исследованиях CAST и IST раннее назначение АСК после состоявшегося инсульта приводило к снижению риска повторного ишемического инсульта на 30%, правда, при увеличении риска геморрагического инсульта на 25% [6-8]. При этом польза от применения АСК была продемонстрирована вне зависимости от наличия ФП. Таким образом, АСК в настоящее время входит в стандарты терапии острой фазы ишемического инсульта, а также ТИА. Не следует, однако, забывать о том, что у ряда пациентов цереброваскулярные события происходят на

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Жиленко Анна Владимировна — врач клиничко-диагностического отделения университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

фоне постоянного приема АСК. В этих ситуациях речь может идти об аспиринорезистентности, к возможным причинам которой относят низкую приверженность лечению, использование слишком малых доз, лекарственные взаимодействия, генный полиморфизм фермента циклооксигеназы-1, ускоренное разрушение тромбоцитов и активацию синтеза тромбосана [9].

2. АСК+дипиридамо́л замедленного высвобождения. В исследовании ESPS-2, включавшем 6600 пациентов, перенесших ранее инсульт или ТИА, было продемонстрировано достоверное снижение риска повторного инсульта на 37% у пациентов, получавших комбинацию АСК и пролонгированного дипиридамола, по сравнению 18%-ным снижением риска на монотерапии АСК и 16%-ным снижением риска на монотерапии дипиридамолом [10]. В исследовании ESPRIT снижение риска повторного инсульта при назначении комбинации АСК+дипиридамо́л было на 20% более значимо, чем при применении монотерапии аспирином [11]. Тем не менее, надо признать, что в оба исследования пациенты включались только спустя месяц после имевшего место цереброваскулярного события, поэтому эффективность комбинированной терапии при ее более раннем начале неизвестна. В настоящее время наиболее крупным из проведенных исследований по вторичной профилактике инсульта является исследование PROFESS, в которое были набраны 20 332 пациента. Больные были рандомизированы в 2 группы: АСК+дипиридамо́л замедленного высвобождения и клопидогрел (средняя продолжительность наблюдения составила 2,5 года). В обеих группах частота повторного инсульта оказалась сопоставимой (9% и 8,8%, соответственно) [12].

3. Клопидогрел. В исследовании CAPRIE клопидогрел в дозе 75 мг/сутки снижал риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, госпитализация вследствие развития ишемического события или кровотечения) на 8,7% в большей степени, чем АСК в дозе 325 мг/сутки у пациентов, имеющих в анамнезе ИМ, инсульт или заболевания периферических сосудов [13]. При этом в группах клопидогрела и АСК частота побочных эффектов (в т.ч. кровотечений) была сопоставима. Однако результаты исследования в плане их экстраполяции на вторичную профилактику инсульта рекомендуют оценивать с осторожностью, т.к. данная терапия не назначалась в «острый период» и, кроме того, не проводилось исследований по эффективности клопидогрела у пациентов, перенесших ТИА.

4. АСК+клопидогрел при длительном приеме. В исследовании MATCH у пациентов, ранее перенесших ТИА или инсульт, добавление клопидогрела к терапии АСК не приводило к достоверному снижению риска [14]. Результаты исследования CHARISMA (15 603 пациента, рандомизированных в группы «клопидогрел+АСК» и

«плацебо+АСК») также не продемонстрировали преимущества применения комбинации антиагрегантов в сравнении с монотерапией аспирином в отношении профилактики сосудистых событий при росте числа геморрагических осложнений [15]. Если говорить о кардиогенных эмболиях, то в исследовании ACTIVE-A было показано, что комбинация клопидогрела и АСК на 28% превосходила по эффективности плацебо в отношении профилактики инсульта у пациентов с ФП, что в случае невозможности назначения пероральных антикоагулянтов делает данную комбинацию целесообразной в подобной клинической ситуации [16].

б) Антикоагулянты

Профилактика инсульта при ФП в большей части клинических ситуаций требует назначения непрямых антикоагулянтов. В соответствии с современными рекомендациями:

– *при отсутствии факторов риска* рекомендуется терапия АСК в дозе 81-325 мг/сут;

– *при наличии 1 фактора умеренного риска* клиническое решение основывается на альтернативном выборе между АСК 81-325 мг/сутки и варфарином (целевое МНО 2-3);

– *при наличии 1 фактора высокого риска или более 2 факторов умеренного риска* необходима терапия варфарином (целевое МНО 2-3).

К факторам умеренного риска относят возраст старше 75 лет, наличие АГ, ХСН или СД, а также снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%. Факторами высокого риска считаются ТИА, инсульт и эмболии любой локализации в анамнезе [17].

Ключевые позиции по профилактике кардиогенных эмболий антикоагулянтами приведены в табл. 1.

Однако проблема клинического применения пероральных антикоагулянтов (чаще всего варфарина) заключается в том, что, по эпидемиологическим данным, только 15% пациентов, имеющих показания к приему данного класса препаратов и реально принимающих варфарин, находятся в пределах целевых значений МНО, у 6% МНО находится выше целевого уровня (повышенный риск геморрагических осложнений), у 13% МНО ниже целевого уровня (неадекватная терапия). Но еще более впечатляет тот факт, что 65% из тех, кому необходим прием препаратов, вовсе не получают варфарин по различным причинам [18].

По-видимому, преодоление данной клинической проблемы в будущем ляжет «на плечи» новых антикоагулянтов, таких как апиксабан и особенно дабигатран. Последний препарат в ходе исследования RE-LY продемонстрировал аналогичную безопасность, а в своей максимальной дозе и большую эффективность в плане профилактики кардиогенных инсультов по сравнению с варфарином. Очевидным достоинством

препарата является также короткий период полувыведения и отсутствие необходимости в мониторинговании параметров коагуляции.

Статины

Вторым ключевым звеном во вторичной профилактике инсульта является назначение статинов. Доказанные и возможные механизмы их влияния на снижение риска развития инсульта приведены в табл. 2.

Исследования по статинам в настоящее время насчитывают в общей сложности более 90 000 пациентов, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. В большинстве этих исследований инсульт был вторичной конечной точкой и в среднем снижение относительного риска инсульта составляет 21%. В отношении фатальных инсультов этот показатель скромнее – около 9%. Однако в связи с тем, что в данных исследова-

ниях инсульт не был основным объектом изучения, интерпретировать такие результаты необходимо с осторожностью.

Одним из ключевых исследований, продемонстрировавших эффективность статинов для вторичной профилактики инсульта, стало исследование SPARCL. В данном крупном рандомизированном исследовании сравнивалось влияние аторвастатина в дозе 80 мг/сутки и плацебо на развитие повторного (фатального или нефатального) инсульта у 4 371 пациентов, уже перенесших ТИА или инсульт в течение 1-6 мес до момента включения в исследование [20]. Через 5 лет наблюдения и проводимой терапии инсульт произошел у 265 пациентов в группе аторвастатина (11,2%) и у 311 пациентов в группе плацебо (13,1%) с достоверными различиями между группами ($p=0,003$). В сравнении с группой плацебо на фоне лечения аторвастатином снижался риск развития любого инсульта на 16%, фа-

Таблица 1. Профилактика кардиогенных эмболий

Клиническая ситуация	Рекомендуемая терапия
Постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	Пероральные антикоагулянты (МНО 1,5-2,5); при противопоказаниях – аспирин 325 мг/сутки; начало терапии через 2 нед после сосудистого события (при наличии большого очага в мозге или плохо контролируемой АГ – через 1 мес)
Тромб в полости левого предсердия	Пероральные антикоагулянты (МНО 1,5-2,5) в течение 3-12 мес + аспирин 162 мг/сут (класс IIa, доказательный уровень A)
Инсульт или ТИА на фоне клапанного порока сердца вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий	Пероральные антикоагулянты длительно (МНО 2,0-3,0); добавление аспирина НЕЦЕЛЕСООБРАЗНО (класс III, доказательный уровень C)
Повторные эмболии на фоне приема варфарина	Добавление аспирина в дозе 80 мг/сутки (класс IIa, доказательный уровень C)
Инсульт или ТИА при наличии искусственного механического клапана сердца	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,5-3,5) – класс I, доказательный уровень B; при неэффективности – добавление аспирина в дозе 75-100 мг/сутки (класс IIa, доказательный уровень B)
Инсульт/ТИА при наличии искусственного биологического клапана сердца	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0) – класс IIb, доказательный уровень C

Таблица 2. Механизмы влияния статинов на снижение риска развития инсульта [по 19]

Доказанные	Возможные
<ul style="list-style-type: none"> Снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) Уменьшение выраженности атеросклероза сонных артерий 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение частоты инфарктов и образования пристеночных тромбов в левом желудочке Стабилизация атеросклеротической бляшки Противовоспалительный эффект Антитромботический эффект Непрямой антигипертензивный эффект Улучшение эндотелиальной функции Нейропротективное действие (улучшение мозгового кровотока опосредованно через продукцию оксида азота эндотелием сосудов)

тального – на 43%, нефатального – на 13%, ишемического – на 22%, в то время как риск геморрагического инсульта несколько возрастал. Тем не менее, ключевым фактором, по-видимому определяющим вероятность повторных цереброваскулярных событий, у пациентов является степень контроля уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, что было доказано в таких крупных исследованиях, как PROVE-IT, TNT, IDEAL и ALLIANCE. Именно поэтому в новых рекомендациях по профилактике инсульта ASA/AHA (2010) сказано о необходимости снижения уровня ЛНП на 50% от исходного или до уровня менее 70 мг/дл, однако у данной рекомендации средний уровень доказательной базы (класс – IIa, уровень доказанности – B).

Антигипертензивная терапия

В современных рекомендациях по профилактике инсульта ASA/AHA отмечается, что нормализация АД у пациентов с АГ может привести к 30-40%-ному снижению риска инсульта [21]. Проведенный мета-анализ, включивший 7 рандомизированных исследований (4 крупных – Dutch TIA trial; PATS; HOPE; PROGRESS; и 3 небольших) и в общей сложности 15 527 пациентов, показал, что проводимая антигипертензивная терапия позволяет снизить риск повторного инсульта на 24%, ИМ – на 21% и сердечно-сосудистых событий – на 21%. Ключевые позиции рекомендаций в отношении лечения АГ у пациентов представлены в табл. 3.

Несмотря на два крупных исследования по сартанам (MOSES и ProFESS), польза от применения сартанов для вторичной профилактики инсульта в настоящее время

является неочевидной.

Как видно из табл. 3, в настоящее время диуретики и ингибиторы АПФ обладают наиболее мощной доказательной базой в отношении уменьшения риска повторных цереброваскулярных событий. Эти данные были получены на основе исследований PATS (индапамид), HOPE (рамиприл) и PROGRESS (комбинация периндоприл+индапамид).

Исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REccurent Stroke Study) продолжалось 4 года и было двойным слепым рандомизированным контролируемым исследованием. Его основной целью явилось определение влияния антигипертензивной терапии на частоту развития инсульта у больных с цереброваскулярными событиями в анамнезе [22].

Результаты показали, что терапия периндоприлом и индапамидом приводила к снижению относительного риска повторного инсульта на 28% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$), при этом данное снижение было более выраженным у пациентов с АГ (на 33%), чем без повышения АД (на 22%). Терапия была эффективна как у пациентов с СД (снижение на 33%), так и без диабета (на 28%). У пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе относительный риск повторного развития нарушения мозгового кровообращения уменьшился на 24%, с геморрагическим инсультом – на 48%, с ТИА – на 34%; относительный риск фатального/инвалидизирующего инсульта снизился на 38%, ишемического – на 24%, геморрагического – на 50%. Было также выявлено достоверное снижение относительного риска когни-

Таблица 3. Антигипертензивная стратегия для профилактики инсульта у пациентов с АГ [по 21]

Снижение АД рекомендуется для профилактики повторного инсульта и профилактики других сосудистых событий у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом или ТИА спустя сутки после события	Класс I, доказательный уровень A
Поскольку польза от снижения АД не зависит от наличия в анамнезе АГ, антигипертензивная терапия целесообразна для всех пациентов для нормализации АД, перенесших ишемический инсульт или ТИА	Класс IIA, доказательный уровень B
Целевые уровни АД не определены и должны устанавливаться индивидуально, но польза от снижения АД возникает при его количественном снижении на 10/5 мм рт.ст.	Класс IIA, доказательный уровень B
Немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни должны дополнять медикаментозную антигипертензивную терапию. К ним относятся ограничение потребления соли, снижение веса, диета с большим содержанием фруктов, овощей и низким содержанием жиров, регулярные физические нагрузки и ограничение употребления алкоголя	Класс IIA, доказательный уровень C
Оптимальный медикаментозный режим не определен. Имеющиеся данные позволяют говорить о преимуществе снижения АД при помощи диуретиков и ингибиторов АПФ. (Возможен индивидуальный подбор лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний)	Класс I, доказательный уровень A

тивных нарушений (у пациентов с инсультом в анамнезе на 45%, без инсульта — на 9%) и сосудистой деменции (на 34% у больных с инсультом в анамнезе, на 1% у больных без инсульта).

Таким образом, в результате исследования PROGRESS появился еще один подход к лечению пациентов, приводящий не только к нормализации АД, но и к выраженному снижению риска инсульта — применение комбинации периндоприл+индапамид.

Недавно на российский фармацевтический рынок вышел дженерический комбинированный препарат периндоприла и индапамида компании КРКА (Словения) с названием «Ко-Перинева». Удобство клинического применения данного препарата заключается в том, что он может назначаться в дозах, обеспечивающих различный антигипертензивный эффект в зависимости

от клинической ситуации: при нормальном или нормальном повышенном АД — периндоприл 2 мг+индапамид 0,625 мг, а при повышенном АД — периндоприл 4 мг+индапамид 1,25 мг или периндоприл 8 мг+индапамид 2,5 мг.

Заключение

Успех современной профилактики инсульта — это комплекс мероприятий (немедикаментозных и медикаментозных), направленных на снижение риска у пациентов, для чего современному практикующему врачу необходимо быть в курсе лечебных стратегий в соответствии с международными рекомендациями по данному вопросу.

Литература

1. WHO atlas of heart disease and stroke. Available on: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf. Accessed July 8, 2009.
2. Truelsen T., Plechowski-Jy wiak B., Bonita R., Mathers C., Bogousslavsky J., Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 581–598.
3. Paul S.L., Srikanth V.K., Thrift A.G. The large and growing burden of stroke. *Curr Drug Targets* 2007; 8(7): 786–793.
4. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328(7435): 326.
5. Weisman S.M. and Graham D.Y. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162 (19): 2197–2202.
6. Chen Z.M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349 (9066): 1641–1649.
7. Chen Z., Sandercock P., Pan H. et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31 (6): 1240–1249.
8. International Stroke Trial collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349 (9065): 1569–1581.
9. Patrono C. and Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008; 28 (3): s25–s32.
10. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P. and Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neur Sci* 1996; 143 (1-2): 1–13.
11. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J. and Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1665–1673.
12. Sacco R.L., Diener H.-C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *New Engl J Med* 2008; 359 (12): 1238–1251.
13. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–1339.
14. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. MATCH investigators. 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 (9431): 331–337.
15. Bhatt B.L. and Topol E.J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148 (2): 263–268.
16. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009; 360 (20): 2066–2078.
17. Fuster V., Rydén L.E., Cannon D.S. et al. 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* 2007; 116 (6): e138.
18. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967–73.
19. Amarenco P., Lavallée P.C., Mazighi M., Labreuche J. Statins in stroke prevention. *Future Lipidology* 2008; 3(3): 319–325.
20. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. for the SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–555.
21. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:00–00.
22. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). *J Hypertens Suppl* 1996; 14 (2): 41–45.

Поступила 24.05.2011
Принята в печать 10.06.2011



— — — — —
ПЕРИНЕВА[®]

периндоприл
таблетки 4 мг и 8 мг

— — — — —
КО-ПЕРИНЕВА[®]

2 мг/0,625 мг
4 мг/1,25 мг
8 мг/2,5 мг

периндоприл и индапамид
таблетки

Тандем, которому
вы можете доверять!

НОВИНКА

Показания, способ применения и дозы: Препараты Перинева и Ко-Перинева рекомендуется принимать внутрь, один раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром. **Артериальная гипертензия: Способ применения и дозы препарата Перинева:** начальная доза 4 мг/сут. Доза может быть увеличена до 8 мг/сут. Для пожилых пациентов рекомендуемая начальная доза 2 мг/сут. **Способ применения и дозы препарата Ко-Перинева:** начальная доза – 2 мг/0,625 мг/сут. Доза может быть увеличена до 4 мг/1,25 мг/сут. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза Периневы 2 мг/сут. Через 2 недели доза может быть увеличена до 4 мг/сут. **Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе:** Перинева от 2 мг/сут в течение первых 2-х недель до введения индапамида. **Стабильная ишемическая болезнь сердца:** начальная доза Периневы – 4 мг/сут. Через 2 недели дозу увеличивают до 8 мг/сут. Лечение пожилых пациентов рекомендовано начинать с 2 мг/сут. У пациентов с заболеваниями почек доза препарата устанавливается

в зависимости от клиренса креатинина. У пациентов с нарушениями функции печени изменений доз не требуется. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска препарата Перинева:** Таблетки по 4 и 8 мг в блистерной упаковке по 30 таблеток в картонной пачке. **Форма выпуска препарата Ко-Перинева:** Таблетки по 2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида; 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида и 8 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида в блистерной упаковке по 30 таблеток в картонной пачке.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



*Бережет ресурсы
сердца!*

ИЗОПТИН **СР**

Верапамил 240 мг

*Контроль над приступами стенокардии
и продление жизни у пациентов с ИБС!*



Изоптин СР 240 мг (Верапамил СР 240 мг. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой). Регистрационный номер: П N 015230/01 от 29.07.2008г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия, хроническая стабильная стенокардия (классическая стенокардия напряжения); стенокардия, обусловленная спазмом сосудов (стенокардия Принцметала, вариантная). Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; мерцание/трепетание предсердий, сопровождающееся тахикардией (за исключением Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) синдрома). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** абсолютные: кардиогенный шок; осложненный острый инфаркт миокарда (брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, левожелудочковая недостаточность); атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени; синдром слабости синусового узла (синдром брадикардии-тахикардии), синоатриальная блокада. Относительные: атриовентрикулярная блокада первой степени, брадикардия (< 50 сокращений в минуту), артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.), мерцание/трепетание предсердий с синдромом WPW (риск возникновения желудочковой тахикардии), сердечная недостаточность (при необходимости перед началом лечения препаратом Изоптин назначают сердечные гликозиды). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** средняя доза для всех показаний составляет 240-360 мг в сутки. Кратность приема при АГ – 1 раз в сутки, при ИБС – 2 раза в сутки. Не следует превышать суточную дозу 480 мг. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** применение препарата Изоптин в сочетании с лекарственными средствами, которые оказывают кардиодепрессивное действие или которые препятствуют образованию и проведению импульса (например, бета-адреноблокаторы, антиаритмические средства или анестетики для ингаляционного наркоза), может вызвать атриовентрикулярную блокаду, брадикардию, артериальную гипотензию, сердечную недостаточность. При применении препарата Изоптин в сочетании с хинидином у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией в отдельных случаях наблюдалось развитие артериальной гипотензии и отека легких. Препарат Изоптин может усиливать эффект других антигипертензивных лекарственных средств. Сообщается о повышении уровней дигоксина в плазме крови при применении его в сочетании с верапамилом. Поэтому врачи должны следить за симптомами вероятной передозировки дигоксина. При возможности следует определять концентрацию дигоксина в крови и при необходимости уменьшать дозу сердечного гликозида. Имеются также отдельные сообщения о взаимодействии с карбамазепином (верапамил усиливал действие и нефротоксические нежелательные эффекты), литием (верапамил ослаблял действие препарата и увеличивал нефротоксичность), рифампицином, фенитоином и фенобарбиталом (верапамил снижал эффект) и циметидином (эффект верапамила усиливался). Действие миорелаксантов может усиливаться. Верапамил увеличивает концентрации некоторых бета-адреноблокаторов в плазме крови (атенолола, метопролола, пропранолола), дигоксина, хинидина, карбамазепина, циклоспорина, празозина и теофиллина. Верапамил снижает концентрацию лития в плазме крови. Концентрация верапамила в плазме крови может снижаться под действием рифампицина, фенитоина и фенобарбитала и возрастать под действием циметидина.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское Представительство «Эбботт».

Информация для врачей (не для пациентов).

Источники:

1. Pepine CJ et al. JAMA 2003;290:21:2805-2817.
2. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (DAVIT II). Am J Cardio 1990; 66:779-785.
3. Bestehorn H.P. et al. J Americal College of Cardiology (VESPA).

000 «Эбботт продактс»

119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 24.

Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10, www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ: ФОКУС НА ВЕРАПАМИЛ СР

И.М. Соколов*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Оптимизация лечения больных стенокардией: фокус на верапамил СР

И.М. Соколов*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Анализируют возможности лекарственной терапии стенокардии. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55-60 уд./мин у этой категории больных возможно при использовании 3 групп антиангинальных средств, замедляющих ЧСС: бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов I_f-каналов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (АК). Акцент сделан на представителе недигидропиридиновых АК – верапамиле замедленного высвобождения. Приведены основные результаты рандомизированных клинических исследований APSIS, VHAS, CRIS, EVERESTH, VAMPHYRE, INVEST, VESPA, DAVIT-1 и DAVIT-2, доказавших эффективность и безопасность препарата. Верапамил показан для лечения стенокардии у больных без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе; стенокардии у лиц с ИМ в анамнезе без признаков систолической сердечной недостаточности, с противопоказаниями к БАБ; стенокардии при сопутствующей артериальной гипертензии; диастолической дисфункции левого желудочка; облитерирующем атеросклерозе периферических артерий; безболевого ишемии миокарда; вазоспастической стенокардии; стенокардии при сопутствующих наджелудочковых формах нарушения сердечного ритма (особенно при наличии постоянной формы фибрилляции предсердий) кроме синдромов Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лоун-Ганонг-Ливайна; после коронарной ангиопластики и установки непокрытых металлических стентов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, антагонисты кальция, верапамил замедленного высвобождения.

РФК 2011;7(3):347-355

Treatment optimization in patients with stable angina pectoris: focus on verapamil SR

I.M. Sokolov*

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Possibilities of angina pectoris pharmacotherapy are analyzed. Achievement of target heart rate (HR) 55-60 beats per minute in these patients is possible due to three classes of antianginal medications that slow down HR: beta blockers (BB), I_f-channel inhibitors, nondihydropyridine calcium channel blockers (CCB). Nondihydropyridine CCB verapamil in slow release (SR) formulation is focused. The main results of randomized clinical trials (APSYS, VHAS, CRIS, EVERESTH, VAMPHYRE, INVEST, VESPA, DAVIT-1, DAVIT-2), which have proven efficacy and safety, are presented. Verapamil SR is indicated for the treatment of angina pectoris in patients without history of myocardial infarction (MI); angina patients experienced MI without systolic heart failure and with contraindications to BB; angina with arterial hypertension; left ventricular diastolic dysfunction; peripheral arteries obliterating atherosclerosis; silent myocardial ischemia; vasospastic angina; angina associated with supraventricular cardiac arrhythmias (especially in permanent atrial fibrillation) except Wolff-Parkinson-White and Lown-Ganong-Levine syndromes; after coronary angioplasty and the placement of bare metal stents.

Key words: stable angina pectoris, calcium channel blockers, verapamil in slow release formulation.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):347-355

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): docsim@bk.ru.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из важнейших патологий в ряду болезней системы кровообращения, определяющих рост заболеваемости и смертности пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

К настоящему времени регламентированы принципы ведения больных ИБС вне её обострения. Перед врачом стоят две задачи: обеспечить улучшение прогноза и ликвидировать ведущий клинический признак – синдром стенокардии. Последняя задача, по сути дела, является составляющей ещё одного немаловажного направления – улучшения качества жизни пациента ИБС. Упомянутые задачи, несо-

мненно, взаимосвязаны и диктуют необходимость использования схожих, иногда одних и тех же, средств корригирующей терапии, однако всё-таки предлагаются врачу как два самостоятельных направления, имеющих специфические черты.

Что определяет выживаемость больных со стабильной ИБС? Европейские [1] и отечественные эксперты [2] обозначают круг прогностически ценных лекарственных средств (класс IA) следующим образом: антитромботические (ацетилсалициловая кислота), статины, бета-адреноблокаторы (после инфаркта миокарда [ИМ]), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при наличии артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности (ХСН) или дисфункции левого желудочка. Следует оговориться, что ИАПФ целесообразны для терапии всех пациентов с доказанной патологией системы кровообращения (В). Бета-адреноблокаторы (БАБ) традиционно применяются при от-

Сведения об авторе:

Соколов Иван Михайлович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

сутствии противопоказаний у всех больных с ИБС, так как прогностическая ценность этого класса, показанная для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, привычно переносится на всю популяцию ИБС в целом. Наконец, при невозможности использовать аспирин в качестве альтернативы ему выступает клопидогрел (В). Указанные выше прогностически значимые компоненты лекарственной терапии стабильной ИБС предполагают обеспечение профилактики атеротромботического события за исключением БАБ, за которыми утвердилась репутация лекарственного класса, ответственного за снижение риска аритмической, в том числе и внезапной, смерти.

Ликвидация ишемических симптомов достигается с помощью теперь уже 5 антиангинальных групп: БАБ (IA), антагонистов кальция (IA); периферических вазодилататоров (IC); цитопротекторов (II bB); ингибиторов I_f-каналов синусового узла (II aB); активаторов калиевых каналов (IC); впрочем, последняя группа в России не зарегистрирована. Напомним также, что антагонисты кальция (AK) включают подгруппу дигидропиридиновых (нифедипин, амлодипин, фелодипин и пр.) и подгруппу недигидропиридиновых (верапамил и дилтиазем).

Несомненно, если говорить о лечении стенокардии, то круг медикаментозных воздействий на этом, пожалуй, и замкнётся. Вместе с тем нам представляется, что качество жизни пациента с ИБС — несравненно более широкое понятие и его обеспечение должно включать в себя направления, позволяющие контролировать возможную сопутствующую АГ, частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) при постоянной форме фибрилляции предсердий (ФП) и т.п. Следует также заметить, что настоящая работа посвящена анализу возможностей лекарственной терапии и не касается проблем инвазивной стратегии ведения больного с ИБС, без сомнения, крайне важной и перспективной в плане влияния как на выживаемость, так и на качество жизни.

Упоминание о влиянии на частоту сердечных сокращений (ЧСС) позволяет обратить внимание читателя на относительно недавно сформулированную рекомендацию [2] по лечению пациентов со стабильной стенокардией — добиться достижения целевого уровня ЧСС (55-60 ударов в минуту!). Выделение данной задачи в качестве центральной в определённом смысле меняет и наш подход к определению приоритета в стартовой терапии стенокардии, как, впрочем, и характера последующей комбинации при малой эффективности первоначального выбора. Действительно, в настоящее время в арсенале врача есть 3 группы антиангинальных средств, замедляющих ЧСС до целевых значений: БАБ, недигидропиридиновые АК, ингибиторы I_f-каналов.

БАБ — группа неоднородная, распадающаяся на подгруппы по принципу селективности, липофильности, наличию внутренней симпатомиметической активности (BCA) и особым свойствам (например, вазодилатирующих для карведилола). Одним из кардинальных свойств этого класса является обеспечение замедления частоты сердечного ритма за исключением форм с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол, пиндолол). Упомянутые представители БАБ не используются для лечения пациентов с ИБС!

Ингибиторы I_f-каналов представлены также не так давно зарегистрированным лекарственным средством — ивабрадином.

Антагонисты кальция

На антагонистах кальция остановимся более подробно. Ионы кальция поступают в сократительную клетку через специфические потенциал-зависимые кальциевые каналы. L-тип кальциевых каналов располагается в сердце и сосудах, принимает непосредственное участие в процессах сокращения этих клеток, инактивируется наиболее медленно. Ведущий механизм действия АК основан на уменьшении поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов и артериальной вазодилатации, а следовательно — к снижению артериального давления. С этим механизмом связано ещё одно название данного класса — блокаторы медленных кальциевых каналов. Мы уже упомянули о двух подгруппах внутри группы АК — дигидропиридиновых и недигидропиридиновых. Указанное деление связано с отличием как по химической структуре и фармакологическим свойствам, так и с разным спектром их клинического применения. Вазодилатирующий эффект присущ обоим подгруппам АК, хотя он более выражен у дигидропиридинов и определяет их антиишемическое и гипотензивное действие. Дигидропиридиновые АК практически не влияют на сократимость миокарда, не действуют на проводящую систему сердца и, следовательно, не имеют антиаритмических свойств. Кроме этого, дигидропиридины за счет своего вазодилатирующего действия рефлекторно увеличивают симпатическую активность, в связи с чем каждый из них обладает тахикардальным эффектом той или иной степени выраженности. Данная подгруппа АК относится к пульс-увеличивающим лекарственным средствам.

Сохраняя вазодилатирующий эффект, недигидропиридины обладают достаточно выраженным отрицательным инотропным действием, подавляют активность синусового узла и замедляют атриовентрикулярную (AB) проводимость. Последние эффекты в

сочетании со снижением тонуса симпатической нервной системы обуславливают урежение частоты сердечных сокращений. Недигидропиридины, таким образом, относятся к АК, замедляющим пульс, и это свойство главным образом определяет их сходство с БАБ. К этой подгруппе АК относятся фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые АК замедляют ЧСС в меньшей степени, чем БАБ. В максимальной дозе дилтиазем урежает ритм на 6,9 уд/мин, а верапамил — на 7,2 уд/мин по сравнению с уменьшением ЧСС на 15 уд/мин при назначении атенолола или метопролола [3].

Недигидропиридиновые блокаторы антагонисты кальция верапамил и дилтиазем достаточно часто используются для контроля ЧЖС при постоянной форме ФП, однако эти препараты (особенно верапамил) не должны применяться у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Представляется целесообразным использовать представителей этой группы лекарственных средств для длительного применения у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [4]. АК противопоказаны при синдроме Wolff-Parkinson-White (WPW), так как они, за-

медляя АВ проведение, улучшают проведение по дополнительным путям.

Последние поколения АК представлены, с одной стороны, лекарственными средствами с длительной циркуляцией в крови (амлодипин), с другой — препаратами с замедленным и контролируемым высвобождением (верапамил СР).

Основные эффекты и главные противопоказания, определяющие выбор лекарственной группы, предлагаются в табл. 1.

Настоящий интерес к лекарственным средствам, замедляющим ЧСС, возник не на пустом месте. В реальной клинической практике назначение БАБ пациентам, нуждающимся в обеспечении целевых значений ЧСС при документированной ИБС, не превышает и половины всех случаев, а средняя ЧСС покоя у этой категории больных на фоне лечения, как правило, превышает 70 уд/мин. Используемые дозировки БАБ в 2-2,5 раза ниже рекомендованных. Частота применения альтернативных вариантов замедления ЧСС ничтожно мала. В мета-анализе клинических испытаний, включавшем 55 315 больных после ИМ [5], менее половины всех больных получали «средние» дозы, ко-

Таблица 1. Основания для выбора лекарственной пульс-урежающей группы

Лекарственная группа	Эффекты	Противопоказания
БАБ	<ul style="list-style-type: none"> — Снижение потребности в кислороде за счёт уменьшения ЧСС — Снижение силы сердечных сокращений — Снижение автоматизма предсердий и желудочков, АВ-узла и системы Гиса-Пуркинье — Снижение АД — Улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения диастолического давления в левом желудочке и удлинения диастолы — Антиаритмическое действие (в т.ч. антифибрилляторное) 	Гипотензия; периферический обструктивный атеросклероз; синдром Рейно; выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в мин); синдром слабости синусового узла; АВ-блокада 2–3 степени; бронхиальная астма; обострение хронической обструктивной болезни лёгких; острая сердечная недостаточность; декомпенсация ХСН
Недигидропиридиновые АК	<ul style="list-style-type: none"> — Системная и коронарная вазодилатация за счет угнетения поступления кальция в клетки через кальциевые L-каналы — Улучшение диастолической функции миокарда — Снижение сократимости миокарда, ЧСС и атриоventрикулярной проводимости — Снижение АД — Антиаритмическое действие 	Гипотензия; острая и хроническая сердечная недостаточность*; выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в мин); синдром слабости синусового узла; синдромы WPW и Low-Ganong-Levine (LGL), АВ-блокада >2 степени
Ингибиторы I _r -каналов	<ul style="list-style-type: none"> — Снижение ЧСС за счёт прямой ингибиции I_r-каналов синусового узла — Не оказывают влияния на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрисердечным проводящим путям, а также сократительную способность миокарда, процессы реполяризации желудочков 	Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; исходная частота сердечных сокращений в покое <60 уд/мин; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; атриоventрикулярная блокада III степени; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; выраженная артериальная гипотензия (САД <90 мм рт.ст. и ДАД <50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 по классификации Чайлд-Пьюга); одновременное применение с сильными ингибиторами цитохрома P 4503A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, интраконазол), антибиотиками из группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеаз (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон

*АК, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I-II ФК без застойных явлений), особенно у пациентов с преимущественно диастолической ХСН (уровень доказательности С)

торые в свою очередь были значительно меньше рекомендованных. Только 37% больных получали 75 мг метопролола (рекомендовано 200 мг), 50% больных получали 50 мг атенолола (рекомендовано 100 мг), 50% больных получали 5 мг бисопролола (рекомендовано 10 мг).

В этом контексте весьма показательны результаты программы АЛЬТЕРНАТИВА [6]. На момент начала программы лишь половина больных в качестве антиангинальной терапии получали БАБ. Чуть более четверти пациентов принимали антагонисты кальция, причем частота назначения пульс-урежающих АК крайне низка: дилтиазем — 4% пациентов; верапамил — 4,9% пациентов. Далее в ходе исследования БАБ были отменены в течение последнего года терапии у 41% пациентов (21% — по причине неудовлетворительной эффективности; 28,3% — из-за нежелательных эффектов). Среди объяснений сложившейся ситуации — сопутствующая патология, ограничивающая применения БАБ, риск и опасение побочных эффектов, свойственных БАБ, невысокая приверженность лечению.

Однако вернёмся к существующим ныне возможностям обеспечить целевой уровень ЧСС и попытаемся сформулировать ряд дополнительных показаний, определяющих выбор препарата, урежающего ЧСС, для пациента со стенокардией.

БАБ без ВСА: АГ, после ИМ, ХСН (карведилол, бисопролол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения и небиволол) [7], фибрилляция предсердий (ФП), желудочковые формы нарушения сердечного ритма.

АК: АГ, ИМ при непереносимости БАБ, вазоспастический генез стенокардии, наджелудочковые формы нарушения сердечного ритма, в частности ФП. Верапамил в случаях непереносимости БАБ может назначаться при ИМ и после ИМ без выраженной ХСН [7].

В отношении дополнительных показаний к выбору ивабрадина ситуация видится неоднозначной. Снижение риска госпитализаций по поводу ХСН в исследовании SHIFT [8] происходило при добавлении ивабрадина к базовой терапии ХСН, включавшей в себя в том числе и БАБ, которые в свою очередь применялись в дозировках, не соответствующих рекомендованным (в среднем в 2 раза ниже!). Поэтому заявлять о несомненной самостоятельной роли ингибитора I_f-каналов в улучшении прогноза пациентов ХСН по крайней мере пока представляется несколько преждевременным. Кроме того, ни в исследовании SHIFT, ни в исследовании BEAUTIFUL не было продемонстрировано снижение СС смертности при применении ивабрадина. Видимо, это одна из причин, почему препарат до сих пор не одобрен FDA.

Таким образом, при наличии особых оснований к назначению АК (см. выше) либо невозможности применить БАБ по той или иной причине именно недигидропиридиновые АК становятся группой выбора для пациента со стенокардией.

Мы предложили читателю перечень клинических ситуаций, когда использование представителя подгруппы недигидропиридиновых АК верапамила видится наиболее целесообразным. Следующий раздел настоящей публикации позволит убедиться, насколько эти положения справедливы с позиций медицины, основанной на доказательствах.

Верапамил

У верапамила довольно славная «доказательная биография». Более 20 лет назад антиишемический эффект верапамила и его влияние на смертность пациентов с ИМ изучались в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) DAVIT-1 и DAVIT-2 (The Danish Verapamil Infarction Trial I- II) [9, 10]. Начиная со 2-й недели после перенесенного ИМ пациенты получали верапамил (120 мг 3 раза/день) или плацебо. Назначение верапамила позволило достоверно снизить общую смертность на 22%, число повторных ИМ — на 27% и число сердечнососудистых осложнений — на 21%. Эти результаты сравнимы с эффектом БАБ, показанным в Гётеборгском исследовании и РКИ MIAMI [11, 12]. У пациентов с сопутствующей АГ отмечен еще более выраженный эффект: частота повторных ИМ снизилась почти вдвое (на 47%), а ча-

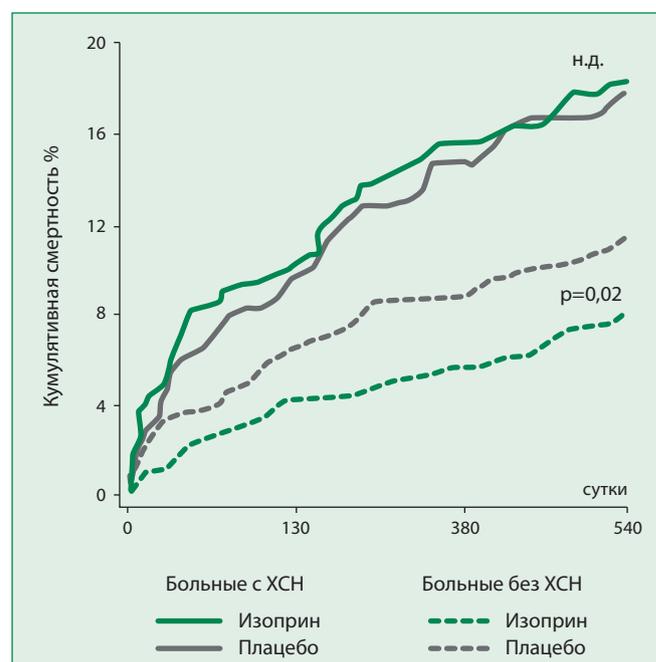


Рис. 1. Верапамил снижает смертность у больных после инфаркта миокарда без ХСН на 36% (DAVIT II; n=1775) [10]
н.д. — недостаточно

стота сердечно-сосудистых осложнений — более чем на треть (на 34%). Снижение смертности было обусловлено уменьшением числа повторных ИМ и случаев внезапной смерти и наблюдалось преимущественно у пациентов, не имеющих сердечной недостаточности на момент включения в исследование (рис. 1).

Назначение верапамила привело к достоверному снижению АД и ЧСС по сравнению с плацебо. Кроме того, в его группе почти в 2 раза меньше пациентов прервали лечение из-за возникновения приступов стенокардии. Консолидированный вывод РКИ гласил: препарат достоверно снижает у больных с документированной ишемией миокарда частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а у больных после ИМ без признаков ХСН увеличивает выживаемость и уменьшает частоту реинфаркта [9, 10].

В РКИ CRIS (A controlled Trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и не имевших выраженной сердечной недостаточности, назначение верапамила ассоциировалось с уменьшением числа приступов стенокардии и частоты повторных ИМ [13]. Верапамил замедленного высвобождения (480 мг в сутки) в РКИ AP-SIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) показал свою сопоставимость с «классическим» БАБ метопрололом (ретардированная форма в дозе 200 мг 1 раз/сут) по влиянию на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту нефатального ИМ у 809 больных со стабильной ИБС [14]. В частности сердечно-сосудистая смертность была в каждой из групп 4,7%. Следует также подчеркнуть, что на фоне приема верапамила достоверно снижался показатель агрегации тромбоцитов.

Таким образом, в соответствии с данными закончившихся РКИ верапамил доказал свое положительное влияние на выживаемость у больных как после ОИМ, так и со стабильно протекающей ИБС.

Не менее пристально верапамил изучался и при АГ. В исследование VHAS (The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) были включены более 1400 больных со 2-й и 3-й степенью АГ (АД > 160/95 мм рт.ст.) [15]. Часть больных начинала лечение с верапамила-ретарда, часть больных — с хлорталидона (этот препарат является стандартом диуретика). По истечении 30 дней в случае недостаточного эффекта к лечению добавляли каптоприл. В группах верапамила и хлорталидона, зафиксировано одинаковое и статистически достоверное снижение АД. Не было выявлено достоверных различий в частоте сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между двумя режимами лечения. Через 2 г. наблюдения частота сердечно-сосудистых событий в группе верапамила со-

ставила 42 на 707 чел., а в группе хлорталидона — 43 на 707 чел. В то же время продемонстрированы метаболические преимущества верапамила по сравнению с хлорталидоном. В проспективной же части исследования VHAS [15] в ходе 4-летнего наблюдения с участием 498 больных с АГ, получавших верапамил либо хлорталидон, при ультразвуковом исследовании артерий констатировано замедление скорости прогрессирования атеросклеротического процесса на фоне применения верапамила (определяемое по величине показателя толщина интимы/медиа сонных артерий). Результаты РКИ VHAS с учётом проведённого ранее РКИ SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) [16] могут рассматриваться как доказательство прямого антиатеросклеротического действия верапамила. В немалой степени именно благодаря этим исследованиям АК получили в своё время новое показание в качестве антигипертензивного средства — атеросклероз сонных артерий у пациента с АГ [17].

В настоящей работе мы сконцентрировали внимание на наиболее исследованном представителе недигидропиридинов — верапамиле. Применительно к выбранной тематике (ведение пациентов со стабильной стенокардией) речь должна идти о варианте продлённого действия — верапамиле ретард или СР.

Безопасность и высокая антигипертензивная эффективность длительно действующего верапамила СР были показаны также в рандомизированном многоцентровом исследовании EVERESTH (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension). В РКИ были включены 13 755 больных с впервые выявленной АГ [18]. В течение полугода большинство пациентов достигали оптимального уровня АД: приём 240 мг препарата в сутки снижал давление у 74,4% пациентов с АГ, при увеличении дозировки верапамила до 360 мг целевой уровень оказывался достижимым уже 85,7% пациентов (рис. 2).

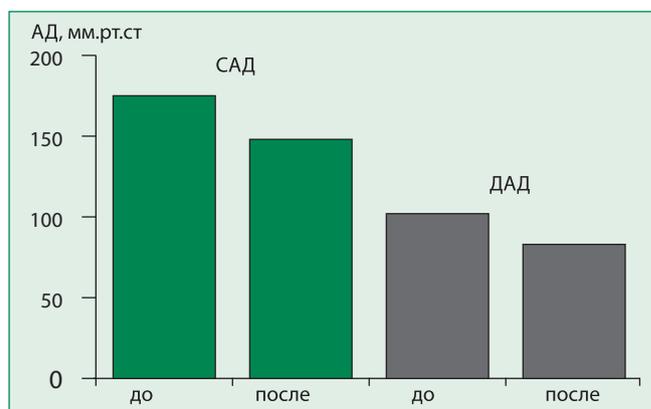


Рис. 2. Антигипертензивная эффективность верапамила СР в РКИ EVERESTH [18]

В сравнительном проспективном двойном слепом РКИ VAMPHYRE (Effect on autonomic function of Verapamil SR versus Amlodipine in Patients with mild-to-moderate Hypertension at Rest and During Exercise) в течение 8-недельной терапии изучалось влияние верапамила СР в дозе 240 мг и амлодипина в дозе 5 мг на симпатическую активность у 145 больных АГ с уровнем ДАД от 95 до 110 мм рт.ст. Эффективность препаратов в отношении снижения АД была одинаковой, однако верапамил СР в отличие от амлодипина больше снижал активность симпатической нервной системы, что выражалось в повышении чувствительности барорецепторов и уменьшении концентрации сывороточного норадреналина [19].

Несмотря на то, что в последних европейских рекомендациях по АГ подвергается сомнению обоснованность рекомендации снижать САД ниже 130 мм рт.ст. у пациентов с сопутствующей ИБС, обеспечение нормотонии как залога уменьшения риска сердечно-сосудистых событий у этой когорты сомнений не вызывает. «До тех пор пока в новых исследованиях не будут получены более убедительные доказательства, целесообразно у больных с сопутствующей ИБС снижать САД до уровня 130–139 мм рт.ст.» [20]. В этой связи сравнительные исследования по эффективности различных схем ведения больных при сочетании АГ и ИБС привлекают интерес клиницистов.

В исследовании INVEST (International Verapamil-SR/trandolapril Study) сравнивались две стратегии ведения больных в возрасте >50 лет с АГ в сочетании с ИБС – на основе АК (верапамила замедленного вы-

свобождения) и БАБ (атенолола) [21]. Первичные исходы – наступление смерти от любой причины, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Вторичные исходы – сердечно-сосудистая смерть, частота приступов стенокардии, госпитализация в связи с сердечно-сосудистым заболеванием, нежелательные явления и контроль АД. Пациенты получали либо верапамил СР в дозе 240 мг с присоединением ИАПФ трандолаприла 2-4 мг и диуретика гидрохлортиазида 25 мг для достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст. для всех больных и <130/85 мм рт.ст. для больных с СД и нарушением почечной

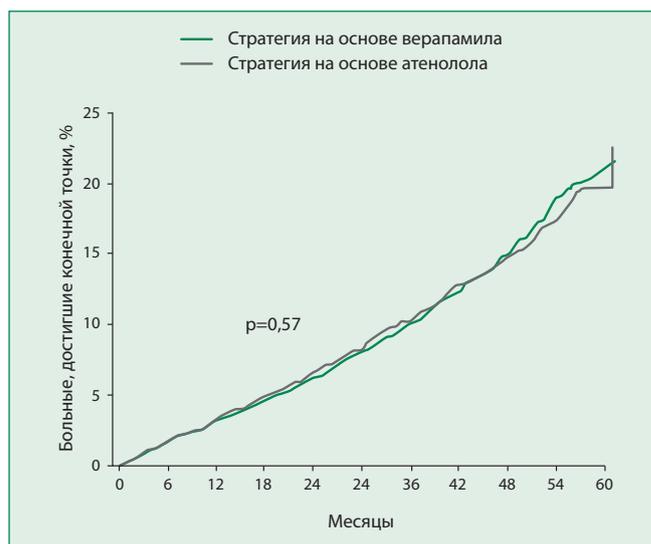


Рис. 3. Достижение первичной конечной точки в группах исследования INVEST [21]

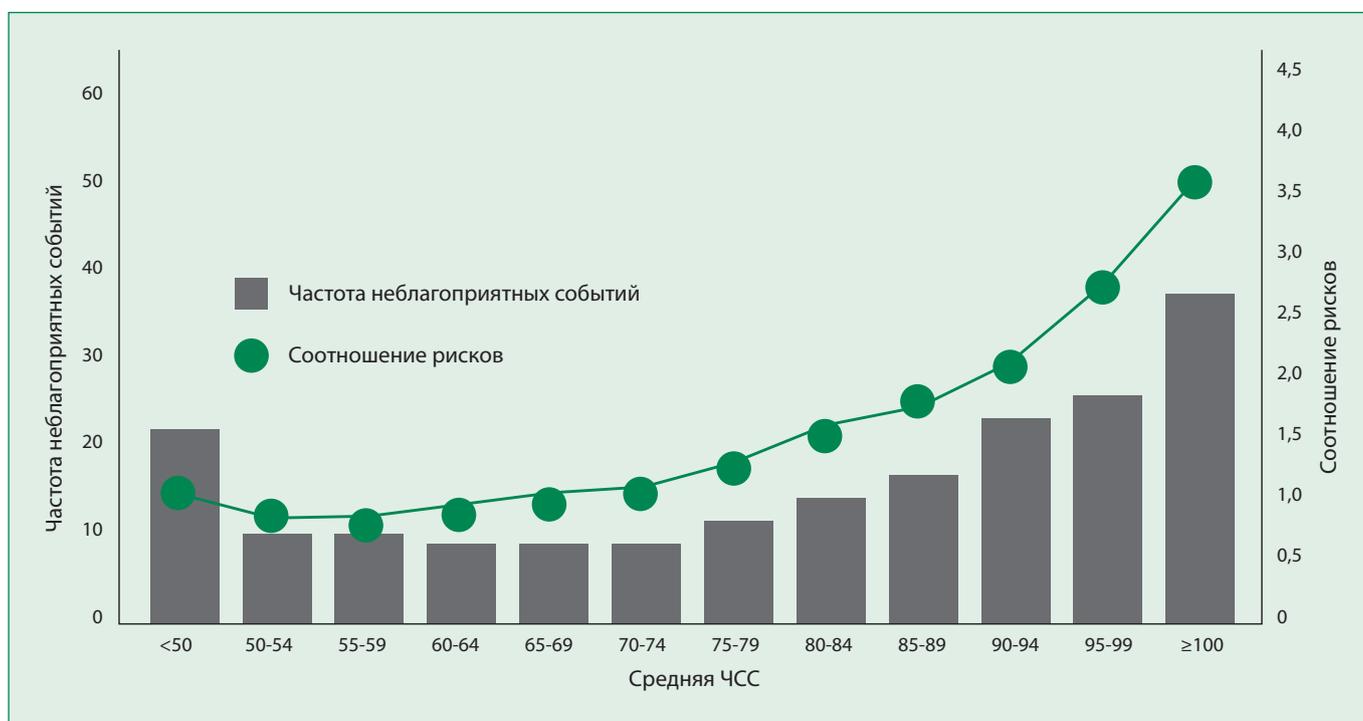


Рис. 4. Минимальное число неблагоприятных исходов отмечается у больных АГ+ИБС при ЧСС покоя 59 уд/мин [21]

функции), либо атенолол 50 мг с присоединением на 2 этапе гидрохлортиазида 25 мг и увеличением в дальнейшем дозы БАБ до 100 мг и диуретика до 50 мг, а затем назначения трандолаприла 2 мг при необходимости. При наличии СД, почечной дисфункции или сердечной недостаточности все больные с начала исследования либо с верапамилем, либо с атенололом получали трандолаприл в дозе 2 мг.

Результаты INVEST демонстрируют, что стратегия лечения на основе применения верапамила столь эффективно уменьшает показатели смертности, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и инсультов, как и стратегия, основанная на БАБ (рис. 3).

Контроль за уровнем АД был одинаковым через 2 г. лечения: АД < 140/90 мм рт.ст было у 71,7% больных, получавших лечение на основе АК в комбинации с ИАПФ, и у 70,7% больных, получавших лечение на основе атенолола в комбинации с тиазидным диуретиком. Вместе с тем антиангинальная эффективность через 2 г. наблюдения оказалась выше в группе верапамила (уменьшение числа приступов стенокардии на 15%). Риск развития сахарного диабета в группе лечения верапамилем СР был на 15% ниже, чем в группе атенолола. Таким образом, INVEST демонстрирует, с одной стороны, одинаковое влияние исследуемых препаратов на смертность, а с другой — лучшие метаболический и антиангинальный эффекты верапамила СР [21].

В последние годы РКИ INVEST обычно упоминается в связи с РКИ ASCOT, в ходе которого установлено, что терапия больных АГ с множественными факторами риска, основанная на амлодипине±периндоприл, даёт преимущества по сравнению с терапией, основанной на атенололе±тиазид, по влиянию на все основные сердечно-сосудистые конечные точки, общую смертность и на развитие новых случаев сахарного диабета [22]. Действительно, перспективы применения дигидропиридинового АК и ИАПФ периндоприла для этой категории больных видятся куда более радуж-

ными, чем использование «старых» антигипертензивных средств. Верапамил в РКИ INVEST в прямом соперничестве «не победил» атенолол, но был столь же прогностически ценен, правда, для иной когорты пациентов — ИБС+АГ. С поставленной задачей — доказать свою эффективность, прогностическую значимость — верапамил справился в полной мере. Более того, при сравнении с БАБ верапамил обеспечивал более высокое качество жизни, достоверно снижая частоту приступов стенокардии, оставаясь при этом более безопасным. И ещё один весьма важный вывод исследования INVEST: вне зависимости от стратегии лечения его успех во многом определяется способностью препарата адекватно снижать ЧСС (рис. 4). Наименьшее абсолютное число неблагоприятных исходов и наименьший риск их развития отмечался при достижении ЧСС покоя в интервале 55-60 уд/мин (59 уд/мин).

Важно, что повышение риска при увеличении ЧСС наблюдается не только у «нелеченых» пациентов, но и у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. Следовательно, антигипертензивные средства, не снижающие ЧСС, несомненно, уменьшают общий риск для пациентов, но не влияют на риски, связанные с повышенной ЧСС, на которую необходимо воздействовать с помощью препаратов, замедляющих пульс. Максимальна, таким образом, ценность лекарственного средства, обладающего двумя механизмами влияния на сердечно-сосудистый риск: пульс-урежающим эффектом и антигипертензивным. Верапамил СР обладает дополнительными положительными эффектами, связанными не только с прямым воздействием на синусовый узел, но и со снижением активности симпатической нервной системы за счет понижения уровня норадреналина в плазме (при приёме атенолола тенденция противоположна). Именно в этом видится причина констатированного в РКИ INVEST сравнимого с атенололом уменьшения риска, несмотря на меньшую степень снижения ЧСС на фоне применения верапамила.

Активное внедрение в клиническую практику инвазивных методов диагностики и лечения ИБС инициировало целый ряд исследований, в которых сочетались медикаментозные и интервенционные вмешательства. В исследовании VESPA (Verapamil Slow-Release for Prevention of cardiovascular Events After Angioplasty) вошли 700 больных, перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство (83% — стентирование) и рандомизированно получавших верапамил СР по 240 мг 2 раза в день (n=348) либо плацебо (n=352) в течение 6 мес [23]. Первичная конечная точка — суммарная частота смертей, инфарктов миокарда и реваскуляризации целевой артерии. Ангиографическая конечная точка — уменьшение

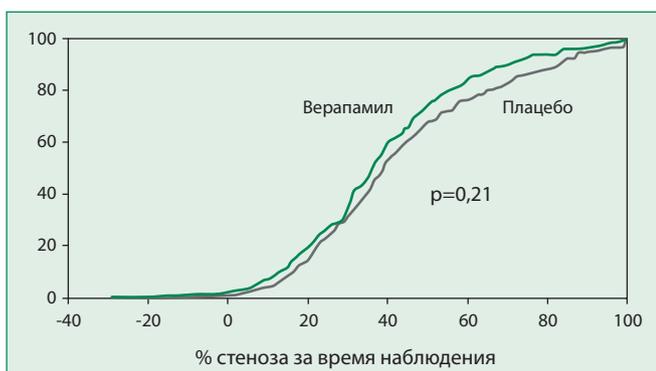


Рис. 5. Кумулятивные кривые распределения процента стеноза за время наблюдения в двух группах лечения [23]

просвета артерии. Срок наблюдения – 1 год. Ангиографическая оценка – через 6 мес. Среди пациентов, обследованных спустя 1 год (95%), верапамил достоверно уменьшал относительный риск комбинированной первичной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) на 34%: частота конечной точки достигала, соответственно, 19,3% и 29,3% в группе плацебо ($p=0,002$). Риск повторной реваскуляризации снижался на 33%: ее частота составила 17,5% и 26,2%, соответственно.

Ангиографическая первичная конечная точка (поздний рестеноз – спустя 6 мес), оценивавшаяся у 94% участников, также реже регистрировалась в группе верапамила, хотя эта тенденция и не достигала статистической значимости (рис. 5). В то же время, верапамил снижал частоту тяжелого рестеноза (75% и более) на 43% (7,8% в группе верапамила и 13,7% в группе плацебо).

По мнению авторов исследования, верапамил влияет на процесс рестеноза – на трансформацию гладкомышечных клеток, их миграцию и пролиферацию, а также на выработку белков экстрацеллюлярного матрикса [23]. На момент публикации результатов РКИ верапамил позиционировался как вариант антипролиферативной терапии при установке голометаллических стентов.

Заключение

В заключение хотелось бы ещё раз остановиться на характеристиках той группы антиангинальных средств, которой и была посвящена настоящая публикация. Итак, недигидропиридиновые АК являются, несомненно, эффективными и безопасными препаратами

для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь АГ и ИБС. Длительный опыт их применения и результаты РКИ дают основание рекомендовать представителя этого класса верапамила многим больным с патологией сердечно-сосудистой системы. В настоящее время успешно применяется в клинике современная медленно высвобождающаяся форма верапамила (Изоптин СР). Препарат принимается внутрь по 240-480 мг/сут в 1-2 приёма. Данный препарат обеспечивает поддержание необходимого уровня концентрации препарата в течение суток без пиков концентрации, его антиангинальная эффективность может возрастать на протяжении нескольких месяцев регулярного лечения.

Изоптин СР рассматривается, с одной стороны, как альтернатива БАБ при невозможности их использования, с другой – как самостоятельное антиангинальное и антиишемическое пульс-урежающее лекарственное средство с широким спектром показаний.

Изоптин СР показан для лечения стенокардии у больных без ИМ в анамнезе; стенокардии у лиц с ИМ в анамнезе без признаков систолической сердечной недостаточности, с противопоказаниями к БАБ, стенокардии при сопутствующей АГ, диастолической дисфункции левого желудочка, облитерирующем атеросклерозе периферических артерий, безболезненной ишемии миокарда, вазоспастической стенокардии, стенокардии при сопутствующих наджелудочковых формах нарушения сердечного ритма (особенно при наличии постоянной формы ФП, кроме синдромов WPW и LGL), после коронарной ангиопластики и установки непокрытых металлических стентов.

Литература

1. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11):1341-1381.
2. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) suppl 4: 1-46. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1-46).
3. Boden W.E., Vray M., Eschwege E. et al. Heart rate-lowering and -regulating effects of once-daily sustained-release diltiazem. *Clin Cardiol* 2001; 24(1): 73-91.
4. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC* 2006; 38(4):1266-1266.
5. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27:1153-1158.
6. Karpov Iu.A., Deev A.D. The program ALTERNATIVA – investigation of antianginal efficacy and tolerability of coraxan (ivabradine) and assessment of quality of life of patients with stable angina: results of an epidemiological stage. *Kardiologiya* 2008; 48(5):30-5. Russian (Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛТЕРНАТИВА – исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. Кардиология 2008; 5: 30-35).
7. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost* 2010; 11 (1): 3-62 Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2010; 11 (1): 3-62).
8. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885
9. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 516-528.
10. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. The effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 331-401.
11. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2: 823-827.
12. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199-226.
13. Rengo F., Carbonin P., Pahor M. et al., CRIS Investigators. A controlled Trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996; 77: 365-369.
14. Rehnqvist N., Hjelm Dahl P., Billing E. et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
15. Zanchetti A., Rosei E.A., Palu C.D. et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-1576.
16. Libretti A., Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP study. *Drugs* 1993; 46 suppl 2: 16-23.

17. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21:1011-10537.
18. Novo S., Alaimo G., Abrignani M.G. et al. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg anti-hypertensive effectiveness. *J Cardiovasc Pharmac* 1989; 13 (Suppl 4): S38-41.
19. Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K. et al. Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:687-692.
20. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
21. Pepine C.J., Handberg E., Cooper-De-Hoff R. et al. A Calcium Antagonist vs Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
22. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al for the ASCOT Investigators. 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
23. Bestehorn H.P., Neumann F.J., Büttner H.J. et al. Verapamil Slow-Release for Prevention of cardiovascular Events After Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2160-75.

Поступила 01.04.2011
Принята в печать 08.04.2011

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ. МЕСТО НИФЕДИПИНА В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. Гарганеева

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Место нифедипина в современной кардиологической практике

А.А. Гарганеева*

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Освещается место нифедипина в современной кардиологической практике. Рассматривается применение нифедипина для лечения артериальной гипертонии, в том числе в составе комбинированной антигипертензивной терапии, профилактики инсультов, при гипертоническом кризе, ишемической болезни сердца. Приводятся преимущества использования современных лекарственных форм нифедипина. Отдельно рассматриваются возможности применения нифедипина при легочной гипертонии, а также во время беременности.

Ключевые слова: антагонисты кальция, нифедипин, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2011;7(3):

Dihydropyridine calcium antagonists. Position of nifedipine in modern cardiology practice

A.A. Garganeeva*

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111-A, Tomsk, 634012 Russia

Position of nifedipine in modern cardiology practice is highlighted. Nifedipine usage for arterial hypertension therapy, including combined one, stroke prevention, treatment of hypertensive crisis and ischemic heart disease is considered. Advantages of nifedipine innovative formulations are presented. Possible usage of nifedipine in pulmonary hypertension as well as pregnancy is discussed specially.

Key words: calcium antagonists, nifedipine, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aag@cardio.tsu.ru

Введение

В настоящее время антагонисты кальция (АК) получили большое распространение и популярность в клинической практике при различных заболеваниях сердечно-сосудистой (СС) системы, что обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами, метаболической нейтральностью, способностью влиять на прогноз больных высокого сердечно-сосудистого риска и хорошей переносимостью.

Антагонисты кальция — гетерогенная группа лекарств, различающихся не только по химической структуре, но и по селективности воздействия на различные отделы СС системы, сродству к различным подтипам кальциевых каналов и т.д. Кроме того, АК классифицируются по поколениям [1,2].

Препаратом первого поколения, прототипом дигидропиридиновых АК является нифедипин. Несмотря на то, что АК с успехом используются в кардиологической практике уже более 40 лет, отношение к этому классу лекарственных препаратов неоднократно менялось.

Опубликованный в середине 90-х годов мета-анализ Furberg C.D. и соавт. вызвал дискуссии о безопасности АК, прежде всего короткодействующего нифедипина (как наиболее изучаемого в исследованиях на тот момент времени) [3]. Целью мета-анализа были оценка влияния различных доз нифедипина на увеличение риска смертности, выявленного в ранее выполненных исследованиях по вторичной профилактике ИБС, и уточнение возможных механизмов, которые могут лежать в основе побочного действия данного лекарственного средства. Предпосылкой к мета-анализу Furberg C.D. и соавт. явились данные проведенного ранее мета-анализа с включением 28 исследований и 19 000 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардией. Результаты исследования показали, что относительный риск (ОР) смертности при использовании АК у больных, перенесших ИМ, составил 1,06 (95% ДИ, 0,96-1,18); в группе АК (n=591) имело место 14 смертей, в то время как в группе контроля — 9 из 578 больных [4].

В анализ Furberg C.D. и соавт. были включены 16 рандомизированных исследований по вторичной профилактике СС осложнений, первичной гипотезой являлась связь увеличения риска смертности с увеличением применяемой дозы АК. В качестве модели использовался нифедипин.

В результате выполненного анализа данная концеп-

Сведения об авторе:

Гарганеева Алла Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН

ция подтвердилась и, действительно, применение высоких доз нифедипина (выше 60 мг/сут) ассоциировалось с явным увеличением смертности ($p=0,01$). Вывод, который сделал Furberg C.D., оказался следующим: у больных с ИБС использование короткодействующего нифедипина в умеренных и высоких дозах вызывает увеличение общей смертности. Высказано мнение, что и другие АК, особенно дигидропиридиновые, могут иметь сходные побочные эффекты.

Необходимо отметить, что исследований по влиянию АК на отдаленный прогноз больных ИБС на тот период времени практически не было.

Среди возможных причин выявленного негативного влияния короткодействующего нифедипина на прогноз больных с ИБС Furberg C.D. и другие исследователи выдвигают в первую очередь ишемический эффект [5], который предположительно может иметь место при развитии коллатерального кровотока. В группе больных с менее выраженным коллатеральным кровотоком нифедипин, напротив, уменьшал число ишемических эпизодов [6]. При развитии коронарных осложнений ишемический эффект описан Egstrup K. и Andersen P.E. как «синдром обкрадывания» [5]. Другими возможными причинами могли явиться отрицательный инотропный эффект, проаритмическое действие за счет усиления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также прогеморрагический эффект, вазодилатация и гипотензия.

Вместе с тем, некоторые авторы отмечали ограничения в мета-анализе Furberg C.D., которые могли привести и к другим выводам [7,8].

На настоящий момент получены убедительные доказательства высокой эффективности нифедипина в снижении СС осложнений, в том числе инсульта. Доказано положительное влияние этой группы препаратов на гипертрофию левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию, проявления атеросклероза, а в отдельных исследованиях даже на смертность больных высокого СС риска [9-11].

Результаты крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность пролонгированных форм нифедипина, свидетельствуют о нецелесообразности и неоправданности переноса неблагоприятных эффектов короткодействующего лекарственного средства (например, в форме капсул) на эффективность и безопасность лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

Нифедипин в лечении артериальной гипертонии и профилактике инсультов

Одним из крупнейших исследований, подтвердивших эффективность и безопасность использования нифедипина в лечении больных с артериальной ги-

пертонией (АГ), явилось исследование INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), в которое были включены 6 320 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с АД более 150/95 мм рт.ст. или с изолированным повышением систолического АД более 160 мм рт.ст. и высоким СС риском. В исследование включались больные с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, с отягощенным семейным анамнезом раннего развития СС заболеваний, гипертрофией миокарда левого желудочка, протеинурией, поражением периферических артерий, ИБС, перенесенным ранее ИМ [12,13].

В результате 3-летней терапии среднее АД снизилось в обеих группах примерно в равной степени (в среднем с 173/99 до 138/82 мм рт.ст.). Первичная конечная точка (смерть от СС причин, ИМ, сердечная недостаточность или инсульт) была достигнута в 382 случаях: у 200 (6,3%) из 3 157 больных в группе нифедипина и в 182 случаях (5,8%) из 3 164 в группе больных, получавших диуретики (ОР 1,1; 95% ДИ 0,9–1,3; $p=0,35$). Таким образом, в результате исследования были получены данные, свидетельствующие о сопоставимом влиянии нифедипина ГИТС и диуретиков (гидрохлортиазида и амилорида) по влиянию на комбинированную конечную точку (ИМ, сердечная недостаточность, инсульт, СС смертность и смертность по другим причинам) у больных АГ высокого риска.

Результаты исследования INSIGHT предполагают, что у лиц 55-80 лет наиболее важным в лечении АГ является достижение оптимальных цифр АД.

В настоящее время требования к антигипертензивным препаратам сводятся не только к эффективному контролю АД, но и к максимальному органопротективному действию, в том числе церебропротективному, обеспечивающему полноценную защиту головного мозга.

В этой связи заслуживают внимания завершённые крупномасштабные исследования, в которых продемонстрирована высокая эффективность нифедипина в снижении цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ.

В исследовании ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) добавление нифедипина ГИТС к обычной терапии ИБС приводило к значительному снижению числа инвалидизирующих инсультов (на 22%), частоты транзиторных ишемических атак (на 27%), причем в большей степени это проявилось в группе больных ИБС, ассоциированной с АГ (на 33%) [14,15]. Более того, нифедипин ГИТС существенно (на 33%) снижал частоту инсультов, приводящих к деменции [16].

По данным крупного мета-анализа, выполненного на основании данных 28 клинических исследований, включивших 179 122 больных, было установлено,

что АК по степени снижения риска инсульта превосходят большинство известных антигипертензивных препаратов, в том числе и ингибиторы АПФ [17].

Особенно важным это представляется для лиц пожилого и старческого возраста, так как лечение АГ у этой категории больных связано с определенными трудностями. Это обусловлено наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, большим числом побочных эффектов. Вместе с тем, количество пациентов с АГ старших возрастных групп неуклонно растет. По данным экспертов ВОЗ, к 2010 г. количество лиц старше 50 лет по сравнению с 2000 г. увеличится вдвое и достигнет 1 100 млн человек, а известно, что с возрастом растет и распространенность изолированной систолической АГ (ИСАГ).

Наличие повышенных цифр АД, особенно систолического, связано с риском ИБС, инсультов, сердечной и почечной недостаточности. Исследования последних лет с включением пожилых больных с АГ убедительно показали, что на фоне оптимальной антигипертензивной терапии в этой группе пациентов происходит заметное уменьшение риска развития инсультов, ИМ, частоты возникновения аритмий и снижение СС смертности [18, 19].

Так, в 1996 г. Gong L. и соавт. провели одностороннее слепое исследование STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) по оценке эффективности нифедипина пролонгированного действия в дозе 10 мг 3 раза/сут (с увеличением до 60 мг/сут до достижения целевых уровней АД) у пожилых больных со средним периодом наблюдения 2,5 года [20]. В исследовании были включены 1 632 пациента 60-79 лет с систолическим АД более 160 или диастолическим АД более 96 мм рт.ст. При невозможности достичь целевых значений АД дополнительно назначался каптоприл 20-50 мг/сут и/или гидрохлортиазид 25 мг/сут. Конечными точками исследования были СС осложнения (инсульт, сердечная недостаточность, ИМ, жизнеугрожающие аритмии и внезапная смерть) и все случаи смерти.

В результате лечения относительный риск объединенных СС осложнений существенно уменьшался (на 62%; $p=0,0001$) со значительным снижением риска инсульта и жизнеугрожающих аритмий. Однако явной динамики в отношении риска общей смертности получено не было ($p=0,0614$). Значительная разница в динамике систолического АД была получена в группе нифедипина по сравнению с группой плацебо к 6-му мес ($p=0,0017$), а в динамике диастолического АД — к первому году наблюдения ($p=0,0113$).

Таким образом, исследование STONE убедительно доказало высокую эффективность нифедипина ре-

тард (пролонгированной формы) в снижении риска серьезных осложнений у пожилых больных с АГ.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что даже незначительное изменение АД (~ 2 мм рт.ст.) может на 6% снижать общую смертность и смертность от инсульта и на 4% — от ИБС [21].

В недавно выполненном исследовании [22] нифедипин замедленного высвобождения наряду с обеспечением стабильных уровней АД в течение года улучшал и ряд показателей состояния сосудистой стенки, по данным ультразвукового исследования сонных артерий.

Важным является и тот факт, что больные с высоким содержанием соли в употребляемых продуктах питания хорошо поддаются лечению АК в отличие от ингибиторов АПФ или сартанов вследствие диуретического и натрийуретического действия блокаторов медленных кальциевых каналов. Так, нифедипин в дозе 90 мг/сут (в форме с замедленным высвобождением ГИТС), по данным перекрестного исследования в группе больных с мягкой АГ, оказался столь же эффективен в снижении АД, как и гидрохлортиазид в дозе 50 мг в течение 8 недель терапии [23].

Таким образом, существует значительная доказательная база, подтверждающая целесообразность использования нифедипина пролонгированного действия с целью коррекции АД, в первую очередь систолического, и уменьшения вероятности СС осложнений, в частности церебральных. Наиболее значимо это касается категории пациентов старших возрастных групп.

Кроме того, в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010), базирующимися на результатах завершенных крупномасштабных исследований, антагонисты кальция, в том числе нифедипин, «являются препаратами первого выбора у пациентов с ИСАГ». Наряду с антигипертензивным, они обладают антиангинальным и органопротективным действием, снижая риск развития мозгового инсульта [24].

Применение нифедипина при гипертоническом кризе

Согласно данным литературы и современным отечественным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, короткодействующий нифедипин может применяться для купирования неосложненных гипертонических кризов, протекающих без признаков высокой симпатoadrenalовой активности, которая клинически проявляется возбуждением, гиперемией кожного покрова, преимущественным повышением систолического АД и в первую очередь — увеличением частоты сердечных сокращений более 85 уд/мин [24, 25].

Вместе с тем, необходимо учитывать, что для АК дигидропиридинового ряда, таких как нифедипин, плазменные концентрации препарата и антигипертензивная

эффективность находятся в тесной взаимосвязи [26-29].

По мнению некоторых авторов, даже небольшие изменения плазменных концентраций на 5-10 нг/мл могут приводить к изменениям АД на 2-5% (т.е. примерно на 2 мм рт.ст.) [30], в связи с чем использование короткодействующего нифедипина, в том числе для купирования гипертонических кризов, требует определенной осторожности.

Согласно американским рекомендациям по лечению АГ (JNC7), в случае гипертонического криза (который определяется как повышение АД более 180/120 мм рт.ст. с прогрессирующей симптоматикой поражения органов-мишеней) в течение первого часа уровень АД следует снижать не более чем на 25% от исходного, а затем, при стабилизации клинического состояния, — до 160/110 мм рт.ст. в течение 2-6 ч. Избыточного снижения АД необходимо избегать в связи с риском почечной недостаточности, ишемии головного мозга и миокарда. По этой причине короткодействующий нифедипин не одобрен FDA США (административный регулирующий орган по пищевым продуктам и лекарствам) для лечения АГ, в то время как пролонгированные формы нифедипина разрешены для регулярной терапии [31].

Результаты выполненных на настоящий период времени исследований получены в подавляющем большинстве случаев на взрослой популяции, тем не менее, короткодействующий нифедипин со времени первого его использования в 1983 г. применяется в мире для купирования гипертонического криза и у детей [28,32].

За последние 20 лет опубликованы лишь несколько небольших исследований по применению короткодействующего нифедипина в педиатрической практике. Данные этих исследований противоречивы: с одной стороны, нифедипин эффективно снижал повышенное систолическое и диастолическое АД на 17-25% и обладал удовлетворительным профилем безопасности; с другой стороны, серьезные побочные эффекты, в частности гипотензия, выявленные у взрослых, заставляют с осторожностью говорить о целесообразности использования нифедипина при гипертоническом кризе у детей. Большинство инструкций по применению препаратов на российском рынке ограничивают использование нифедипина в педиатрической практике.

Особенности применения нифедипина у больных ИБС

В настоящее время нифедипин занимает прочные позиции в лечении больных ИБС. Однако этому триумфу предшествовал период, когда эффективность и, главное, безопасность применения этого препарата у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями подвергались большому сомнению, о чем упоминалось ранее.

Одним из крупнейших исследований, подтвердивших высокую эффективность и безопасность исполь-

зования нифедипина у больных со стабильной стенокардией, явилось исследование ACTION. Главным достоинством этого исследования явились данные о безопасности применения нифедипина при стабильной ИБС и возможность снижения количества новых случаев декомпенсации сердечной недостаточности и потребности в реваскуляризации [33].

Дополнительный ретроспективный анализ базы данных ACTION [34] показал, что у больных со стабильной стенокардией нифедипин не только обеспечивал лучший контроль АД, но и способствовал снижению частоты тяжелых СС осложнений у больных, которым нифедипин назначался на фоне ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), а также у лиц с ИСАГ. Дополнительное назначение нифедипина ГИТС (n=1 732) существенно снижало любые СС осложнения на 20% (p<0,05) и комбинированную конечную точку (смерть, любое СС осложнение или потребность в реваскуляризации) на 16% (p<0,05). Необходимо отметить, что эти клинические преимущества были достигнуты за счет относительно небольших изменений АД (на 3,2 мм рт.ст. систолического АД и на 2,3 — диастолического АД). У больных с ИСАГ нифедипин существенно снижал вероятность любого СС осложнения на 22% (p<0,01) и новых случаев сердечной недостаточности на 40% (p<0,01). Наименьший уровень осложнений в этом исследовании имели пациенты, получавшие комбинацию блокаторов РАС и больные с ИСАГ. Кроме того, результаты анализа подчеркивают необходимость более жесткого контроля АД (особенно систолического) с помощью комбинации антигипертензивных средств.

Точный механизм, благодаря которому нифедипин улучшает качество жизни при стабильной ИБС, до конца не изучен. Однако существует точка зрения, что нифедипин, расслабляя гладкую мускулатуру коронарных артерий, предотвращает коронарospазм. Нифедипин влияет как на интактные, так и на пораженные коронарные артерии, являясь мощным ингибитором вазоспазма. Это обеспечивает увеличение доставки кислорода к ишемизированному миокарду и особенно эффективно при вазоспастической стенокардии, стенокардии Принцметалла. Кроме того, нифедипин снижает постнагрузку за счет вазодилатации периферических артерий и артериол.

Клинические преимущества дигидропиридиновых АК, в частности нифедипина, могут быть обусловлены и улучшением эндотелиальной функции, как было продемонстрировано в исследовании ENCORE (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) [35].

В этом исследовании у 343 больных, подвергшихся ангиопластике, 6-месячная терапия нифедипином улучшала эндотелиальную функцию в большинстве сте-

нозированных сегментов коронарных артерий. Этот эффект был особенно значительным у больных, которым нифедипин назначался на фоне терапии ингибиторами АПФ.

В исследовании ENCORE II изучали влияние нифедипина на коронарную эндотелиальную функцию и динамику размера бляшек у больных со стабильной ИБС [36]. У 454 больных, перенесших ангиопластику, проводилась проба с внутрикоронарным введением ацетилхолина. Динамику изменений коронарного русла оценивали при помощи внутрикоронарного ультразвука. На фоне базовой терапии статинами больные были рандомизированы двойным слепым методом на две группы: группу плацебо и группу, в которой пациенты в течение 18-24 мес получали нифедипин ГИТС в дозе 30-60 мг/сут. В результате лечения в группе нифедипина АД оказалось ниже на 5,8/2,1 мм рт.ст. ($p=0,001$) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, с одной стороны, имело место снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а с другой — повышение уровня липопротеидов высокой плотности по сравнению с группой плацебо. В суженных сегментах коронарных артерий нифедипин уменьшал вазоконстрикцию, обусловленную введением ацетилхолина. Степень изменения размеров атеросклеротических бляшек в группах нифедипина и плацебо не различалась (1,0 против 1,9%). Двухлетнее исследование ENCORE II показало, что пролонгированный нифедипин, способный эффективно предотвращать спазм в умеренно измененных коронарных артериях, метаболически нейтрален, однако на размер атеросклеротической бляшки существенного влияния не оказывает [36].

В сравнительном исследовании Yui Y и соавт. получены данные, свидетельствующие о более высокой эффективности нифедипина с замедленным высвобождением по сравнению с ингибиторами АПФ ($p=0,028$) в уменьшении числа госпитализаций по причине прогрессирования ИБС у больных с инфарктом миокарда в анамнезе [37].

Таким образом, в большинстве выполненных крупных клинических исследований не выявлено существенного влияния АК дигидропиридинового ряда на прогноз у больных хронической ИБС, однако убедительно показано, что назначение современных пролонгированных форм дигидропиридиновых АК, в частности нифедипина, является достаточно эффективным и безопасным. Необходимо отметить, что нифедипин является наиболее эффективным лекарственным средством в устранении коронаророспазма у больных с вазоспастической стенокардией [34,38].

Вместе с тем, до настоящего времени лечение стабильной ИБС с использованием АК основывается преимущественно на давно установившейся практике и ис-

следованиях, оценивавших в основном качество жизни, а не на данных доказательной медицины с определением влияния на отдаленный прогноз [34].

С учетом благоприятного воздействия нифедипина на клиническое течение ИБС, процессы атеросклероза, эндотелиальную функцию, по-видимому, необходимо проведение дополнительных долгосрочных исследований по оценке влияния на прогноз новых лекарственных форм препарата, в том числе с контролируемым высвобождением.

Преимущества использования современных лекарственных форм нифедипина

Создание современных лекарственных форм АК, в том числе нифедипина, обладающих способностью обеспечивать равномерное поступление препарата в системный кровоток, оказывает значительное влияние на эффективность и безопасность проводимой терапии [38].

Короткодействующие лекарственные формы, создающие быстрый подъем концентрации препарата в крови, а затем быстрое ее падение, вызывают значительные колебания АД, увеличивая вероятность возможных СС осложнений, а также способствуют появлению побочных эффектов, связанных с усилением тонуса симпатической нервной системы (сердцебиение, покраснение кожных покровов, чувство жара и пр.). Возможно, этим и обусловлено негативное влияние короткодействующего нифедипина на прогноз больных с острым ИМ и нестабильной стенокардией. В соответствии с рекомендациями, дигидропиридиновые АК, в том числе и нифедипин, считаются противопоказанными в острой стадии ИМ [38].

Вместе с тем, лекарственные формы, создающие постоянную концентрацию препарата в крови (в первую очередь формы с контролируемым высвобождением), значительно реже вызывают побочные эффекты и благоприятно влияют на клиническое течение СС заболеваний, уменьшая вероятность возможных осложнений.

В недавно опубликованном российском исследовании у женщин старше 60 лет ($n=31$) с эссенциальной АГ применялся нифедипин с контролируемым высвобождением (Кордафлекс РД) в дозе 40 мг один раз/сут в виде монотерапии в течение 4-х нед. В случаях недостижения целевых значений АД в течение этого срока дополнительно назначался ингибитор АПФ эналаприл в дозе 20 мг/сут. В результате 6-месячной терапии Кордафлексом РД 40 мг, при необходимости в комбинации с эналаприлом, было достигнуто эффективное снижение среднесуточного АД при хорошей переносимости лечения [39].

Эффективность и безопасность использования современных лекарственных форм нифедипина продемонстрирована и у пациентов с коморбидной патологией, в частности с АГ и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [40,41]. Так, у 45 больных с АГ и ХОБЛ 2-3 степени в одном исследовании и у 112 пациентов с ХОБЛ и АГ 1-2 степени в другом терапия Кордафлексом РД приводила к улучшению показателей точного мониторирования АД и не влияла негативно на состояние функции внешнего дыхания и метаболические показатели.

Нифедипин в комбинированной антигипертензивной терапии

Все большую актуальность в лечении пациентов с АГ приобретает комбинированная антигипертензивная терапия, которая обеспечивает усиление гипотензивного эффекта, взаимное потенцирующее действие на органы-мишени, нейтрализацию побочных эффектов применяемых средств, обеспечивая в конечном итоге повышение приверженности пациентов лечению [42].

В этой связи АК выглядят весьма привлекательно. Согласно последним национальным и Европейским рекомендациям, АК возможно комбинировать практически со всеми основными группами лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения АГ: ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов АТ₁, диуретиками, а дигидропиридиновые АК — с бета-адреноблокаторами [24,43].

В последние годы выполнено несколько исследований, доказавших высокую эффективность комбинации АК в первую очередь с препаратами, блокирующими активность РААС.

В недавно завершеном исследовании ACCOMPLISH (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) с включением 10 700 больных АГ впервые показано преимущество комбинированной терапии с помощью ингибитора АПФ (бенazeприл) и АК (амлодипин) над комбинацией ингибитора АПФ (бенazeприл) и тиазидного диуретика (гидрохлортиазид). Исследование было досрочно прекращено через 3 года из-за явного преимущества (на 20%) комбинации бенazeприла с амлодипином в снижении риска сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистой причины у пациентов с АГ высокого риска при сопоставимом снижении АД [44].

В последние годы, как упоминалось выше, возрастает интерес к формам нифедипина с модифицированным высвобождением. По результатам исследования ADVANCE-Combi (Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the Adalat CR and Valsartan Cost-Effectiveness Combination) установлена более высокая антигипертензивная эффективность нифедипина с контроли-

руемым высвобождением (CR) по сравнению с обычной формой амлодипина при равной безопасности в схемах комбинированной терапии с антагонистом рецепторов ангиотензина II валсартаном [45]. Так, частота достижения целевых уровней АД была больше в группе нифедипина CR по сравнению с группой амлодипина. При использовании нифедипина CR целевых уровней систолического АД удалось достичь в 69,8% случаев, диастолического — в 75,1%, в то время как при использовании амлодипина — в 48,5% и 50% случаев, соответственно ($p < 0,001$). Причем среднее снижение АД от исходных цифр было большим в группе пациентов, принимавших нифедипин CR, по сравнению с группой амлодипина ($p < 0,05$). Значимых различий в количестве побочных эффектов установлено не было.

В исследовании NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) низкодозовая терапия нифедипином с контролируемым высвобождением и кандесартаном в большей степени контролировала оптимальный уровень АД и обеспечивала нефропротекцию, чем монотерапия более высокими дозами кандесартана, свидетельствуя о большей эффективности комбинации АК и сартана [46,47].

Таким образом, очевидны преимущества использования нифедипина в комбинированной терапии АГ, в особенности с ингибиторами РААС, что повышает антигипертензивные и органопротективные свойства этой группы лекарственных средств.

Возможности применения нифедипина при легочной гипертензии

Известно, что в патогенезе идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) важную роль играют гипертрофия, гиперплазия гладкомышечных клеток и вазоконстрикция, поэтому препараты с вазодилатирующими свойствами с 80-х годов прошлого века традиционно применялись для лечения этого патологического состояния. Антагонисты кальция, особенно нифедипин и дилтиазем, имеют наибольшую исследовательскую доказательную базу по эффективности и безопасности использования у больных с ЛАГ [48-50].

Выбор препарата определяется исходной ЧСС и положительным гемодинамическим ответом на АК в виде снижения систолического давления в легочной артерии в ответ на острую пробу. Нифедипин целесообразно использовать при частоте сердечных сокращений, не превышающей в покое 80 уд/мин. Эффективные дозы АК при ЛАГ относительно высоки. Так, нифедипин рекомендуют начинать с 30 мг пролонгированной лекарственной формы и, если позволяет клиническое состояние, постепенно увеличивать дозу до 120–240 мг/сут [48].

Применение АК дигидропиридинового ряда при идиопатической ЛАГ рекомендовано Европейским

кардиологическим обществом по диагностике и лечению легочной гипертензии и Всероссийским научным обществом кардиологов [24].

Применение нифедипина при АГ в период беременности

Важной медико-социальной проблемой является АГ у беременных. Адекватная антигипертензивная терапия определяет исход беременности и родов и последующее состояние матери и плода. Вместе с тем, выбор антигипертензивных препаратов у беременных невелик, так как, с одной стороны, их применение во время гестации ограничено вследствие возможного неблагоприятного влияния на плод, с другой стороны — в силу этических проблем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у беременных женщин проводятся редко. За последние 30 лет проведено лишь семь международных исследований по оценке эффективности и безопасности различных схем антигипертензивной терапии у беременных [51].

Из многообразия лекарственных средств для лечения этой категории больных используются центральные α_2 -агонисты (метилдопа), бета-адреноблокаторы, АК и отдельные вазодилататоры миотропного действия. Наиболее изученным АК, рекомендованным для лечения АГ при беременности в качестве препарата первой или второй линии, является нифедипин.

Нифедипин эффективно контролирует уровень АД как при длительном применении [52], так и при неосложненных гипертонических кризах у беременных [53].

Наряду с антигипертензивным эффектом доказано положительное влияние нифедипина на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, способность снижать протенинурию у беременных с сахарным диабетом и уменьшать выработку тромбоцитами тромбоксана A_2 , способствуя улучшению микроциркуляции при АГ [54,55].

Кроме того, нифедипин обладает умеренным токолитическим свойством, что существенно повышает его эффективность [56].

Периферические отеки при использовании дигидропиридиновых АК

Несмотря широкую популярность АК, обусловленную их высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью, применение этой группы лекарственных средств не исключает возникновения некоторых побочных эффектов.

Одним из наиболее частых побочных эффектов при применении дигидропиридиновых АК является возникновение периферических отеков, как правило голеней и стоп. Этот так называемый «класс-эффект» имеет большое значение, поскольку нередко приводит к от-

мене терапии и снижает приверженность лечению. Отеки, вызванные приемом АК, необходимо дифференцировать с отеками сердечного происхождения, тромбозом глубоких вен нижних конечностей, поражением периферических артерий. Важно понимать, что формирование отеков нижних конечностей при приеме дигидропиридиновых АК носит характер, принципиально отличный от отеков, которые имеют место, например, при сердечной недостаточности.

Механизм формирования этих отеков до сих пор точно неизвестен. Однако известно, что любые отеки формируются под влиянием нарушения баланса между капиллярной фильтрацией и лимфатическим дренажом. Отеки возникают тогда, когда уровень капиллярной фильтрации оказывается выше, чем лимфатический дренаж. Причиной отеков может быть и изолированное снижение лимфатического дренажа [57].

Существует точка зрения, что ключевую роль в образовании отеков, связанных с приемом АК, играет мощная артериолярная вазодилатация. Поскольку влияние на венозное звено сосудистого русла у АК значительно меньше, жидкость может проникать через сосудистую стенку преимущественно в «гравитационно-зависимых» областях (например, нижние конечности при вертикальном положении тела). Периферические отеки при приеме АК в большей степени проявляются к концу дня, после длительного нахождения в положении стоя, после избыточного потребления соли и воды или при наличии ожирения, которое препятствует венозному и лимфатическому оттоку. Отеки при приеме АК обычно носят дозозависимый характер и в ряде случаев уменьшаются или исчезают при снижении дозы препарата. С целью уменьшения вероятности возникновения отеков из немедикаментозных методов рекомендуют избегать длительного вертикального положения тела и обездвиживания, использовать компрессионные эластичные чулки, уменьшать потребление поваренной соли [58].

Проблему возникновения периферических отеков можно решить или, по крайней мере, уменьшить путем комбинации АК с ингибиторами РААС. Согласно недавно опубликованному мета-анализу 25 РКИ с включением 17 206 пациентов с АГ, добавление к терапии антагонистом кальция препарата, влияющего на активность РААС (ингибитора АПФ или сартана), приводило к уменьшению периферических отеков, причем дозозависимым образом. Так, частота периферических отеков на комбинации АК/блокатор РААС оказалась на 38% ниже ($p < 0,00001$) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,53-0,74), чем на монотерапии АК, а риск отмены препарата из-за возникновения периферических отеков был на 62% ниже при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АК ($p = 0,002$) (ОР 0,38;

95% ДИ 0,22-0,66). Интересно, что ингибиторы АПФ были более эффективны в снижении периферических отеков по сравнению с БРА ($p < 0,0001$) [59].

Заключение

Таким образом, существует значительная доказательная база, подтверждающая целесообразность использования нифедипина пролонгированного действия с целью коррекции АД, в первую очередь систолического и уменьшения вероятности СС осложнений, в частности церебральных. Наиболее значимо это касается категории пациентов старших возрастных групп. Очевидны преимущества использования нифедипина в комбинированной терапии АГ, в особенности

с ингибиторами РААС, что повышает антигипертензивные и органопротективные свойства этой группы лекарственных средств.

Кроме того, нифедипин с успехом может использоваться для лечения легочной АГ, при беременности, для купирования гипертонических кризов, а также при лечении стабильной ИБС, в частности у больных с вазоспастической стенокардией.

С развитием новых пролонгированных лекарственных форм АК с контролируемым высвобождением, обладающих способностью обеспечивать равномерное поступление препарата в системный кровоток, мы вправе ожидать ренессанса молекулы нифедипина в кардиологической практике.

Литература

- Chazova I.E., Ratova L.G. Three calcium antagonist: the place of each in the treatment of hypertension (ALTERNATIVE study). *Sistemnye gipertenzii* 2009;4:26-28. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Три антагониста кальция: место каждого в лечении артериальной гипертензии (исследование АЛТЕРНАТИВА). *Системные гипертензии* 2009;4:26-28).
- Toyo-Oka T., Nayler W. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996;5(4):206-8.
- Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
- Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989;299:1187-92.
- Egstrup K., Andersen P.E. Transient myocardial ischemia during nifedipine therapy in stable angina pectoris, and its relation to coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am J Cardiol* 1993;71:177-83.
- Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991;84:2598-600.
- Rafflenbeul W. Nifedipine in acute coronary syndromes: Furberg's refrain revisited. *Eur Heart J* 1996;17:1147-52.
- Tijssen J.G.P., Hugenholtz P.G. Critical appraisal of recent studies on nifedipine and other calcium channel blockers in coronary artery disease and hypertension. *Eur Heart J* 1996;17:1152-57.
- Adasheva T.V., Zadiionchenko V.S., Timofeeva N.Yu., Danilova N.V. Clinical advantages and pleiotropic effects of calcium antagonists. *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sosudov* 2010; 4:52-58. Russian (Адашева Т.В., Задюченко В.С., Тимофеева Н.Ю., Данилова Н.В. Клинические преимущества и плеiotропные эффекты антагонистов кальция. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов* 2010; 4:52-58).
- Martsevich S.Y. Dihydropyridine calcium channel blockers: data of evidence based medicine and recommendations on practical use. *Rational Pharmacother Card* 2007; 1: 55-59. Russian (Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; 1:55-59).
- Garganeva A.A. Calcium channel blockers in patients with high cardiovascular risk. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(4): 113-120. Russian (Гарганеева А.А. Антагонисты кальция у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(4): 113-120).
- Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Principal results from the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl B):B20-B26.
- Brown M., Palmer C., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blocker or diuretic in the Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9237):366-72.
- Lubsen J., Pool-Wilson P.A., Pocock S.J. et al. Design and current status of ACTION: A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998;19(suppl 1):20-32.
- Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
- Lubsen J., Wagner G., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641-48.
- Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-92.
- Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H., Thijs L., Antikainen R., Bulpitt C.J. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
- Celis H., Yodfat Y., Thijs L., Clement D., Cozic J., De Cort P. et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract* 1996;13:138-43.
- Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14(10):1237-45.
- Whelton P.K., He J., Appel L.J. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-88.
- Kita T., Tokashiki M., Kitamura K. Long-Term Therapy with Nifedipine-CR Improves Arterio-Sclerosis Related Markers in Patients with Untreated Essential Hypertension. *The Open Hypertension Journal* 2008;1:1-6.
- Luft F.C., Fineberg N.S., Weinberger M.H. et al. Long-term effect of nifedipine and hydrochlorothiazide on blood pressure and sodium homeostasis at varying levels of salt intake in mildly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1991;4:752-60.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2:3-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(6) приложение 2:3-32).
- Ruksin V.V., Grishin O.V. Osobennosti neotlozhnykh sostoyaniy, svyazannykh s povysheniem arterial'nogo davleniya, i differentsirovannykh podkhodov k okazaniyu skoroy meditsinskoj pomoshchi. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'* 2009;10(2):11-21. Russian (Руксин В.В., Гришин О.В. Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь* 2009;10(2):11-21).
- Banzet O., Colin J.N., Thibonnier M. et al. Acute antihypertensive effect and pharmacokinetics of a table preparation of nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:145-50.
- Donnelly R., Elliott H.L., Meredith P.A. et al. Nifedipine: Individual responses and concentration-effect relationships. *Hypertension* 1988;12:443-49.
- Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., van de Linde J.A. et al. Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:742-49.
- Whelton P.K., He J., Appel L.J. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-88.
- Anschütz M., Wönnemann M., Schug B. et al. Differences in bioavailability between 60 mg of nifedipine osmotic push-pull systems after fasted and fed administration. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010;48(2):158-70.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Gauthier B., Trachtman H. Short-acting nifedipine [letter]. *Pediatr Nephrol* 1997;11(6):786-87.
- Lubsen J., Wagner G., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641-48.

34. Elliott H.L., Meredith P.A. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the 'ACTION' database in patients with angina. *Journal of Human Hypertension* 2011;25:63–70. *Journal of Human Hypertension* 2011;65: 63–70.
35. ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. The ENCORE I study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2002;107:422–28.
36. Lüscher T.F., Pieper M., Tendera M., Vrolix M., Rutsch W. et al. A Randomized Placebo-controlled Study on the Effect of Nifedipine on Coronary Endothelial Function and Plaque Formation in Patients with Coronary Artery Disease: The ENCORE II Study. *Eur Heart J* 2009;30(13):1590–97.
37. Yui Y., Shinoda E., Kodama K. et al. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B (JMIC-B) Study Group. Nifedipine retard prevents hospitalization for angina pectoris better than angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive Japanese patients with previous myocardial infarction (JMIC-B substudy). *J Hypertens* 2007;25(10):2019–26.
38. Recommendations for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. A manual for the system of postgraduate and additional professional education of physicians. Moscow: RSCC; 2009. Russian (Секция Рациональной фармакотерапии ВНОК. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. М.: ВНОК; 2009).
39. Runikhina N.K., Bart B.Ya., Mikhaylusova M.P. Hypertension in women older than 60 years and the effectiveness of its treatment of the calcium antagonist controlled release of nifedipine. *Klinicheskaya Farmakoterapiya* 2009;18(3):50–55. Russian (Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Михайлусова М.П. Артериальная гипертензия у женщин старше 60 лет и эффективность ее лечения антагонистом кальция с контролируемым высвобождением нифедипина. Клиническая Фармакотерапия 2009;18(3):50–55).
40. Statsenko M.E., Pillasova O.V., Paravaeva V.P. Clinical efficacy of the use of prolonged nifedipine in patients with arterial hypertension and chronic obstructive lung disease. *Kardiologiya* 2008;48(4):34–7. Russian (Стаценко М.Е., Пилясова О.В., Паравеева В.П. Клиническая эффективность применения Кордафлекса РД у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология 2008;4:34–37).
41. Ignatova G.L., Chusova L.M., Gotovtseva G.E., Niskovskaya O.A., Guz I.O. Experience in applying Cordaflex RD 40 mg in elderly patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2007;6(68):51–54.4. Russian (Игнатова Г.Л., Чусова Л.М., Готовцева Г.Е., Нисковская О.А., Гуз И.О. Опыт применения Кордафлекса РД 40 мг у пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. РКЖ 2007;6(68):51–54).
42. Hansson L. et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
43. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007;25:1105–87.
44. Jamerson K. et al. Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
45. Saito I., Saruta T. ADVANCE-Combi Study Group. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the Adalat CR and Valsartan Cost-Effectiveness Combination (ADVANCE-Combi) study. *Hypertens Res* 2006;29:789–96.
46. Hasebe N., Kikuchi K. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens* 2005;23:445–53.
47. Epstein M. Recent landmark clinical trials: how do they modify the therapeutic paradigm? *Am J Hypertens* 2002;15:825–845.
48. Galie` N., Hooper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
49. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
50. Sitbon O., Humbert M., Jais X., Iosif V., Hamid A.M., Provencher S., Garcia G., Parent F., Herve P., Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
51. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002252.
52. Caruso A., Ferrazzani S., De Carolis S. et al. The use of nifedipine as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. *Minerva Ginecol* 1994;46(5):279–84.
53. Brown M.A., Buddle M.L., Farrell T. et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):1046–50.
54. Bakris G. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and glomerular morphology in diabetic states. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2(Suppl):21–9.
55. Manninen A. Nifedipin reduces thromboxane A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. *Pharmacol Toxicol* 1996;78(6):387–91.
56. Runikhina N.K., Bart B.Ya., Tkacheva O.N. Modern antihypertensive therapy in pregnancy: efficacy and safety of long-acting nifedipine (literature review and own data). *Farmateka* 2008; 14:49–56. Russian (Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Современная антигипертензивная терапия у беременных: эффективность и безопасность пролонгированных форм нифедипина (Обзор литературы и собственные данные). Фарматека 2008; 14:49–56).
57. Mortimer P.S. Implications of the lymphatic system in CVI-associated edema. *Angiology* 2000; 51:3–7.
58. Weir M.R. Incidence of Pedal Edema Formation With Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: Issues and Practical Significance. *J Clin Hypertens* 2003;5:330–5.
59. Makani H., Bangalore S., Romero J. et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. *The American Journal of Medicine* 2011;124:128–35.

Поступила 10.05.2011

Принята в печать 16.05.2011

ЗНАЧЕНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

Е.П. Трухачева, М.В. Ежов*

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ.
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии

Е.П. Трухачева, М.В. Ежов*

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

На сегодняшний день стандартом в лечении больных атеросклерозом является применение статинов. Назначение препаратов этой группы ассоциируется со снижением риска смертности и коронарных осложнений на 30%. Однако у существенной доли пациентов угроза развития повторных событий достаточно высока. Это может быть связано с тем, что у многих пациентов сохраняется сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, повышенная концентрация триглицеридов и липопротеида (а). Применение никотиновой кислоты у такой категории больных может быть необходимым для нормализации всех показателей липидного профиля, включая липопротеид (а), что позволит в какой-то степени добиться снижения резидуального риска. Приводятся данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность высоких доз никотиновой кислоты в кардиологической практике. Показано, что никотиновая кислота как в монотерапии, так и в комбинации со статинами способствует регрессии коронарного и каротидного атеросклероза и снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений. Пролонгированные формы никотиновой кислоты, правильный режим приема и регулярный контроль биохимических параметров крови способствуют длительному и безопасному применению препарата у больных с клинически значимым атеросклерозом.

Ключевые слова: никотиновая кислота, резидуальный риск, липопротеид (а), атеросклероз.

РФК 2011;7(3):365–370

Value of nicotinic acid in the current cardiology

E.P. Trukhacheva, M.V. Ezhov*

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552, Russia

Statin intake is a standard in the treatment of patients with atherosclerosis nowadays. These drugs therapy associates with 30% risk reduction in mortality and coronary events. However, the threat of recurrent events is sufficiently high in large part of patients. This can be related to low level of high density lipoprotein cholesterol as well as elevated levels of triglycerides and lipoprotein (a). Nicotinic acid intake in these patients may be necessary for the normalization of lipid profile, including lipoprotein (a), and will be able to reduce residual cardiovascular risk. Evidence-based medicine data are presented to prove an efficacy of nicotinic acid in high doses in cardiology practice. Nicotinic acid both in monotherapy and in combination with statins contributes to coronary and carotid atherosclerosis regression and reduces an incidence of cardiovascular complications. Long-acting formulation of nicotinic acid, correct receiving regime and blood biochemical monitoring contribute to long-term safety of the drug in patients with clinically significant atherosclerosis.

Key words: nicotinic acid, residual risk, lipoprotein (a), atherosclerosis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):365–370

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marat_ezhov@mail.ru

Введение

Согласно данным Роскомстата от 2009 г., в России более 7 млн человек страдают хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Наиболее актуальной задачей у данной категории больных является профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в основе которой лежит оптимальная медикаментозная терапия, включающая применение гиполипидемических препаратов, в первую очередь статинов [1]. Однако, несмотря на прием последних, частота ССО остается неприемлемо высокой: за 5 лет наблюдения осложнения отмечаются в 2/3 случаев на статинах и у 5 лиц на плацебо [2]. Причинами резидуального риска могут быть факторы, трудно поддающиеся коррекции статинами: низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышенная концентрация

триглицеридов (ТГ) и липопротеида (а) [Лп(а)]. В 2010 г. совет экспертов Европейского Общества по изучению атеросклероза признал Лп(а) независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ИБС [3]. Рекомендовано определение уровня Лп(а) у лиц умеренного или высокого риска развития ССО: с преждевременным развитием ИБС, семейной гиперхолестеринемией (СГХС), наследственным анамнезом ССЗ и/или высокого уровня Лп(а), повторными сердечно-сосудистыми осложнениями, несмотря на терапию статинами, у лиц, имеющих 10-летний риск смерти от ССЗ $\geq 3\%$, согласно Европейским рекомендациям, и/или 10-летний риск развития ССЗ $\geq 10\%$ в соответствии с Американскими рекомендациями. После достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и высоким уровнем Лп(а) рекомендуется его снижение менее 50 мг/дл.

Никотиновая кислота

Из применяемых в клинической практике липотропных препаратов лишь никотиновая кислота (НК) может значимо влиять на концентрацию Лп(а). НК является старейшим из лекарственных средств, приме-

Сведения об авторах:

Трухачева Елена Павловна — аспирант отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, РКНПК

Ежов Марат Владиславович — д.м.н., отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, РКНПК

няемых для коррекции дислипидемии. Гиполипидемический эффект высоких доз НК был открыт еще в середине XX века. В 1955 г. канадский патологоанатом R. Altschul обнаружил, что НК в дозе 1 г/сут снижает концентрацию общего холестерина (ОХС) в плазме у кроликов и препятствует развитию атероматоза [4]. Уже через год после этой публикации Parsons et al. из американской клиники Мейо сообщили о применении НК в дозе 3 г/сут у семи пациентов с СГХС. Через 12 нед лечения было отмечено снижение ОХС и ХС ЛНП на 16%, а отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП снизилось с 9,0 до 5,6 [5]. В 1959 г. Parsons и Flinn сообщили об эффекте НК в дозе 3-6 г/сут у 44 пациентов с концентрацией ОХС более 7 ммоль/л. Через 56 нед отмечено снижение ОХС на 20%, повышение ХС ЛВП на 44%, уменьшение ХС ЛНП/ХС ЛВП с 5,0 до 2,8. Авторы также сообщали о регрессии ксантом [6].

Известны следующие механизмы липотропных эффектов НК: а) подавление ключевого фермента синтеза ТГ — диацилглицерол ацилтрансферазы-2; б) увеличение концентрации ЛВП 2 типа за счет замедления катаболизма в печени апо А-I и увеличения периода полужизни ЛВП; в) уменьшение мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани; г) повышение активности атеропротективного биомаркера адипонектина через рецептор GPR109A [7]. Механизм, с помощью которого ниацин влияет на концентрацию Лп(а), неизвестен.

До 60-76% принятой дозы НК быстро абсорбируется. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30-60 мин после назначения обычных форм НК и через 4-5 ч для форм НК замедленного высвобождения. До 90% принятого внутрь препарата выделяется с мочой как в нативном виде, так и в виде метаболитов [8]. НК в суточных дозах 3,0-6,0 г приводит к снижению уровня: ОХС и ХС ЛНП на 20%, ТГ — на 30-70%, Лп(а) на 30%, повышению уровня ХС ЛВП на 14-35% [9].

Доказательная база

НК и ее производные как в монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами продемонстрировали свою эффективность во многих контролируемых исследованиях.

С 1966 г. в США проводилось многолетнее многоцентровое (53 центра) исследование CDP (Coronary Drug Project Study) [10]. В него были включены мужчины в возрасте 30-65 лет, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). Среди исследуемых препаратов были клофибрат, эстрогены и ниацин, при этом суточная доза ниацина достигала 3,0 г. Численность основной группы для каждого из препаратов составила 1100 человек, контрольная группа была в 2

раза больше. Проспективное наблюдение за группой, получавшей ниацин, продолжалось 8,5 лет. Применение ниацина привело к уменьшению частоты нефатального ИМ на 27% (по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо), инсультов — на 27%, потребности в хирургическом вмешательстве на сердце и сосудах — на 46%. Было решено продолжить наблюдение за больными обеих групп, но без приема плацебо и ниацина до 15 лет в общей сложности. В конце этого срока у больных, получавших длительно НК, смертность общая и от ИБС оказалась на 11% меньше, чем в контрольной группе. Средняя продолжительность жизни больных, получавших НК, за период наблюдения была дольше на 1,63 г. по сравнению с группой плацебо [11].

В исследование CLAS-I (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) по изучению регрессии коронарного атеросклероза по данным количественной коронарной ангиографии (КАГ) включили 162 некурящих мужчины в возрасте от 40 до 59 лет с операцией коронарного шунтирования в анамнезе. Больные были рандомизированы на прием колестипола 30 г/сут в комбинации с ниацином в дозе 4 г/сут и колестипола в сочетании с плацебо. Исходный уровень ОХС в исследуемых группах составил 243 ± 35 мг/дл, ХС ЛНП 170 ± 31 мг/дл, ХС ЛВП 42 ± 8 мг/дл и ТГ 150 ± 88 мг/дл. Спустя 2 г. от начала лечения всем пациентам была выполнена повторная КАГ. В группе пациентов, принимавших ниацин в дозе 4 г и колестипол 30 г/сут, наблюдали регрессию атеросклероза коронарных артерий в 16% случаев, в группе плацебо — в 2,4% случаев, не отмечено у изменений 45% и 37%, прогрессия отмечалась у 39% и 59% больных, соответственно ($p=0,004$). Концентрация общего ХС в основной группе снизилась на 26%, в контрольной — на 4%, ХС ЛНП — на 43% и 5%, ТГ — на 21% и 5%, а ХС ЛВП повысился на 37% и 2%, соответственно [12]. По завершении исследования CLAS-I участникам было предложено принимать ту же терапию еще в течение 2 лет в рамках исследования CLAS-II: 138 пациентов согласились и у 103 была выполнена контрольная КАГ. Не отмечено прогрессирования коронарного атеросклероза в 52% случаев в группе ниацина против 15% в группе плацебо, регресс выявлен в 18% против 6% случаев, соответственно ($p<0,05$) [13].

Рандомизированное исследование HATS (The HDL Atherosclerosis Treatment Study) [14] показало, что комбинация низкой дозы симвастатина 10-20 мг и высокой дозы ниацина 2-4 г значительно повышает концентрацию ХС ЛВП на 29%, снижает уровень ХС ЛНП на 43%, ТГ — на 38%, Лп(а) — на 15%, апоВ — на 38% по сравнению с группой плацебо. После 3 лет комбинированной терапии при повторной КАГ отмечена регрессия стенозов коронарных артерий

(-0,4% против увеличения в группе плацебо на 3,9%; $p < 0,001$). Кроме того, частота смертельных исходов, ИМ, инсульта и операций реваскуляризации миокарда в группе активной терапии составила 3%, тогда как в группе плацебо достигала 24% ($p < 0,05$).

В исследовании ARBITER-2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) [15] участвовали 167 больных ИБС с уровнем ХС ЛВП менее 45 мг/дл и к подобранной терапии статинами добавляли ниацин замедленного высвобождения 1000 мг/сут или плацебо. Первичной точкой считали динамику толщины комплекса интима медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) через год лечения; исходно она составляла $0,884 \pm 0,234$ мм. Приверженность лечению ниацином превысила 90%, и 149 больных (89,2%) завершили исследование. Уровень ХС ЛВП возрос в группе ниацина на 21% (с 39 до 47 мг/дл). Через 12 мес отмечена прогрессия ТИМ в группе плацебо ($0,044 \pm 0,100$ мм; $p < 0,001$) и отсутствие изменений в группе ниацина ($0,014 \pm 0,104$ мм; $p = 0,23$). ССО зарегистрированы у 3 больных на ниацине (3,8%) и у 7 человек, получавших плацебо (9,6%; $p = 0,20$). Авторы сделали вывод, что присоединение ниацина к терапии статинами замедляет прогрессию атеросклероза у больных ИБС с умеренно сниженным уровнем ХС ЛВП.

По окончании исследования ARBITER-2 участникам было предложено продолжать лечение еще на протяжении 12 мес в рамках исследования ARBITER-3 [16]: 130 пациентов получали статины в комбинации с НК 1000 мг/сут или плацебо. Исследование завершили 104 пациента, 47 из группы плацебо и 57 из группы НК. После 24 мес лечения отмечено увеличение концентрации ХС ЛВП с 39,5 до 48,6 мг/дл ($p < 0,001$) наряду с незначительным снижением ХС ЛНП и ТГ. Из 125 участников ARBITER-2, принимавших комбинированную терапию в течение 12 мес, отмечена регрессия ТИМ на $0,027 \pm 0,011$ мм ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). В группе из 57 участников, получавших НК на протяжении 24 мес, получено дополнительное уменьшение ТИМ ОСА на $0,041 \pm 0,021$ мм ($p = 0,001$ по сравнению с плацебо).

Целью исследования ARBITER-6 HALTS (HDL and LDL Treatment Strategies) было доказать, что повышение уровня ХС ЛВП у больных с высоким риском ИБС, достигших целевого уровня ХС ЛНП ($< 2,6$ ммоль/л), вызывает регрессию атеросклероза сонных артерий в большей степени, нежели интенсивная терапия, направленная только на снижение уровня ХС ЛНП. В исследовании сравнивали два режима лечения: статин+эзетимиб 10 мг/сут и статин+НК 2 г/сут. Срок наблюдения составил 14 мес. По окончании исследования концентрация ХС ЛНП у пациентов обеих групп составляла 1,7–1,8 ммоль/л, но у больных, получав-

ших НК, уровень ХС ЛВП был выше на 25%, а ТГ – ниже на 20%, чем в группе пациентов, получавших эзетимиб. Прием НК приводил к статистически значимому снижению средней ТИМ сонных артерий как через 8 мес, так и через 14 мес ($p = 0,003$). В группе больных, получавших эзетимиб, значимых изменений ТИМ не отмечено. Частота ССО была ниже в группе ниацина: 1%, в сравнении с 5% на эзетимибе ($p = 0,04$) [17].

В 2010 г. был опубликован мета-анализ, посвященный оценке влияния НК как в монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами на прогрессирование атеросклероза и развитие его осложнений. В анализ были включены 11 рандомизированных исследований, выполненных в период с января 1966 г. по ноябрь 2009 г. с участием 2 682 больных в группе активного лечения и 3 934 пациентов группы сравнения. Было показано, что применение НК приводило к снижению риска коронарных событий на 25% (95%ДИ=14-35%; $p < 0,0001$), инсульта – на 26% (8-41%; $p < 0,007$), всех ССО – на 24% (21-35%; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших ниацин, отмечались признаки регрессии коронарного атеросклероза и снижение частоты прогрессии атеросклеротических поражений. Подобные эффекты ниацина отмечены и в отношении ТИМ ОСА с уменьшением в среднем на $0,017$ мм/год (95%ДИ: от $-0,022$ до $-0,012$ мм) [18].

Плейотропные эффекты никотиновой кислоты

Помимо гиполипидемического действия и способности вызывать регресс атеросклеротических изменений в сосудах, НК обладает противовоспалительным и профибринолитическим действием.

В настоящее время хорошо известно, что повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с увеличением риска развития ССО [19,20]. Такими маркерами являются липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А₂ (Лп-ФЛА₂) и С-реактивный белок (СРБ). Определение в сыворотке крови повышенной концентрации СРБ и Лп-ФЛА₂, а также показателей фибринолитической активности может реклассифицировать больных в категорию более высокого риска развития ССО, что, в свою очередь, будет определять дальнейшую тактику лечения. Данные о влиянии НК на уровень Лп-ФЛА₂ и СРБ немногочисленны. В небольшом исследовании 54 больных со стабильной ИБС были рандомизированы на прием 1000 мг ниацина либо плацебо в течение 3 мес дополнительно к стандартной терапии, включавшей статины. В группе ниацина снижались уровни Лп-ФЛА₂ и СРБ – на 20% и 15%, соответственно. В группе плацебо изменений уровня маркеров воспаления зарегистрировано не было [20].

Отмечено снижение уровня СРБ в плазме на фоне комбинированного применения ловастатина (40 мг/сут) и НК замедленного высвобождения (2 г/сут). Через 1 год терапии уровень СРБ снизился на 24% ($p < 0,01$) [21]. Терапия НК в дозе 1000-1500 мг/сут на протяжении 15 нед у больных с сахарным диабетом 2 типа привела к снижению уровня СРБ на 20% [22].

Еще в конце 50-х годов XX века было показано пиковое повышение фибринолитической активности плазмы через 10–15 мин после внутривенного введения НК [23]. Никотинамид в отличие от ниацина не обладает подобным эффектом. НК, добавляемая *in vitro* к плазме крови, также не влияет на параметры фибринолиза. *In vivo* показано, что НК влияет на фибринолитическую систему напрямую или, возможно, через свободные жирные кислоты. Переход плазминогена в плазмин, фермент, который «лизует» фибрин, является ключевой ступенью фибринолиза. Активация происходит с помощью тканевого активатора плазминогена (ТАП). ТАП инактивируется ингибитором активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), который синтезируется печенью, жировой тканью и эндотелиоцитами. НК уменьшает выделение ИАП-1 из HepG2 клеток вследствие подавления его синтеза [24]. ИАП-1 считается дополнительным фактором риска ИБС [25]. У мужчин с гипертриглицеридемией при приеме НК уровень ИАП-1 и ТАП, фибриногена, активность α 2-антиплазмина снижалась на 31%, 15%, 15% и 12%, соответственно [26]. У 80 больных с периферическим атеросклерозом, включенных в исследование ADMIT (Arterial Disease Multiple Intervention Trial), ниацин также снижал уровень фибриногена на 48 мг/дл [27]. Таким образом, НК снижает уровень 2 тромбогенных факторов риска: ИАП-1 и фибриногена.

Применение в клинической практике

В клинической практике применяют собственно НК и ее производные – формы медленного высвобождения (ниаспан и эндурацин), также в США используется фиксированная комбинация НК и ловастатина – адвикор. Формы замедленного высвобождения НК переносятся лучше, но обладают меньшей эффективностью в отношении снижения липидов. По данным российских исследователей, эндурацин снижал уровень ХС ЛНП на 21%, ТГ – на 14%, Лп(а) – на 14%, увеличивал уровень апо А1 на 12% и ХС ЛВП – на 12% [28].

Безопасность применения никотиновой кислоты

Несмотря на все достоинства, НК не нашла широкого применения в клинической практике. Это связано с тем, что прием НК в высоких дозах может сопровождаться побочными явлениями. Основным побочным эффектом при применении кристаллической формы НК яв-

ляется ее плохая переносимость, связанная с «приливами» и гиперемией кожных покровов. Реакция обусловлена активным высвобождением простагландинов (простаглицлин и простаглицлин E_2 и D_2) [29]. Назначение аспирина за полчаса до приема НК может существенно минимизировать ощущения жара и покраснение кожи [30].

В больших дозах НК уменьшает экскрецию мочевой кислоты и может спровоцировать приступ подагры (5-10% пациентов), ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с сахарным диабетом (в 10% случаев). Побочные эффекты со стороны печени проявляются повышением трансаминаз (3-5% больных), в отдельных случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Миопатия при приеме НК встречается редко и главным образом при комбинации со статинами и фибратами. Ниацин повышает секрецию гистамина и моторику желудка, что может сопровождаться обострением язвенной болезни желудка. Однако наиболее грозным, но вместе с тем редким осложнением является развитие печеночной недостаточности. Печеночная недостаточность проявляется резким снижением уровня ХС, выраженным повышением уровня печеночных ферментов и клиникой печеночной комы [31]. С целью профилактики печеночной недостаточности необходим периодический контроль трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы. Побочные эффекты могут быть нивелированы, если начинать применение НК с малых доз (250-500 мг/сут) с постепенным увеличением дозы с интервалом в одну неделю, принимать только с пищей, не совмещать с горячими напитками и алкоголем, не принимать горячей душ или ванну вскоре после приема НК.

Назначение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Осторожность следует соблюдать при ее назначении пациентам с рабдомиолизом, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом в анамнезе. Относительными противопоказаниями к назначению НК являются артериальная гипотония, подагра, сахарный диабет 2 типа [31].

Оценке безопасности и эффективности терапии НК были посвящены крупные исследования SEACOAST (Safety and Efficacy of a combination of Extended Release Niacin and Simvastatin trial) и OCEAN (Open label Evaluation of the safety and Efficacy of a combination of Niacin ER and Simvastatin).

В исследовании SEACOAST-I [32] было показано, что из 319 пациентов, включенных в исследование, только у одного, принимавшего 20 мг симвастатина и 1000 мг ниацина, имело место серьезное нежелательное явление. Побочные явления с досрочным завершением исследования зарегистрированы у 5,3% пациентов из группы симвастатина и у 12,2% и 15,6% пациентов,

получавших комбинированную терапию ниацином и симвастатином (1000/20 и 2000/20 мг/сут, соответственно). В SEACOAST-II [33], из 345 участников одно серьезное нежелательное явление было зарегистрировано у пациента из группы монотерапии симвастатином. Нежелательные явления, ставшие причиной прекращения лечения, зарегистрированы у 4,2% пациентов из группы монотерапии симвастатином 80 мг/сут, 11,2 и 12% пациентов в группах комбинированной терапии ниацин/симвастатин 1000/40 мг и 2000/40 мг, соответственно. Среди нежелательных явлений были преимущественно приливы, возникавшие на фоне ниацина.

Последние данные свидетельствуют о том, что гиперемия и приливы могут быть маркером повышенного липидного ответа на терапию ниацином. Это было отмечено в исследовании ARBITER-2 [15]. Интересно, что пациенты, которые сообщили о гиперемии, имели значительно больший ответ по увеличению ХС ЛВП, чем пациенты без гиперемии. Если эти результаты будут подтверждены в последующих исследованиях, пациентам следует продолжать лечение ниацином, не рассматривая гиперемии как серьезный побочный эффект.

В исследовании OCEAN из 509 участников из-за развития нежелательных явлений выбыли из исследования 23% человек, у 0,6% отмечались серьезные нежелательные явления. Повышение трансаминаз отмечено у 1 пациента, имевшего носительство вируса гепатита С. Повышение креатинкиназы более 3 верхних границ нормы зафиксировано у 2,2% [34]. В исследованиях SEACOAST не продемонстрировано значимого изменения глюкозы крови или гликированного гемоглобина, тогда как в OCEAN у 5,5% пациентов отмечалось повышение уровня глюкозы, вернувшееся к исходному значению к концу исследования.

В исследовании COMPELL (Combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone), изучавшем различные комбинации: аторвастатин/ниацин, розувастатин/ниацин, симвастатин/эзетимиб в сравнении с монотерапией розувастатином к 12 мес наблюдения во всех группах отмечалось

небольшое увеличение уровня трансаминаз и креатинкиназы, но в пределах нормальных значений. Ни у одного из пациентов не было повышения креатинкиназы более 5 или 10 верхних границ нормы, и только у одного пациента, принимавшего розувастатин, отмечено повышение ферментов печени более 3 верхних границ нормы. Небольшое увеличение гликемии натощак наблюдалось на фоне комбинации ниацин/статин, но не было никаких изменений в уровне гликированного гемоглобина. Также в группе комбинированной терапии было незначительное увеличение уровня мочевой кислоты [35].

В индийском исследовании 104 больным с уровнем ХС ЛВП менее 35 мг/дл назначался ниацин 1,5 г/сут в дополнение к аторвастатину и 104 больных продолжали оставаться на монотерапии аторвастатином. Срок наблюдения составил $9,0 \pm 1,8$ мес, средняя доза ниацина была 1,3 г/сут, доза аторвастатина – 13,2 мг/сут в группе комбинированного лечения и 15,9 мг/сут в группе монотерапии. Каких-либо серьезных побочных эффектов, миопатии не зарегистрировано ни в одной группе. Четыре пациента прекратили прием ниацина (2 из-за желудочно-кишечных симптомов и 2 в связи с ухудшением течения диабета). Приливы отмечали 3% больных, однако это не послужило поводом отказа от лечения [36].

Заключение

Таким образом, данные различных исследований с применением препаратов никотиновой кислоты демонстрируют ее положительное влияние на уровень всех показателей липидного спектра, включая трудно поддающиеся коррекции Лп(а) и ХС ЛВП, в результате чего в течение 12-24 мес замедляется прогрессирование атеросклероза в коронарных и сонных артериях, улучшается прогноз больных ИБС. Как монотерапия никотиновой кислотой, так и ее комбинация со статинами может быть признана эффективной и безопасной для лечения больных ИБС, особенно при наличии повышенного уровня Лп(а) и снижении концентрации ХС ЛВП.

Литература

1. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516
2. The AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Rationale and study design. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes. *Am Heart J* 2011; 161:471-477.
3. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31(23):2844-2853.
4. Altschul R., Herman I.H. Influence of oxygen inhalation on cholesterol metabolism. *Arch Biochem* 1954; 51: 308-9.
5. Parsons W.B. Jr., Achor R.W., Berge K.G. et al. Changes in blood lipids following prolonged administration of large doses of nicotinic acid to persons with hypercholesterolemia. *Proc Mayo Clin* 1956;31(13): 377.
6. Parsons W.B., Flinn J.H. Reduction of serum cholesterol levels and beta-lipoprotecholesterol levels by nicotinic acid. *Arch Intern Med* 1959; 103: 783-90.
7. Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):20B-26B.
8. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004; 164: 697-705.
9. Taubert K., Mosca L., Pasternak R.S. et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation* 2006;113: 2363-2372.
10. Stamler J. The coronary drug project--findings with regard to estrogen, dextrothyroxine, clofibrate and niacin. *Adv Exp Med Biol* 1977;82:52-75.
11. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K. et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245-1255.
12. Blankenhorn D.H., Nessim S.A., Johnson R.L. et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-40.
13. Azen S.P., Mack W.J., Cashin-Hemphill L. et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary. Events long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation* 1996; 93:34-41.
14. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease, the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS). *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92.
15. Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J. et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-3517
16. Taylor A.J., Lee H.J., Sullenberger L.E. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2243-2250.
17. Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J. et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies (ARBITER 6-HALTS). *N Engl J Med* 2009;361:2113-22.
18. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210(2):353-61.
19. Biasucci L.M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation* 2004;110:e560-e567.
20. Kuvin J.T., Dave D.M., Slaney K.A. et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:743-5.
21. Kashyap M.L., McGovern M.E., Berra K. et al. Long-Term safety and efficacy of a once-daily Niacin/Lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 672-678.
22. Grundy S.M., Vega G.L., McGovern M.E. et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin therapy for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of assessment of diabetes control and evaluation of efficacy of Niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568-1576.
23. Weiner M., Redisch W., Steele J.M. Occurrence of fibrinolytic activity following administration of nicotinic acid. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 98: 755-757.
24. Brown S.L., Sobel B.E., Fujii S. Attenuation of the Synthesis of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 by Niacin. *Circulation* 1995;92:767-772.
25. Hamsten A., de Faire U., Walldius G. et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2: 3-9.
26. Johansson J.O., Egberg N., Asplund-Carlson A. et al. Nicotinic acid treatment shifts the fibrinolytic balance favourably and decreases plasma fibrinogen in hypertriglyceridaemic men. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:165-171.
27. Chesney C.M., Elam M.B., Herd J.A. et al. Effect of niacin, warfarin, and antioxidant therapy on coagulation parameters in patients with peripheral arterial disease in the Arterial Disease Multiple Intervention Trial (ADMIT). *Am Heart J* 2000;140: 631-6.
28. Oganov R.G., Kiseleva N.G., Aronov D.M. et al. The use of Enduracin--a prolonged-action form of nicotinic acid--in correcting atherogenic dyslipidemias. *Kardiologija* 1993;33(10):54-9, 6. Russian (Оганов Р.Г., Киселева Н.Г., Аронов Д.М. и др. Применение эндурасина, пролонгированной формы никотиновой кислоты, в коррекции атерогенной дислипидемии. *Кардиология* 1993;10:54-59).
29. Cheng K., Wu T.J., Wu K.K. et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:6682-6687.
30. Cefali E.A., Simmons P.D., Stanek E.J. et al. Aspirin reduces cutaneous flushing after administration of an optimized extended-release niacin formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:78-88.
31. National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2009; 8(6) suppl 3: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009; 8(6) Приложение 3: 1-32).
32. Ballantyne C.M., Davidson M.H., McKenney J. et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol: from the SEACOAST I study. *Am J Cardiol* 2008;101:1428-143.
33. Ballantyne C.M., Davidson M.H., McKenney J.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of a combination tablet of niacin extended-release and simvastatin with simvastatin 80 mg monotherapy: the SEACOAST II (high-dose) study. *J Clin Lipid* 2008;2:79-90.
34. Karas R.H., Kashyap M.L., Knopp R.H. et al. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(2):69-81.
35. McKenney J.M., Jones P.H., Bays H.E. et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007; 192: 432-437.
36. Harikrishnan S., Rajeev E., Tharakan J.A. et al. Efficacy and safety of combination of extended release niacin and atorvastatin in patients with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Indian Heart J* 2008;60(3): 215-222.

Поступила 26.04.2011
Принята в печать 17.05.2011

СВЯЗЬ УРОВНЯ ПРИВЫЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛИЯ С ЧАСТОТОЙ ИНСУЛЬТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕТААНАЛИЗ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

L. D'Elia¹, G. Barba², F.P. Cappuccio³, P. Strazzullo^{1*}

¹ Кафедра клинической и экспериментальной медицины, Медицинская школа Университета Неаполя «Federico II», Неаполь, Италия

² Отдел эпидемиологии и популяционной генетики, Институт научного питания и технологии, Национальный исследовательский совет, Авеллино, Италия

³ Университет Уорвика, Центр сотрудничества Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по питанию, медицинская школа Уорвика, Ковентри, Великобритания

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology под контролем экспертов ВНОК. Статья L. D'Elia, G. Barba, F.P. Cappuccio, P. Strazzullo «Potassium Intake, Stroke, and Cardiovascular Disease. A Meta-Analysis of Prospective Studies» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2011;57;1210-1219. © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чипигина Н.С.

Связь уровня привычного потребления калия с частотой инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаанализ проспективных исследований.

¹ Кафедра клинической и экспериментальной медицины, Медицинская школа Университета Неаполя «Federico II», Неаполь, Италия

² Отдел эпидемиологии и популяционной генетики, Институт научного питания и технологии, Национальный исследовательский совет, Авеллино, Италия

³ Университет Уорвика, центр сотрудничества Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по питанию, медицинская школа Уорвика, Ковентри, Великобритания

Цель. Целью исследования была оценка связи уровня привычного потребления калия с частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Введение. Связь между привычным потреблением калия и частотой сосудистых заболеваний оценивали в ряде проспективных когортных исследований, однако результаты этих исследований не были полностью однородными.

Материал и методы. Проведен систематический поиск проспективных исследований, опубликованных с 1966 года по декабрь 2009 на разных языках без ограничений. Критериям включения соответствовали проспективные исследования, проведенные в популяции взрослых, с оценкой исходного потребления калия, оценкой сосудистых событий в исходе и наблюдением не менее 4-х лет. В каждом из исследований были выбраны показатели относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ), которые затем были объединены с применением модели случайных эффектов, с «весами», обратные пропорциональными оценкам их дисперсий. Выполнялся анализ гетерогенности (неоднородности), систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, анализ в подгруппах и мета-регрессионный анализ.

Результаты. Было выявлено одиннадцать исследований, охватывающих 15 когорт выборных совокупностей, включивших всего 247 510 участников (мужчин и женщин), которых наблюдали от 5 до 19 лет, у которых было зарегистрировано 7 066 инсультов, 3 058 событий, относящихся к проявлениям ишемической болезни сердца (ИБС), и 2 497 событий, относящихся к ССЗ в целом. Потребление калия оценивали в этих исследованиях на основании сообщений участников о питании в течение предшествующих 24 ч (n=2), опросников о частоте приема пищевых продуктов (n=6) или суточной экскреции калия с мочой (n=3). При объединенном анализе увеличение потребления калия на 1,64 г (42 ммоль) в день было ассоциировано со снижением риска инсульта на 21% (ОР 0,79; 95%ДИ 0,68 до 0,90; p=0,0007) и тенденцией к более низкому риску ИБС и ССЗ в целом, которая приобретала статистическую значимость после основанного на анализе чувствительности исключения одной когорты (ОР 0,93; 95%ДИ 0,87 до 0,99; p=0,03; и ОР 0,74; 95%ДИ 0,60 до 0,91; p=0,0037, соответственно).

Заключение. Более значительное потребление калия с пищей ассоциировано с более низкой частотой инсульта, а также может снижать риск ИБС и ССЗ в целом. Эти данные поддерживают рекомендации увеличивать потребление калия для профилактики сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, мета-анализ, потребление калия, инсульт.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):371-381

*Автор, ответственный за переписку: strazzul@unina.it

Исследование частично финансировалось за счет гранта ЕС (FP7-HEALTH-2007-201550). Данная публикация не обязательно отражает решения или официальную политику ВОЗ, а установки и представление материала не означают выражения какого-либо мнения со стороны ВОЗ. Доктор D'Elia выполняла исследование при частичной финансовой поддержке гранта от Regione Basilicata (POR Basilicata 2000-06-MISURA III.1.D.4). Все другие авторы сообщили, что они не имели финансовых взаимоотношений, о которых следует представлять сведения. Др. Cappuccio и Strazzullo способствовали осуществлению этой работы в равной степени.

Связь уровня артериального давления (АД) с потреблением калия с пищей известна давно [1]. Многие поперечные и продольные проспективные исследования находили обратную зависимость между потреблением калия с пищей и уровнем АД [2,3]. В самом крупном мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований пищевых добавок калия увеличение потребления калия минимум до 20 ммоль (0,78 г) в день было связано со значимым снижением систолического АД на 4,9 мм и диастолического АД на 2,7 мм у больных с артериальной гипертонией (АГ) [4], хотя в одном из других крупных исследований подобного значимого эффекта не наблюдалось [5]. Влияние потребления калия на уровень АД сильнее выражено у чернокожих людей по сравнению с белыми и у людей с повышенным потреблением натрия. Благоприятный эффект калия был также выявлен в проведенном позднее мета-анализе [6], в который были включены 5 исследований, отличавшихся длительным сроком наблюдения (не менее 8 нед); однако полученный результат оказался статистически недостоверным после исключения одного резко выделяющегося исследования, в котором сообщалось об исключительно выраженном положительном эффекте [7].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании с длительным сроком наблюдения, в котором оценивались эффекты повышенного потребления калия с естественными пищевыми продуктами, в конце 1 года наблюдения в группе больных, которым была рандомизированно назначена богатая калием диета, контроль уровня АД был достигнут и поддерживался применением менее половины антигипертензивных лекарств, необходимых для контроля АД в контрольной группе больных [8].

Так как АГ – основная причина сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9], резонно ожидать, что более высокое потребление калия может благоприятно влиять на частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Действительно, высокий уровень потребления калия резко уменьшает повышенную частоту смерти, связанную с высокосолевым диетой у крыс со спонтанной АГ и склонностью к развитию инсульта [10], и выраженность повреждения почек у крыс линии Dahl, чувствительных к соли [11].

Рандомизированных контролируемых исследований влияния длительного повышенного пищевого потребления калия на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность недостаточно. Несомненно, проведение таких исследований затруднено из-за технических и этических проблем. Тем не менее, в течение трех десятилетий связь между привычным потреблением калия с пищей и частотой сосудистых событий была изучена в нескольких проспективных когортных исследованиях, результаты которых не полностью совпадают, вероятно,

из-за недостаточной статистической мощности отдельных исследований.

Техника мета-анализа позволяет оценивать объединенные результаты различных исследований и таким образом повышать общую статистическую мощность, увеличивать точность оценок эффективности, определять согласованность исследований и выявлять возможность систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Поэтому для того, чтобы оценить, поддерживают или нет в целом доказательства, полученные в проспективных исследованиях, наличие связи между привычным потреблением калия с пищей и инсультами, сердечно-сосудистыми исходами, а также получить оценку риска, нами был проведен настоящий систематический обзор и мета-анализ.

Методы

Источники и поиск данных. Был проведен систематический поиск публикаций в базах данных Medline (с 1966 по декабрь 2009 г.), Embase (с 1988 г.), Allied and Complementary Database (с 1985 г.), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (с 1982 г.), Psycinfo (с 1985 г.) и библиотеке Кокрановского сотрудничества (Cochrane Library). Стратегия поиска включала ключевые фразы: потребление калия и инсульт, цереброваскулярная болезнь, сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярное осложнение, цереброваскулярные нарушения, сердечно-сосудистое осложнение, сердечно-сосудистые нарушения, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг – или комбинацию этих фраз в определении медицинской тематики или в заголовке/тезисах на разных языках без ограничения. Дополнительную информацию находили, используя «ручной» поиск ссылок в недавно опубликованных обзорах и соответствующих публикациях оригинальных исследований [12].

Отбор исследований. Два независимых обозревателя (L.D. и G.B.) выбирали данные. Разногласия, касающиеся включения исследований и интерпретации данных, разрешались консультацией экспертов (P.S. и F.P.C.), общее решение принималось после обсуждения. В случае пропущенных данных в потенциально соответствующих исследованиях связывались с их авторами и просили предоставить необходимую информацию. Для включения в мета-анализ опубликованные исследования должны были соответствовать следующим критериям: 1) оригинальное исследование; 2) проспективный дизайн; 3) популяция взрослых; 4) оценка потребления калия как исходного воздействия; 5) проспективная регистрация таких исходов, как смертельный и несмертельный инсульт, ССЗ, и/или ишемическая болезнь сердца; 6) указание числа участников, подвергавшихся воздействию, и частоты или числа собы-

тий в разных категориях потребления калия; 7) оценка относительного риска (ОР) или отношения рисков (hazard ratio – HR) для разных категорий потребления калия; 8) наблюдение как минимум в течение 4 лет (среднее или медиана).

Среди выбранных 3 271 публикаций (рис. 1) было выявлено 12 исследований, которые соответствовали критериям включения. Так как в двух из них исследование проводилось в одной и той же когорте (NHANES I – National Health and Nutrition Examination Survey I) [13, 14], было включено только то исследование, в котором применялись более строгие критерии включения, исключавшие больных с исходным анамнезом ССЗ [14]. Таким образом, для мета-анализа были использованы 11 исследований, обеспечивших удовлетворяющие данные, полученные в 15 когортах в целом (табл. 1) [14-24].

Извлечение данных. Регистрировались следующие характеристики выделенных исследований и соответствующих популяций: список литературы в публикации, общее число участников исследования, страна исследования, пол и возраст участников (средние показатели, медиана или размах), длительность наблюдения (годы), представленные исходы (инсульт с летальным или не летальным исходом, ишемическая болезнь сердца (ИБС) или ССЗ), метод оценки исходов, число (частота) сердечно-сосудистых событий, метод оценки потребления калия и уровень потребления калия в разных категориях участников. Разделение участников на категории в зависимости от потребления калия отличалось в разных исследованиях: в некоторых исследованиях сообщались сведения о числе пациентов, подвергавшихся воздействию и частоте (числе) сердечно-сосудистых событий, произошедших во всех категориях потребления калия, а в других исследованиях сообщалось о различиях в частоте сердечно-сосудистых событий при определенной разнице в потреблении калия [15, 16, 20, 24]. Поскольку в последнем случае для анализа использовали ОР или HR, представленные в статьях, для исследований в которых участников разделяли на категории в соответствии с потреблением калия, ОР для сравнения наиболее высокого и самого низкого потребления рассчитывался путем сравнения частоты событий в двух крайних категориях (табл. 2).

Статистический анализ. Качество исследований, включенных в мета-анализ, было оценено по системе оценки в баллах Down и Black. Адаптированная система оценки качества в баллах включала 4 раздела: качество отчета, внешняя валидность, внутренняя валидность – систематическая ошибка, внутренняя валидность – сопутствующее смещение. Более высокая оценка в баллах по шкале до 19 баллов считалась индикатором более высокого качества исследования [25].

Во включенных публикациях выбирались относительные риски или отношения рисков (HR) и с учетом

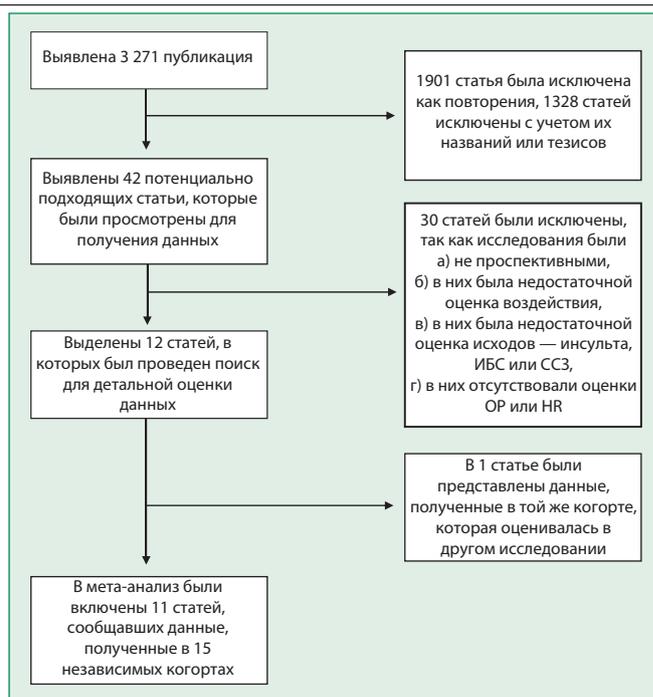


Рис. 1. Пошаговая процедура выбора исследований
 Блок-схема, показывающая результаты систематического обзора и включения и исключения статей
 ИБС=ишемическая болезнь сердца;
 ОР=относительный риск;
 ССЗ=сердечно-сосудистые заболевания;
 HR=отношение рисков (hazard ratio)

соответствующих доверительных интервалов (ДИ) рассчитывались их стандартные ошибки (СО). Значения, полученные в каждом из исследований с соответствующими СО, были преобразованы в их натуральные логарифмы, чтобы стабилизировать дисперсии и нормализовать их распределение. Объединенный относительный риск (и 95% ДИ) оценивался с использованием модели случайного эффекта или фиксированного эффекта с «весами», обратно пропорциональными оценкам их дисперсий [26]. Объединенная оценка, полученная с применением модели случайных эффектов, была использована, чтобы проверить, была ли значимой гетерогенность (неоднородность). Неоднородность исследований была проверена с применением Q статистики и количественно оценена с использованием H статистики и I² статистики [27]. Асимметрия воронкообразного графика была использована для выявления систематической ошибки; для измерения асимметрии воронкообразного графика применялся тест регрессии Egger. В случае значительной асимметрии воронкообразного графика, указывающей на число возможно «пропущенных» публикаций, объединенная оценка относительного риска была заново рассчитана на основании предполагаемого числа «пропущенных» исследований, размеров их эффекта и СО по методу, известному как метод «усечения и заполнения» («trim and fill») [28, 29].

Влияние отдельных когорт, которые были источни-

Табл. 1 Характеристики проспективных исследований, включенных в мета-анализ

Первый автор (в списке литературы)	Год	Страна	Возраст	Пол	Время набора участников	Популяция участников исследования (n)	Длительность наблюдения (годы)	Исход(ы)	Способ оценки исхода	Оценка потребления калия	Оценка качества исследования в баллах
Khaw (15)	1987	США	50-79	Мужчины/женщины	1972-1974	859	12	Инсульт с летальным исходом	Анализ врачами свидетельства о смерти (МКБ-А 430-438) или записи, сделанные в больнице	Сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч	16
Tunstall-Pedoe (16)	1997	Шотландия	40-59	Мужчины/женщины	1984-1987	11 629	7,9	ИБС с летальным/не летальным исходом	Запрашивались истории болезни всех случаев госпитализаций в связи с ИМ или другими неотложными состояниями при ИБС, выбранные данные кодировались в соответствии с критериями проекта MONICA	Исследование экскреции калия в суточной моче	15
Ascherio (17)	1998	США	40-75	Мужчины	1986	43 738	8	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Обзор врачами не летальных исходов, обзор врачами летальных исходов и данные Национального Индекса смертей (медицинские записи и отчеты о вскрытии)	ОЧПП	16
Iso (18)	1999	США	34-59	Женщины	1980	85 764	14	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Обзор врачами сообщений об исходах и данные Национального Индекса смертей, документально подтвержденные медицинскими записями и свидетельствами о смерти	ОЧПП	18
Vazzano (14)	2001	США	25-74	Мужчины/женщины	1971-1975	9 805	19	Инсульт и ИБС с летальным/не летальным исходом	Свидетельства о смерти (МКБ-9:430-434,9, 436, или 437,0-437,1, 410-414), медицинские записи, сделанные в больнице, документы урегулирования по уходу за больными	Сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч	18
Green (19)	2002	США	73	Мужчины/женщины	1989-1990	4 934	7,3	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Медицинские записи, сделанные в больнице (включая записи при поступлении и выписке), результаты лабораторных исследований, результаты визуализирующих исследований головного мозга	ОЧПП	14
Geleijnse (20)	2007	Нидерланды	≥55	Мужчины/женщины	1990-1993	1 448	5	Летальные случаи сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульт с летальным/не летальным исходом	Врачебные регистры МКБ-10 I20-I25, I46, I49, I50, I60-I67, I70-I74, R96 I60-I67	Экскреция калия с мочой за ночь, ОЧПП	15
Weng (21)	2008	Тайвань	57	Мужчины/женщины	1990-1993	1 772	10,6	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Свидетельства о смерти, записи страховых запросов в базе данных NH, самостоятельные сообщения больных об истории заболевания (МКБ-9-СМ: 430-438)	ОЧПП	15
Larsson (22)	2008	Финляндия	50-69	Мужчины	1985-1988	26 556	13,6	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Диагноз при выписке и свидетельство о смерти (МКБ-8, -9, -10)	ОЧПП	15
Umesawa (23)	2008	Япония	40-79	Мужчины/женщины	1988-1990	58 730	12,7	ССЗ, ИБС и инсульт с летальным исходом	Национальная демографическая статистика (National Vital Statistics, МКБ-9)	ОЧПП (3-4-дневная регистрация диеты)	18
Cook (24)	2009	США	30-54	Мужчины/женщины	2000	2 275	5	ССЗ с летальным/не летальным исходом	Регистрация исходов при наблюдении после испытания, обзор врачами с учетом Национального индекса смертей	Исследование экскреции калия в суточной моче	17

ИБС=ишемическая болезнь сердца; ИМ=инфаркт миокарда; МКБ-(a)=международная классификация болезней (a – адаптированная для использования в США); ОЧПП=опросник о частоте приема пищевых продуктов; ССЗ=сердечно-сосудистые заболевания; MONICA=Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Международный мониторинг тенденций и показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях)

Табл. 2. Подробная характеристика исходов, наблюдавшихся в исследованиях, включенных в мета-анализ

Первый автор (в списке литературы) (год)	Участники	Когорта (n)	Исходы (n)		Сравнение	Разность в уровне потребления калия г (моль/день)	Факторы, учтенные при многовариантном анализе
			Инсульты всего (ишемические/геморрагические)	ИБС			
Klaw (15) (1987)	Мужчины Женщины	356 503	9(-) 15(-)	-	Непрерывная переменная	0,39 (10,0)	Возраст, САД или ДАД, ИМТ, общий холестерин, глюкоза плазмы натощак, курение
Tunstall-Pedoe (16) (1997)	Мужчины Женщины	5 754 5 875	-	-	Интерквартильная разность	0,88(22,7) 0,74(19,1)	Возраст
Ascherio (17) (1998)	Мужчины	43 738	328(210/70)	-	Квинтиль (V в сравнении с I)	1,90(48,7)	Возраст, артериальная гипертензия, ИМТ, потребление калорий, курение, алкоголь, гиперхолестеринемия, анамнез ИМ у родителей в возрасте <65 лет, профессия, физические тренировки, потребление клетчатки и магния
Iso (18) (1999)	Женщины	85 764	690(386/203)	-	Квинтиль (V в сравнении с I)	1,54(39,4)	Возраст, курение; для ишемического инсульта: время возникновения, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ИМТ, алкоголь, наличие менопаузы и приема гормонов после наступления менопаузы, физические тренировки, применение аспирина/поливитаминов/витамина Е, потребление омега-3/магния/кальция
Bazzano (14) (2001)	Мужчины/женщины	9 805	927(-/-)	-	Квинтиль (IV в сравнении с I)	2,66(68,2)	Возраст, раса, пол, САД, общий холестерин, ИМТ, сахарный диабет, физические тренировки, образование, алкоголь, курение, пищевые добавки с витаминами, потребление насыщенных жиров/калорий/холестерина/натрия/кальция/клетчатки/витамина С и А
Green (19) (2002)	Люди, не применяющие диуретики Люди, применяющие диуретики	3 595 1 339	268(121/33) 165(78/12)	-	Квинтиль (V в сравнении с I)	2,43(62,3)	Возраст, пол, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, САД, креатинин сыворотки, пищевые добавки с калием
Geleijnse (20) (2007)	Мужчины/женщины	1 448	181	217	Непрерывная переменная	0,86(22,0)	Возраст, пол, экскреция креатинина и натрия, ИМТ, курение, сахарный диабет, применение диуретиков, образование, потребление калорий, алкоголь, кальций, насыщенные жиры
Weng (21) (2008)	Мужчины/женщины	1 772	-(132/-)	-	Квинтиль (IV-III в сравнении с I)	1,49(38,2)	Возраст, пол, ИМТ, артериальная гипертензия, терапия, сахарный диабет, ожирение центрального типа, алкоголь, курение, связь курения с полом, ИБС, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, физические тренировки, фибриноген, апо-β, плазминоген, географический район
Larsson (22) (2008)	Мужчины	26 556	3 365(2 702/579)	-	Квинтиль (V в сравнении с I)	1,95(49,9)	Возраст, пищевые добавки, курение, ИМТ, САД и ДАД, общий холестерин, холестерин ЛПВП, сахарный диабет, ИБС, физические тренировки, алкоголь, потребление калорий
Umesawa (23) (2008)	Мужчины Женщины	23 119 35 611	986(510/380)	1 066 1 021	Квинтиль (V в сравнении с I)	1,29(33,0)	Возраст, ИМТ, курение, алкоголь, артериальная гипертензия, сахарный диабет, менопауза, гормональная терапия, физические тренировки, образование, умственный стресс, потребление кальция и натрия
Cook (24) (2009)	Мужчины/женщины	2 275	-	193	Непрерывная переменная	1,95(50,0)	Возраст, раса, пол, клинические характеристики, лечение, образование, исходный вес, изменение веса, курение, алкоголь, физические тренировки, семейная история ССЗ, экскреция натрия

ИБС=ишемическая болезнь сердца; ИМ=инфаркт миокарда; МКБ-(а)=международная классификация болезней (а – адаптированная для использования в США); ОЧП=опросник о частоте приема пищевых продуктов; ССЗ=сердечно-сосудистые заболевания; MONICA=Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Международный мониторинг тенденций и показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях)

ками данных в мета-анализе, было изучено путем пропуска по одной из когорт, чтобы увидеть, в какой степени выводы зависят от конкретного исследования или группы исследования (анализ чувствительности).

Анализ в подгруппах и мета-регрессионный анализ были использованы для выявления зависимости между риском инсульта, ИБС или ССЗ и соответствующими характеристиками исследования (полом участников, страной происхождения, продолжительностью наблюдения, методом оценки потребления калия, разностью в уровне потребления калия, оценкой качества исследования в баллах и контролем исходного уровня АД и индекса массы тела [ИМТ]) как возможными источниками гетерогенности.

Все статистические анализы проводили, используя программное обеспечение MIX версии 1.7 [30], а также Stata версии 9.1 (Stata Corp, College Station, Техас для мета-регрессионного анализа [31]).

Результаты

Характеристика когорт участников исследования. Основные характеристики 11 исследований, включенных в мета-анализ, представлены в табл. 1. В целом, в мета-анализ включены 247 510 участников из 6 стран (6 исследований, проведенных в США и по 1 из Финляндии, Японии, Нидерландов, Шотландии и Тайваня). В 8 исследованиях участвовали мужчины и женщины, в 2 — только мужчины и в 1 — только женщины. В 6 исследованиях сообщалось только об инсультах (со смертельным исходом или нефатальных),

в 1 исследовании — только о ССЗ в качестве исходов, в 1 исследовании — только о развитии проявлений ИБС (смертельных или несмертельных), и в 3 исследованиях сообщалось о комбинированных исходах. Потребление калия оценивали, применяя опросник о частоте приема пищевых продуктов в 6 исследованиях, изучая экскрецию калия в суточной моче в 3 исследованиях и используя сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч в 2 исследованиях. Среднее потребление калия варьировалось от 45 до 85 ммоль/день во всех популяциях, кроме одной, в которой было зарегистрировано очень большое среднее потребление калия — 125 ммоль/день [22]. Всего сообщалось о 7 066 случаях инсульта и 3 058 событиях, относящихся к проявлениям ИБС. Количество событий, которые указаны без уточнения как ССЗ, было 2 497. Из 8 исследований, которые включали мужчин и женщин, в 3 исследованиях результаты были представлены отдельно для мужчин и женщин [15,16,23]. В исследование Al Green et al. [19] были также включены 2 когорты участников, различавшихся по применению мочегонных средств.

Таким образом, в целом оценка связи между потреблением калия и развитием инсультов была возможна в 11 когортах, оценка связи потребления калия с ИБС — в 6 когортах и оценка связи между потреблением калия и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний — в 4 когортах. Средневзвешенное время наблюдения составляло 12,2 лет (от 5 до 19 лет).

Потребление калия и риск инсульта. Подробные

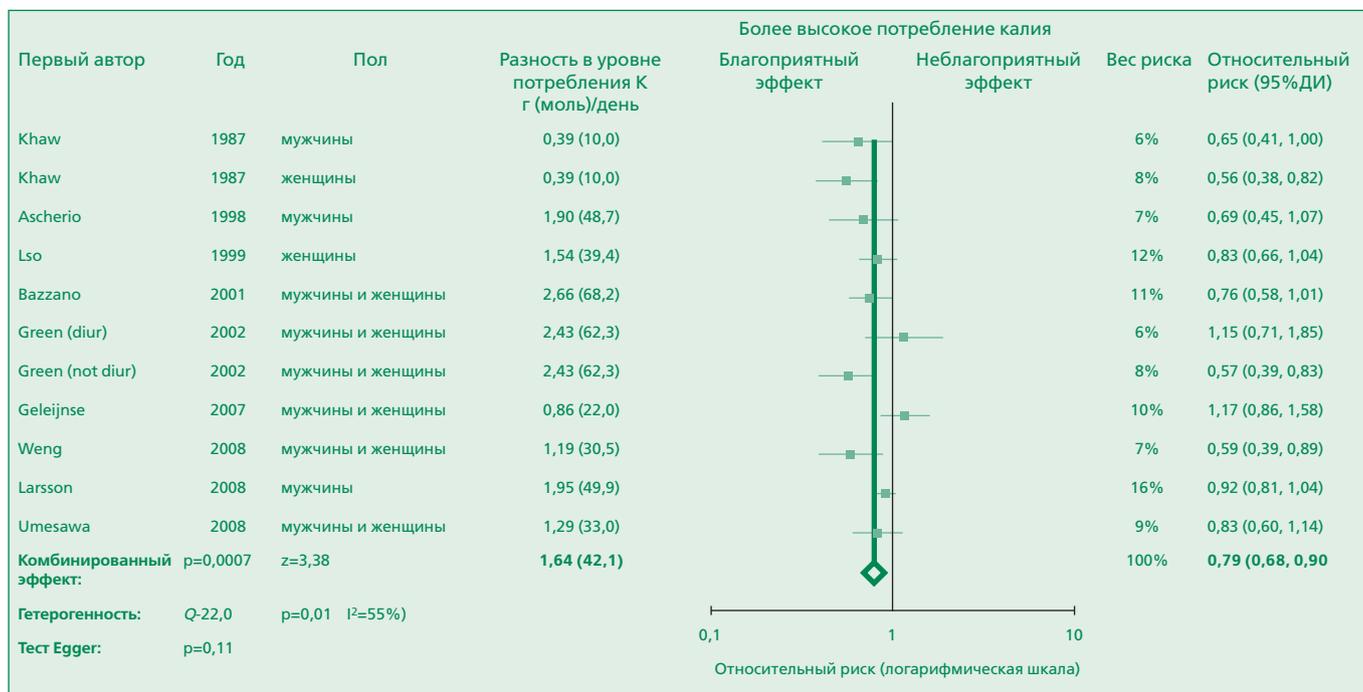


Рис. 2. Риск инсульта

Диаграмма результатов мета-анализа, показывающая риск возникновения инсульта при более высоком потреблении калия по сравнению с риском при более низком потреблении калия в 11 когортах населения по результатам опубликованных проспективных исследований. Результаты выражены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ)

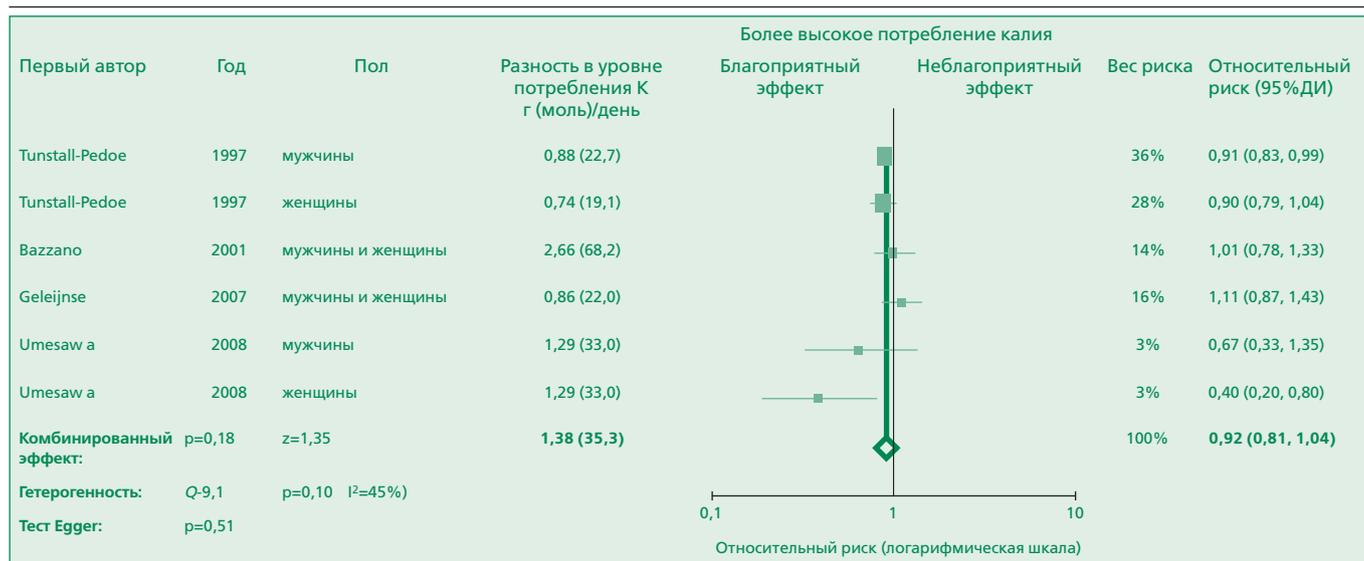


Рис. 3. Риск ишемической болезни сердца

Диаграмма результатов мета-анализа, показывающая риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) при более высоком потреблении калия по сравнению с риском при более низком потреблении калия в 6 когортах населения по результатам 4 опубликованных проспективных исследований. Результаты выражены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ)

данные о численности популяций и случаях развития инсульта (при возможности применялась оценка частоты всех инсультов), а также исходном уровне потребления калия в 11 когортах, включенных в мета-анализ, приведены в табл. 2 (всего 233 606 участников и 7 066 событий) [14, 15, 17-23]. Результаты объединенного анализа показаны на рис. 2. По результатам объединенного анализа, более высокое потребление калия (средневзвешенная разность: 1,64 г или 42,1 ммоль/день) было достоверно связано с более низким риском инсульта (OR: 0,79; 95% ДИ: от 0,68 до 0,90; z=3,38; p=0,0007). Выявлена значимая гетерогенность исследований (Q=22,0; p=0,01; I²=55%), тогда как доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публи-

кацией положительных результатов исследования при оценке тестом Egger, не было (p=0,11). Как показано на рис. 2, тенденция к обратной связи между потреблением калия и риском инсульта была обнаружена в 9 из отдельных когорт, включенных в анализ, и была статистически значимой в 4 из них. Незначительная противоположная тенденция наблюдалась только в 2 когортах (обе из которых были небольшими, а в одной применялась терапия диуретиками). Анализ чувствительности показал, что риск инсульта существенно не изменялся при исключении из анализа любого отдельного исследования.

Кроме того, мы провели анализ с включением результатов, наблюдавшихся в когорте NHANES I по данным, опубликованным Fang et al. [13] вместо результатов,

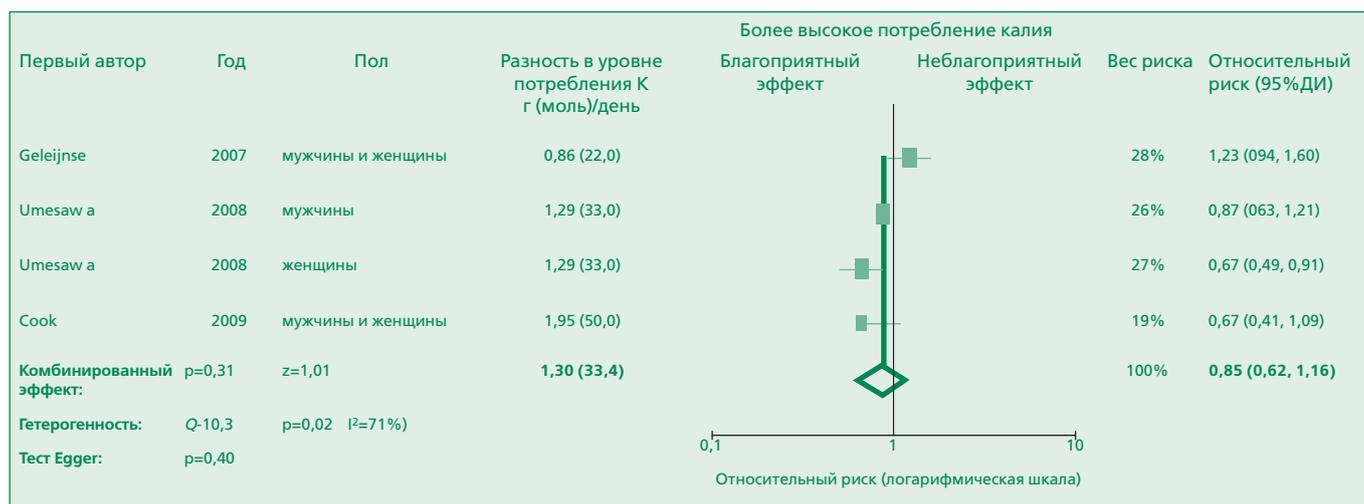


Рис. 4. Риск ССЗ

Диаграмма результатов мета-анализа, показывающая риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при более высоком потреблении калия по сравнению с риском при более низком потреблении калия в 4 когортах населения по результатам 3 опубликованных проспективных исследований. Результаты выражены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ)

полученных в этой же когорте по данным Vazzano et al. [14] (включенных в основной анализ). При этом объединенный ОР изменился только с 0,79 до 0,75 (95% ДИ: от 0,64 до 0,87; $z=3,66$; $p=0,0003$). Была выявлена значимая гетерогенность исследований ($Q=39,3$; $p=0,0002$; $I^2=67\%$), но доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, также не было (тест Egger $p=0,13$).

Потребление калия и риск ИБС. Данные о численности популяций и возникновении событий, относящихся к ИБС, а также исходные уровни потребления калия в 6 когортах, включенных в анализ, приведены в табл. 2 (всего 81 612 участников и 3 058 событий) [14, 16, 20, 23]. При объединенном анализе была выявлена статисти-

чески недостоверная тенденция к обратной связи между более высоким уровнем потребления калия (средневзвешенная разность: 1,38 г или 35,3 ммоль/день) и риском развития ИБС (ОР: 0,92; 95% ДИ: 0,81 до 1,04; $z=1,35$; $p=0,18$) (рис. 3). Наблюдалась умеренная статистически незначимая неоднородность исследований ($Q=9,1$; $p=0,10$; $I^2=45\%$). Не было получено никаких доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования при проверке тестом Egger ($p=0,51$), но методом «усечения и заполнения» («trim and fill») было идентифицировано одно, возможно отсутствующее, исследование, которое могло бы изменить объединенную оценку ОР до 0,94 (95% ДИ 0,81 до 1,10). Оценка отдельных исследований показала наличие

Табл. 3. Анализ в подгруппах

Переменные (n когорт)		Объединенный ОР	95% ДИ	Гетерогенность (p)
Инсульт				
Пол	Мужчины (3)	0,81	0,64-1,02	0,50
	Женщины (2)	0,71	0,48-1,02	
Оценка потребления калия	ОЧПП (7)	0,80	0,68-0,93	0,18
	Сообщение о диете (3)	0,68	0,55-0,83	
ИБС				
Пол	Мужчины (2)	0,91	0,83-0,99	0,39
	Женщины (2)	0,65	0,30-1,41	
Оценка потребления калия	ОЧПП (7)	0,69	0,39-1,23	0,31
	Сообщение о диете (3) Экскреция с мочой (3)	0,93	0,85-1,00	

ДИ=доверительный интервал; ОР=относительный риск; другие сокращения указаны в табл. 1

Табл. 4. Мета-регрессионный анализ

	Коэффициент	СО	p	95% ДИ
Инсульт (n=11 для каждой из переменных)				
Разность в уровне потребления калия	0,001	0,004	0,72	-0,007 до 0,009
Среднее потребление калия	0,001	0,003	0,93	-0,006 до 0,006
Длительность наблюдения	-0,011	0,019	0,56	-0,050 до 0,027
Оценка качества в баллах	-0,010	0,052	0,84	-0,113 до 0,092
Год включения в исследование	0,012	0,010	0,23	-0,007 до 0,032
ИБС (n=6 для каждой из переменных)				
Разность в уровне потребления калия	0,037	0,078	0,64	-0,117 до 0,190
Среднее потребление калия	-0,002	0,003	0,55	-0,007 до 0,004
Длительность наблюдения	-0,002	0,011	0,84	-0,025 до 0,020
Оценка качества в баллах	-0,002	0,042	0,63	-0,102 до 0,061
Год включения в исследование	-0,003	0,009	0,76	-0,021 до 0,015
ССЗ (n=4 для каждой из переменных)				
Разность в уровне потребления калия	-0,023	0,013	0,07	-0,048 до 0,002
Среднее потребление калия	-0,044	0,023	0,06	-0,089 до 0,001
Длительность наблюдения	-0,064	0,024	0,01	-0,112 до 0,015
Оценка качества в баллах	-0,165	0,062	0,01	-0,287 до 0,043
Год включения в исследование	-0,021	0,039	0,59	-0,098 до 0,056

Сокращения см. в табл. 1 и табл. 3

тенденции к обратной связи между потреблением калия и риском ИБС в 4 когортах со значимо более низким риском в 2 из них, в то время как незначимая противоположная тенденция наблюдалась в 2 небольших когортах. Анализ чувствительности показал, что исключение одного из исследований [23] приводило к изменению объединенной оценки относительного риска до $OR=0,93$ (95% ДИ: от 0,87 до 0,99), что было статистически значимым ($p=0,03$).

Потребление калия и риск ССЗ. Подробные данные о численности популяций и случаев развития ССЗ, а также исходные уровни потребления калия в 4 когортах, включенных в этот анализ, приведены в табл. 2 (всего 62 453 участников и 2 497 событий) [20,23,24]. При объединенном анализе имелась тенденция к обратной зависимости между более высоким потреблением калия (средневзвешенная разность: 1,30 г или 33,4 ммоль/день) и риском сердечно-сосудистых заболеваний ($OR: 0,85$ при 95% ДИ: от 0,62 до 1,16; $Z=1,01$), которая не была статистически значимой ($p=0,31$) (рис. 4). Наблюдалась значительная неоднородность исследований ($Q=10,3$; $p=0,02$; $I^2=71\%$) и не было доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией (тест Egger; $p=0,40$). Оценка отдельных исследований показала тенденцию к обратной связи между потреблением калия и риском ССЗ в 3 когортах с достоверно более низким относительным риском в одной из них. Незначимая противоположная тенденция наблюдалась в 1 небольшой когорте. Анализ чувствительности показал, что исключение одного исследования [20] привело к суммарной оценке $OR 0,74$ (95% ДИ: от 0,60 до 0,91; $p=0,0037$). Исключение этой когорты привело к отсутствию неоднородности исследований ($Q=1,51$; $p=0,47$; $I^2=0\%$).

Причины гетерогенности. Были проведены дополнительные анализы, чтобы определить потенциальные источники гетерогенности, которые могли повлиять на связь между потреблением с пищей калия и сосудистыми исходами. Анализ в подгруппах был использован для категориальных переменных и мета-регрессионный анализ — для непрерывных переменных.

Анализ в подгруппах. Мы исследовали влияние пола, метода оценки потребления калия и исходных уровней ИМТ или АД в популяции. Для всех 3 видов сосудистых событий пол и метод оценки потребления калия (опросник о частоте приема пищевых продуктов/сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч или суточная экскреция калия с мочой) не были статистически значимыми источниками гетерогенности (табл. 3). Отдельный анализ исследований, в которых сообщалось об оценке OR с учетом исходного АД или наличия АГ, подтвердил обратную связь между потреблением калия и риском инсульта (10 когорт; объединенный $OR: 0,76$ [95% ДИ: 0,66 до 0,87],

$p<0,0001$; $Q=16,9$; $p=0,05$; $I^2=47\%$) [14,15,17-19,21-23]; аналогичные результаты были получены при отдельном анализе исследований, в которых учитывались исходные показатели ИМТ или массы тела (9 когорт; $OR: 0,79$ [95% ДИ: от 0,69 до 0,91], $p=0,001$; $Q=16,3$; $p=0,04$; $I^2=51\%$) [14,15,17,18,20-23] (см. Приложение онлайн).

Мета-регрессионный анализ: инсульт. Мета-регрессионный анализ (табл. 4) показал отсутствие влияния оценки качества исследования в баллах, продолжительности наблюдения, исходного уровня потребления калия в популяции, года включения участников, и разницы в потреблении калия между группами на обратную зависимость между потреблением калия и риском инсульта.

Мета-регрессионный анализ: ИБС. Результаты мета-регрессионного анализа (табл. 4) указывают, что разница в потреблении калия, продолжительность наблюдения, оценка качества исследования в баллах, год включения участников и исходный уровень потребления калия в популяции не были значимыми источниками гетерогенности при оценке связи между эффектом потребления калия и риском ИБС.

Мета-регрессионный анализ: ССЗ. Мета-регрессионный анализ (табл. 4) показал, что продолжительность наблюдения (коэффициент: $-0,064$ [95% ДИ от $-0,112$ до $-0,015$]; $p=0,01$) и оценка качества исследования в баллах (коэффициент: $-0,165$ [95% ДИ от $-0,287$ до $-0,043$]; $p=0,01$) были значимыми источниками гетерогенности. Оценка дисперсии между исследованиями уменьшалась с 0,074 до 0,0035 (продолжительность наблюдения) и до 0,0023 (шкала оценки качества).

Обсуждение

В настоящем мета-анализе оценено влияние потребления с пищей калия на сердечно-сосудистые конечные точки в крупнейшей из изученных до сих пор выборке из почти 250 000 лиц, полученной при объединении 11 опубликованных исследований. Результаты мета-анализа показали, что среднее увеличение потребления калия на 1,64 г (42 ммоль) в день связано со снижением риска инсульта на 21%, что позволяет предполагать важную защитную роль калия. Этот результат усиливает обнаружение значимого защитного эффекта калия в 4 из 11 когорт, включенных в анализ, и наблюдение противоположной тенденции (которая не была значимой) только в 2 небольших когортах. Защитный эффект калия в отношении риска инсульта предположительно может быть связанным со снижающим АД воздействием, особенно у людей с АГ или повышенным потреблением соли. Тем не менее, так как все исследования, включенные в анализ, представляли оценки риска с учетом исходного уровня АД или наличия

артериальной гипертензии (и наш анализ в подгруппах показал независимость эффектов калия от исходного АД и других вмешивающихся факторов), представляется, что эффект калия, по крайней мере частично, может быть основан на других механизмах. Сообщалось об ингибировании образования свободных радикалов и снижении образования перекисей липидов в сосудах и плазме при применении диеты, богатой калием, у крыс со спонтанной артериальной гипертензией, подверженных развитию инсульта [32,33]. При диете, богатой калием, описано подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов *in vitro* [34] и уменьшение утолщения стенки аорты у крыс со спонтанной АГ, подверженных развитию инсульта за счет увеличения освобождения факторов, ингибирующих пролиферацию [35]. Недавно было показано, что диета с высоким содержанием калия оказывает защитный эффект против развития сосудистых повреждений, индуцированных солевой нагрузкой, по крайней мере частично, за счет подавления образования активных форм кислорода [36]. Большой объем доказательств, полученных в экспериментальных исследованиях, обеспечивает биологическое правдоподобие возможного защищающего от сердечно-сосудистых событий действия калия, потребляемого с пищей.

Наше исследование при обобщенном анализе также выявило тенденцию к снижению ОР развития ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний у людей, употребляющих диету, богатую калием: для обоих исходов эта тенденция не была статистически значимой. Однако в обоих случаях статистическая значимость была достигнута после исключения одной из когорт на основании анализа чувствительности со снижением риска ИБС на 7% и риска всех сердечно-сосудистых заболеваний на 26%, возникающим при разности в потреблении калия 1,4 г и 1,3 г, соответственно. Полученные нами данные дополняют результаты недавнего исследования, в котором оценивалось применение обогащенной калием соли, обнаружившего долгосрочное благоприятное влияние повышенного потребления калия на сердечно-сосудистую смертность у пожилых мужчин на севере Тайваня [37].

Калия особенно много в овощах и фруктах. Ранее было показано, что большее потребление фруктов и овощей может защитить от возникновения инсульта. По данным мета-анализа He et al. [38], употребление 5 или больше порций фруктов и овощей в день связано со снижением частоты инсульта на 26% по сравнению с частотой при приеме 3 или меньше порций. В этом исследовании выявленная зависимость была одинаковой для ишемического и геморрагического инсульта. Таким образом, настоящий мета-анализ выделяет калий как один из факторов, ответственных за благотворное влияние большего потребления овощей и фруктов в отношении, по меньшей мере, развития ишемического инсульта.

Ограничения исследования. Проведенный нами анализ показал значительную неоднородность исследований по размеру выборки, длительности наблюдения, количеству событий и разности в потреблении с пищей калия между сравниваемыми группами. Такая гетерогенность привела к сниженной статистической мощности для выявления возможной зависимости между потреблением калия с пищей и возникновением ИБС или ССЗ. По этой причине, несмотря на то, что статистические доказательства влияния более высокого потребления калия на риск ИБС и сердечно-сосудистых событий в целом были фактически получены после исключения резко отклоняющихся данных на основе анализа чувствительности, мы признаем, что доказательства, поддерживающие признание защитного эффекта калия в отношении ИБС и ССЗ, являются менее надежными и не могут считаться окончательными.

Еще одно ограничение было вызвано неточными оценками привычного потребления калия, которые можно было производить только на начальном этапе исследований во всех случаях. Кроме того, ни один из использованных методов оценки потребления калия не обеспечивает 100% точности измерения — наиболее точной была оценка экскреции калия с суточной мочой, которая была применена только в 3 исследованиях. Неточные оценки привычного потребления калия ведут к систематической ошибке, связанной с регрессионным разбавлением, ожидаемо уменьшающей вероятность обнаружения истинных биологических взаимосвязей; это могло привести к недооценке снижения риска развития инсульта и других сосудистых событий, связанных с диетой, богатой калием.

Кроме того, ограничением нашего исследования было отсутствие учета потенциальных вмешивающихся факторов при анализе, представленном в отчетах отдельных исследований. Например, только в 4 исследованиях сообщалась оценка риска с учетом потребления натрия [14,20,23,24] — наиболее значимого из факторов, влияющих на эффект калия.

Наконец, хотя анализ в подгруппах и мета-регрессионный анализ не показали, что продолжительность воздействия, пол, исходный уровень АД или наличие АГ, ИМТ или ожирения являются факторами, способствующими неоднородности результатов исследования, число включенных в анализ исследований, особенно оценивающих такие исходы, как ИБС и ССЗ, возможно, было недостаточным для убедительной оценки влияния этих различных факторов.

Предполагаемое значение. По данным недавно опубликованного мета-анализа, в котором оценивалась связь потребления натрия с риском инсульта [39], снижение потребления натрия с пищей на 5 г или 85 ммоль/день было ассоциировано со снижением риска инсульта на 23%. Это значение соответствует снижению риска (на

21%), которое наблюдалось в настоящем исследовании при повышении потребления калия на 1,64 г или 42 ммоль/день. Такое снижение риска может реализоваться в мировом масштабе в предотвращении более 1 155 000 смертей от инсульта в год и, как можно ожидать, за счет уменьшения случаев нетрудоспособности будет полезным для здоровья населения в целом в такой же степени, как и снижение потребления соли. В седьмом докладе Объединенного национального комитета по предупреждению, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии экспертами рекомендуется потребление 100 ммоль или более калия в день [40]. Во всех популяциях, которые были включены в настоящий мета-анализ, среднее потребление калия было намного ниже рекомендуемого. Потребление калия может быть увеличено путем внесения изменений в питание, в основном за счет увеличения потребления фруктов и овощей, как это предлагается всеми рекомендациями по профилактике и лечению ССЗ, а также национальными рекомендациями по здоровому питанию населения в целом.

Литература

- Ambar L., Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle. Arch Gen Med 1904;1:520–33.
- Whelton P.K., He J. Potassium supplementation. In: Whelton P.K., He J., Louis G.T., editors. Lifestyle Modification for the Prevention and Treatment of Hypertension. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 2003:185–95.
- Ascherio A., Rimm E.B., Giovannucci E.L. et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. Circulation 1992;86:1475–84.
- Whelton P.K., He J., Cutler J.A. et al. Effect of oral potassium on blood pressure meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997;277:1624–32.
- Grimm R.H. Jr., Neaton J.D., Elmer P.J. et al. The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diet. N Engl J Med 1990;322:569–74.
- Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F., Beyer F.R., Manson J. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004641.
- Obel A.O. Placebo-controlled trial of potassium supplements in black patients with mild essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1989;14:294–6.
- Siani A., Strazzullo P., Giacco A., Pacioni D., Celentano E., Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. Ann Intern Med 1991;115:753–9.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903–13.
- Tobian L., Lange J., Ulm K., Wold L., Iwai J. Potassium reduces cerebral hemorrhage and death in hypertensive rats even when blood pressure is not lowered. Hypertension 1985;7 Suppl 1:110–4.
- Tobian L., Macneil D., Johnson M.A., Ganguli M.C., Iwai J. Potassium protection against lesions of the renal tubules arteries and glomeruli and nephron loss in salt-loaded Dahl rats. Hypertension 1984;6 Suppl 1:170–6.
- Moher D., Cook D.J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D., Stroup D.F. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896–900.
- Fang J., Madhavan S., Alderman M.H. Dietary potassium intake and stroke mortality. Stroke 2000;31:1532–7.
- Bazzano L.A., He J., Ogden L.G. et al. Dietary potassium intake and risk of stroke in US men and women National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-Up Study. Stroke 2001;32:1473–80.
- Khaw K., Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. N Engl J Med 1987;316:235–40.
- Tunstall-Pedoe H., Woodward M., Tavendale R., Brook R.A., McCluskey M.K. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. BMJ 1997;315:722–9.
- Ascherio A., Rimm E.B., Hernan M.A. et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. Circulation 1998;98:1198–204.
- Iso H., Stampfer M.J., Manson J.E. et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. Stroke 1999;30:1772–9.
- Green D.M., Ropper A.H., Kronmal R.A., Psaty B.M., Burke G.L. Cardiovascular Health Study. Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. Neurology 2002;59:314–20.
- Geleijnse J.M., Witteman J.C., Stijnen T., Kloos M.W., Hofman A., Grobbee D.E. Sodium and potassium intake and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: the Rotterdam Study. Eur J Epidemiol 2007;22:763–70.

Заключение

Можно ожидать, что увеличение потребления калия с пищей обеспечит защитный эффект против инсульта, а также может способствовать уменьшению заболеваемости ИБС и ССЗ. Эти результаты применимы к населению в целом, а не только к особым подгруппам с высоким риском. Благоприятные эффекты калия с пищей были зарегистрированы независимо, по крайней мере до некоторой степени, от других факторов. Необходимы дальнейшие усилия для оптимального включения повышенного потребления калия в комплекс мер профилактики, относящихся к коррекции питания или образа жизни.

Приложение. Таблица с результатами анализа риска инсульта, в который были включены исследования, учитывавшие исходный уровень АД или наличие артериальной гипертензии и исходный ИМТ или вес тела, представлена в онлайн-версии этой статьи.

- Weng L.C., Yeh W.T., Bai C.H. et al. Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake? Stroke 2008;39:3152–8.
- Larsson S.C., Virtanen M.J., Mars M. et al. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. Arch Intern Med 2008;168:459–65.
- Umesawa M., Iso H., Date C. et al. Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks. Am J Clin Nutr 2008;88:195–202.
- Cook N.R., Obarzanek E., Cutler J.A. et al. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease. The Trials of Hypertension Prevention Follow-up Study. Arch Intern Med 2009;169:32–40.
- Downs S.H., Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 1998;52:377–84.
- Dersimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7:177–88.
- Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327:557–60.
- Egger M., Davey S.G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629–34.
- Sutton A.J., Duval S.J., Tweedie R.L., Abrams K.R., Jones D.R. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. BMJ 2000;320:1574–7.
- Bax L., Yu L.M., Ikeda N., Tsuruta H., Moons K.G. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. BMC Med Res Methodol 2006;6(50).
- Berkey C.S., Hoaglin D.C., Mosteller F., Colditz G.A. A random-effects regression model for meta-analysis. Stat Med 1995;14:395–411.
- Ishimitsu T., Tobian L., Sugimoto K., Everson T. High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxides in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Hypertens 1996;18:659–73.
- McCabe R.D., Bakarich M.A., Srivastava K., Young D.B. Potassium inhibits free radical formation. Hypertension 1994;24:77–82.
- McCabe R.D., Young D.B. Potassium inhibits cultured vascular smooth muscle cell proliferation. Am J Hypertens 1994;7(4 Pt 1):346–50.
- Sugimoto K., Tobian L., Ishimitsu T., Lange J. High potassium diets greatly increase the release of growth-inhibiting agents from aortae of stroke prone spontaneously hypertensive rats thereby partially explaining reduced aortic wall thickening. J Hypertens 1991;9 Suppl 6:176–7.
- Kido M., Ando K., Onozato M.L., et al. Protective effect of dietary potassium against vascular injury in salt-sensitive hypertension. Hypertension 2008;51:225–31.
- Chang H.-Y., Hu Y.W., Yue C.S. et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. Am J Clin Nutr 2006;83:1289–96.
- He F.J., Nowson C.A., MacGregor C.A. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet 2006;367:320–6.
- Strazzullo P., D'Elia L., Kandala N.-B., Cappuccio F.P. Salt intake, stroke and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. BMJ 2009;339:b4567.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560–72.

СТЕПЕНЬ СНИЖЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗ РАЗНЫХ СТАТИНОВ; ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА РИСК ОСТРЫХ ЭПИЗОДОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ; РИСК ИШЕМИЧЕСКОГО И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

Комментарий к статье Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423-1427

Н.В. Перова*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Степень снижения холестерина липопротеинов низкой плотности в зависимости от доз разных статинов; её влияние на риск острых эпизодов ишемической болезни сердца в зависимости от продолжительности лечения; риск ишемического и тромбоэмболического мозгового инсульта
Комментарий к статье Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423-1427

Н.В. Перова*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

В трёх крупных мета-анализах была определена сравнительная дозозависимая способность различных статинов снижать в сыворотке крови концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Кроме того, было обнаружено, что стандартизованное снижение ХС ЛНП на 1,0 или на 1,8 ммоль/л ведет к снижению частоты острых эпизодов ишемической болезни сердца и мозгового инсульта в зависимости от продолжительности лечения.

В исследованиях, включавших значительный процент пациентов с заболеваниями сосудов, эффект снижения ХС ЛНП на инсульт оказался более выраженным, поскольку эти больные имели более высокий риск тромбоэмболического инсульта (а не геморрагического инсульта) в сравнении с общей популяцией.

Ключевые слова: холестерин липопротеинов низкой плотности, статины, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемический мозговой инсульт, тромбоэмболический мозговой инсульт.

РФК 2011;7(3):382-386

Reduction degree of low-density lipoproteins cholesterol levels according to different doses of statins; its effect on the risk of ischemic heart disease acute episodes depending on treatment duration; and risk of ischemic and thromboembolic stroke

Comment on the paper of Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423-1427

N.V. Perova*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Comparative dose-dependent ability of different statins to lower serum low-density lipoproteins (LDL) cholesterol was determined in three large meta-analysis. Besides, it was found that standardized decrease in LDL cholesterol levels on 1.0 or 1.8 mmol/l leads to rate reduction in ischemic heart disease acute episodes as well as stroke depending on treatment duration.

Effect of LDL cholesterol reduction on stroke occurrence was more significant in studies, which included a major share of patients with vascular disease, because these patients have a higher risk of thromboembolic stroke (rather than haemorrhagic stroke) in comparison with the general population.

Key words: low-density lipoproteins cholesterol, statins, ischemic heart disease, myocardial infarction, ischemic stroke, thromboembolic stroke.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):382-386

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): nperova@gnicpm.ru

Задачей суммированного систематизированного обзора и мета-анализа результатов многих опубликованных к 2002 г. крупных когортных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было: 1) провести сравнительный анализ различных

статинов по их дозозависимой способности снижать концентрацию в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) не только в процентах от исходного уровня, но и на стандартизованное значение ХС ЛНП (1,0 или 1,8 ммоль/л); 2) выяснить, нарастает ли по мере длительности лечения (от 1 до 5 лет и более) эффект такого стандартизованного снижения ХС ЛНП, достигнутого, в основном, с использованием статинов, на частоту острых эпизодов ишемической болезни сердца (ИБС); 3) понять, почему в различных группах (когорты из

Сведения об авторе:

Перова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

популяций, пациенты с сосудистыми заболеваниями) значительно разнятся эффекты лечения статинами на частоту мозговых инсультов. Комплексность поставленных клинических задач крупного мета-анализа и обуславливает актуальность полученных результатов до настоящего времени. При всей информированности современных врачей о результатах профилактических программ и необходимости достижения «целевых» значений ХС ЛНП для выбора препарата, наиболее подходящего каждому конкретному пациенту, целесообразно иметь для сравнения стандартизованные данные по всем препаратам. Для этого, очевидно, необходима разработка стандартов лечения дислипидемий разного типа. Прообразом одной из частей таких стандартов может быть табл. 1 настоящего аналитического обзора.

Поиск был проведен в базе данных Medline, Cochrane, Web of science (www.smd.qmul.ac.uk/wolfson/bpchol and bmj.com for full list of references). Эти данные были включены в три мета-анализа:

1. 164 краткосрочных (в основном несколько нед) рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности 6 статинов (аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, симвастатина и розувастатина) по снижению ХС ЛНП в зависимости от дозы статина и уровня ХС ЛНП перед лечением. Статины использовались в фиксированных дозах 5, 10, 20, 40 и 80 мг/день, то есть охватывали весь спектр дозировок, обычно применяемых в практике лечения атерогенных дислипидемий или гиперлипидемий с преимущественным повышением уровня в сыворотке крови общего ХС и ХС ЛНП.
2. 58 рандомизированных исследований зависимости снижения эпизодов ИБС от снижения концентрации в сыворотке крови общего ХС и ХС ЛНП, достигнутого посредством различных вмешательств (статины, фибраты, никотиновая кислота, ионообменные смолы или изменения диеты). Этот анализ должен был дать ответ на вопрос, само снижение ХС ЛНП определённой степени (результаты были стандартизованы по снижению ХС ЛНП на 1 ммоль/л), достигнутое с помощью разных медикаментозных и диетологических средств, приводит к фиксированному снижению риска острых осложнений ИБС или клинический эффект зависит от применяемого медикаментозного препарата или немедикаментозной коррекции ХС ЛНП.

Из анализа были исключены исследования, в которых воздействию подвергались другие, чем уровень липидов, факторы риска, а также те, которые не имели контрольной группы. Эпизодами ИБС считали фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, не учитывая последующие эпизоды у того же пациента и

исключая «немой» («silent») инфаркт. Весьма существенно, что анализ изменения частоты острых эпизодов ИБС проводился в соответствии с длительностью лечения в годах.

3. Изучение связи эпизодов мозгового инсульта с уровнем в сыворотке крови общего ХС было проведено как по данным вышеупомянутых 58 рандомизированных клинических исследований, так и по результатам 9 когортных исследований. Существенно, что в этих когортных исследованиях был проведен отдельный анализ тромбоэмболического и геморрагического инсульта, детектированных по данным компьютерной томографии и данным аутопсии. По когортным исследованиям использовали данные Medline (с 1980 до октября 2002 г.).

Результаты исследований

Первый мета-анализ 164 краткосрочных исследований действия статинов по снижению ХС ЛНП включал данные по 24 000 участников, получавших статины, и 14 000 – плацебо. Абсолютное снижение ХС ЛНП (в ммоль/л) оказалось более выраженным у лиц с более высоким уровнем ХС ЛНП перед лечением, тогда как процентное снижение было независимым от исходной концентрации ХС ЛНП. Снижение уровней общего ХС и ХС ЛНП высоко коррелировали между собой ($r=0,83$).

Поскольку анализ степени снижения эпизодов ИБС будет представлен, в основном, в расчёте на абсолютное снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л, то интересно отметить, что, по данным табл. 1, даже в краткосрочных исследованиях такого снижения ХС ЛНП можно достичь при использовании невысоких доз статинов: симвастатина 5 мг/день, ловастатина 10 мг/день, правастатина 10-20 мг/день, флувастатина 20 мг/день. Это означает, что достичь целевого уровня ХС ЛНП, равного 3 ммоль/л, у лиц без признаков ИБС или сахарного диабета 2 типа при применении этих статинов в указанных дозах можно лишь при умеренном повышенном его исходном уровне – до 4 ммоль/л.

При более выраженном повышении ХС ЛНП, равном 4,8 ммоль/л, которое было свойственным, по данным мета-анализа, для среднестатистического пациента с ИБС, снижение ХС ЛНП на 1,8 ммоль/л (примерно на 35%) достигается при применении розувастатина в дозе 5 мг/день, аторвастатина – 10 мг/день, ловастатина и симвастатина в дозе 40 мг/день. Правастатин и флувастатин не достигают этой степени снижения ХС ЛНП даже в высокой дозе 80 мг/день.

Более выраженное снижение ХС ЛНП на 2,1 ммоль/л (примерно на 45%) достигается при лечении розувастатином в дозе 10 мг/день, аторвастатином – 20 мг /день, ловастатином или симвастатином –

80 мг/день. На 2,3-2,4 ммоль/л (на 48-49%) снижается ХС ЛНП при лечении розувастатином в дозе 20 мг/день и аторвастатином в дозе 40 мг/день. Лечение розувастатином в дозе 40 мг/день, аторвастатином – 80 мг/день приводит к снижению ХС ЛНП на 2,56 и 2,64 ммоль/л (53% и 56%, соответственно). Наибольшее снижение ХС ЛНП на 2,8 ммоль/л (на 58%) удавалось достигнуть при лечении розувастатином в дозе 80 мг/день. Данные мета-анализа, приведенные в табл. 1, значительно облегчают врачам выбор статина и его дозы для пациентов с разным исходным уровнем ХС ЛНП, чтобы добиться целевого его значения для каждого конкретного пациента

Абсолютное снижение ХС ЛНП (в ммоль/л) оказалось более выраженным у лиц с более высоким уровнем ХС ЛНП перед лечением, тогда как процентное снижение было независимым от исходной концентрации ХС ЛНП. Снижение уровней общего ХС и ХС ЛНП высоко коррелировали между собой ($r=0,83$).

Статины увеличивают содержание ХС ЛВП, в среднем, на 0,07 ммоль/л (0,06-0,08 ммоль/л) без заметного дозозависимого эффекта.

В 58 рандомизированных клинических исследованиях была изучена связь между снижением ХС ЛНП различными средствами и острыми эпизодами ИБС у 76 359 участников, получавших активное лечение, и 71 962 участников, получавших плацебо. В этих группах произошло 5 440 и 7 102 острых эпизода ИБС, соответственно. 52% участников имели манифестированные признаки сосудистых заболеваний до начала исследований.

В табл. 2 представлено снижение риска острых эпизодов ИБС в зависимости от продолжительности лечения; результаты каждого исследования стандартизованы на снижение ХС ЛНП, равное 1 ммоль/л. В 1-й год снижение было равным 11%, во 2-й – 24%. Т.е. за 1-й и 2-й годы вместе риск острых эпизодов ИБС

снижился на 18%. Снижение в 3-й, 4-й и 5-й годы вместе составило 33%, а в 6-й и последующие годы было 36%.

Исследования составили три подгруппы в соответствии со средним снижением ХС ЛНП на 0,5 ммоль/л ($n=21$), 1 ммоль/л ($n=24$) и на 1,6 ммоль/л ($n=5$). При снижении ХС ЛНП около 0,5, 1,0 и 1,6 ммоль/л снижение эпизодов ИБС после 2-х и более лет лечения было 20%, 31%, и 51%, соответственно. На протяжении всего периода мониторингирования результатов лечения было констатировано, что чем больше снижение ХС ЛНП, тем в большей степени снижаются эпизоды ИБС.

Снижение риска ИБС был примерно одинаковым для различных средств снижения ХС сыворотки крови (статины, фибраты, смолы, никотиновая кислота и её производные или изменение диеты). Риск фатальных и нефатальных эпизодов ИБС снижался примерно одинаково. Риск острых сердечно-сосудистых эпизодов уменьшался при снижении ХС и ХС ЛНП одинаково у больных ИБС и лиц без признаков ИБС в начале исследования.

Для понимания причин имеющихся в литературе противоречивых данных о степени и/или наличии/отсутствии влияния снижением общего ХС и ХС ЛНП на риск мозговых инсультов мета-анализ проводился отдельно в когортных исследованиях и в рандомизированных клинических исследованиях для тромбоземболических и геморрагических, фатальных и нефатальных инсультов.

Анализ данных 9 когортных исследований показал, что снижение концентрации ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопряжено со снижением количества тромбоземболических мозговых инсультов в среднем на 15% ($p<0,001$), при этом увеличена частота геморрагических инсультов в среднем на 19% ($p<0,001$). Эти противоположные эффекты объясняют отсутствие ассоциации между уровнем ХС сыворотки крови и общим количеством

Таблица 1. Абсолютное снижение в ммоль/л (с 95% доверительным интервалом) и % снижения ХС ЛНП в зависимости от статина и его дневной дозы (суммарные данные 164 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований)

Статины	Доза в мг/день				
	5	10	20	40	80
Ловастатин	–	1,02 (0,71-0,34); 21%	1,40 (1,21-1,59); 29%	1,77 (1,60-1,94); 37%	2,15 (1,86-2,43); 45%
Симвастатин	1,08 (0,93-1,22); 23%	1,31 (1,22-1,40); 27%	1,54 (1,46-1,63); 32%	1,78 (1,66-1,90); 37%	2,01 (1,81-2,19); 42%
Аторвастатин	1,51 (1,28-1,74); 31%	1,79 (1,62-1,97); 37%	2,07 (1,90-2,25); 43%	2,36 (2,12-2,59); 49%	2,64 (2,31-2,96); 56%
Правастатин	0,73 (0,54-0,92); 15%	0,95 (0,83-1,07); 20%	1,17 (1,10-1,23); 24%	1,38 (1,31-1,46); 29%	1,60 (1,46-1,74); 33%
Розувастатин	1,64 (1,74-1,94); 38%	2,08 (1,98-2,18); 43%	2,32 (2,20-2,44); 48%	2,56 (2,42-2,70); 53%	2,80 (2,63-2,97); 58%
Флувастатин	0,46 (0,18-0,75); 10%	0,74 (0,55-0,93); 15%	1,02 (0,90-1,13); 21%	1,30 (1,19-1,41); 27%	1,5 (1,40-1,76); 33%

Таблица 2. Снижение риска (95% доверительный интервал) эпизодов ИБС (смерть от ИБС или нефатальный инфаркт миокарда) при снижении концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови на 1 ммоль/л в соответствии с числом лет клинического исследования

Год исследования	% снижения риска
1-й	11 (4-18)
2-й	24 (17-30)
3-5-й	33 (28-37)
6-й и последующие	36 (26-45)

мозговых инсультов, полученное в мета-анализе когортных исследований. Проведенные исследования учитывали только случаи смертельного инсульта, а смерти от двух типов инсульта не дифференцировались. В возрасте 60 лет (средний возраст лиц, включённых в эти исследования) примерно половина фатальных инсультов является тромбоэмболическими, а половина геморрагическими. Поскольку 76% нефатальных инсультов являются тромбоэмболическими, а 24% – геморрагическими, и 71% всех инсультов являются тромбоэмболическими, а – 29% геморрагическими, было рассчитано, что ожидаемое снижение всех нефатальных инсультов при снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л составляет 7%, а снижение для всего мозгового инсульта составляет 6%.

Изменения риска мозгового инсульта (снижение отношения шансов) при стандартизованном снижении ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л были рассчитаны по данным 9 когортных и 58 рандомизированных исследований вместе. Риск инсульта по данным всех этих исследований (n всех эпизодов 3 319) снижался в среднем на 20% ($p < 0,001$). У лиц без сосудистых заболеваний снижение было таким, как это ожидалось, исходя из данных когортных исследований (-6,0%), но у пациентов с манифестированными сосудистыми заболеваниями изменения оказались больше (-22%; $p < 0,001$). Это связано с тем, что тромбоэмболический мозговой инсульт более часто происходит у людей с манифестированным сосудистым заболеванием. Снижение концентрации ХС ЛНП снижает риск тромбоэмболического, но не геморрагического инсульта, этим также объясняется большее, чем ожидается, снижение нефатального инсульта, поскольку большинство нефатальных инсультов являются тромбоэмболическими.

Общее снижение на 20% случаев мозгового инсульта при снижении ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л является специфичным для включённых в эти исследования популяций, в которых 80% всех инсультов происходили у лиц с сосудистыми заболеваниями. Однако в общей популяции данные регистра инсульта показали, что при-

мерно 25% первых инсультов случаются у лиц с манифестированными сосудистыми заболеваниями и снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л будет снижать количество инсультов в общей популяции на 10%.

Что касается мета-анализа нежелательных явлений (НЯ), то по 164 краткосрочным клиническим исследованиям не выявлено большего риска НЯ у пациентов, получавших статины по сравнению с теми, кто получал плацебо. В систематическом обзоре, посвящённом определению связи между снижениями ХС ЛНП и сердечно-сосудистыми эпизодами, из включённых 35 000 лиц и 158 000 человеко-лет наблюдения рабдомиолиз был выявлен у 8 пациентов, получавших статины, и у 5, получавших плацебо (разница незначительна); ни один из этих серьёзных НЯ не привёл к смерти. Для сравнения приводим данные FDA, которая с 1987 г. по май 2001 г. зарегистрировала 42 смерти от рабдомиолиза, связанного с приёмом статинов в США, то есть с частотой 1 случай на миллион человеко-лет лечения. Во включённых в мета-анализ исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая печёночной недостаточности. Данные 58 рандомизированных исследований взаимосвязи снижения ХС и эпизодов заболеваний подтвердили отсутствие такой взаимосвязи, что следует из ранее опубликованных данных. Отношение шансов (леченая группа/плацебо) на 1 ммоль/л снижения ХС сыворотки крови составило 0,87 (0,73-1,03) для заболеваний системы кровообращения, иных, чем ИБС и мозговой инсульт; 1,06 (0,96-1,16;) для рака; 0,94 (0,72-1,23) для внешних повреждений и самоубийств; и 0,88 (0,78-1,01) для заболеваний иных, нежели болезни системы кровообращения и рак. Иными словами, проведенный мета-анализ большого числа рандомизированных исследований со статинами подтвердил безопасность снижения уровня в крови ХС под их влиянием в отношении развития других заболеваний.

Заключение

Приводим наиболее важные для практических врачей, использующих холестерин-снижающую терапию, данные, полученные Low MR и соавторами в 2003 г. при мета-анализе результатов проведенных в мире рандомизированных клинических и когортных исследований:

1. При лечении статинами снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП тесно взаимосвязаны ($r=0,83$).

2. Приведенные в мета-анализе данные не только о проценте снижения ХС ЛНП, но и о среднем (с 95% доверительным интервалом) снижении абсолютной концентрации ХС ЛНП при использовании всего широкого спектра доз используемых статинов (5,20,40,80 мг/день) позволяют врачам подобрать для каждого конкретного пациента статин и его дозу для достижения це-

левого уровня в сыворотке крови ХС ЛНП исходя из его стартового значения, суммарного риска и заболеваний пациента. Однако следует учитывать тот факт, что абсолютное снижение концентрации ХС ЛНП (в ммоль/л) более выражено при исходно более высоком значении ХС ЛНП, тогда как снижение ХС ЛНП в % не зависит от уровня ХС ЛНП перед лечением.

3. Таблица 1 настоящего обзора может стать настольным пособием практических врачей – стандартом выбора статина и его первоначальной дозы. Так, в ней наглядно показано, что аторвастатин в дозе 10 мг/день превосходит симвастатин по эффективности снижения ХС ЛНП в дозе 10 мг, 20 мг/день, и его эффект сопоставим с дозой симвастатина 40 мг/день. В дозе 40 мг/день аторвастатин снижает ХС ЛНП на 49%, что превосходит эффект розувастатина в дозе 10 мг/день (на 43%) и 20 мг/день (на 48%).

4. Статины не имеют дозозависимого влияния на ХС ЛВП, увеличивая, в среднем, его уровень на 0,07 ммоль/л.

5. Максимальное и стойкое снижение риска острых эпизодов ИБС наступает спустя 2 года непрерывного профилактического вмешательства путём снижения уровня ХС ЛНП и поддерживается на достигнутом уровне через 3-5, 6 и более лет наблюдения (например, для снижения ХС ЛНП на 1 ммоль/л среднее снижение риска 33-36%).

6. При вмешательствах, направленных на снижение ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л, общий риск мозгового инсульта снижается на 17%, а у пациентов с манифестированными сосудистыми заболеваниями риск инсультов снижается в большей степени на 22% за счёт тромбэмболических, но не геморрагических инсультов.

Поступила 24.05.2011

Принята в печать 30.05.2011

На высоте 12 000 м нет места для ошибки

Липримар® в 2 раза снижает риск развития инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с ИБС¹

Моя жизнь.



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Ваше решение.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Аторвастатин — селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гипохолестеринемическое средство. Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. **Первичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития — возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; **Вторичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС-ЛНП, целей терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию. Максимальная суточная доза — 80 мг. **Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия** — стартовая доза — 10 мг 1 раз в сутки; **гомозиготная семейная гиперхолестеринемия** — стартовая доза — 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Per. удостовер. П №014014/01. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

1. Coronary Heart Disease Prevention: The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE). Curr Med Res Opin 2002;18:220-228
Липримар® — зарегистрированная марка корпорации "Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн"



Представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская д. 17-23 Тел. (495) 258-55-35, факс (495) 258-55-38

LIP-10-43

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Леркамен®

лерканидипин

**Современный
дигидропиридиновый
антагонист кальция
3-го поколения**



**Эффективный контроль АД¹ /
24-ч антигипертензивное
действие²**



**Оптимальная переносимость
среди других дигидропиридиновых
антагонистов кальция /
Меньше отеков голени^{3,4}**



**Высокая приверженность
лечению артериальной
гипертензии⁵**

ЛРС-016976/08

Эталон приверженности лечению артериальной гипертензии

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕРКАНИДИПИНА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

M.A. Ninci¹, R. Magliocca¹, A. Malliani^{2*}

¹ Medical Department, Recordati S.p.A., Milan, Italy

² II Internal Medicine Department, L. Sacco Hospital, University of Milan. Via G.B.Grassi 74, 20100 Milan, Italy

Комментарий редакции. Представляем вашему вниманию расширенный реферат по материалам статьи M.A. Ninci, R. Magliocca, A. Malliani "Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension in a Placebo-Controlled, Double-Blind Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1997;29(Suppl. 2):S40-S44.

Блокаторы кальциевых каналов широко применяются в клинической практике уже более четверти века. При лечении артериальной гипертонии они входят в число основных классов антигипертензивных препаратов. Появление новых представителей антагонистов кальция всегда привлекает к себе интерес со стороны особенностей их фармакодинамики, фармакокинетики, терапевтической эффективности и переносимости, отличающих их от других представителей данного класса. То же самое можно сказать и в отношении представителя последнего поколения антагонистов кальция лерканидипина, которому посвящен данный материал. По химической структуре лерканидипин относится к дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов, но отличается от них более высокой селективностью к медленным кальциевым каналам гладкомышечных клеток сосудов. Основными причинами публикации расширенного реферата данной статьи являются относительно недавний вывод молекулы лерканидипина на российский рынок, отсутствие российских исследований данного препарата и небольшой опыт его практического применения. Качественный дизайн исследования (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лерканидипина у пожилых пациентов с артериальной гипертонией) и адекватный анализ его результатов подкрепляют актуальность представленного материала.

Эффективность и переносимость лерканидипина у пожилых пациентов с легкой и умеренной гипертонией (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование)

M.A. Ninci¹, R. Magliocca¹, A. Malliani^{2*}

¹ Medical Department, Recordati S.p.A., Milan, Italy

² II Internal Medicine Department, L. Sacco Hospital, University of Milan, Italy. Via G.B.Grassi 74, 20100 Milan, Italy

Цель. Оценить эффективность лерканидипина (антагониста кальция из группы дигидропиридинов) у пожилых больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включены 144 больных в возрасте 60-85 лет, разделенных на группы, получавших лерканидипин в дозе 10 мг или плацебо в течение 4 нед. При недостаточной антигипертензивной эффективности исходную дозу лерканидипина увеличивали (вплоть до 30 мг один раз/день в течение 12 нед).

Результаты. Диастолическое артериальное давление (АД) под действием лерканидипина в дозе 10 мг снижалось в большей степени (-10,3 мм рт.ст.), чем под действием плацебо (-6,1 мм рт.ст.; $p < 0,05$). Доля больных, положительно ответивших на прием лерканидипина, также была выше, чем при приеме плацебо (59,1% и 37,8%, соответственно; $p < 0,05$). При увеличении дозы препарата до 20 мг доля больных, положительно ответивших на лечение, возросла до 69,4%; увеличение дозы до 30 мг потребовалось лишь небольшому числу пациентов. Частота сердечных сокращений и лабораторные показатели на фоне лечения не менялись. Процент больных с побочными эффектами был одинаковым в обеих группах.

Заключение. Прием лерканидипина один раз в день значительно снижает АД у пожилых пациентов с легкой и умеренной АГ. Эффект сохраняется в течение 24 ч и не сопровождается рефлекторной тахикардией. Препарат хорошо переносится и, учитывая его фармакологические и фармакодинамические особенности, может быть рекомендован, особенно пожилым пациентам.

Ключевые слова: дигидропиридиновые антагонисты кальция, лерканидипин, артериальная гипертония, пожилые больные.

РФК 2011;7(3):387-390

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку)

Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены в пожилом возрасте; среди них наиболее часто встречается артериальная гипертония (22%) [1]. У пожилых пациентов артериальная гипертония (АГ) прямо связана с летальностью, увеличивая ее в 3-4 раза [2,3]. Однако лечение АГ у пожилых пациентов, уменьшая частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4-8], тем не менее, не всегда существенно снижает летальность [5,6]. Некоторые авторы [7] не выявили благоприятного влияния лечения АГ на частоту возникновения инфаркта миокарда. Возможно, это связано с применением в большинстве таких исследований диуретиков и/или бета-адреноблокаторов, т.е. препаратов, неблагоприятно влияющих на липидный и углеводный обмен [9]. Антагонисты кальция (АК) не только лишены негативного влияния на липидный обмен, но и могут замедлять прогрессирование атеросклероза [10,11]. Поэтому они более эффективно снижают риск ССО, связанных с высоким АД. Однако АК (в частности производные дигидропиридинов), обладая сосудорасширяющим действием, могут вызывать рефлекторную тахикардию. Так как это само по себе может иметь не-

благоприятные последствия, в последние годы разработаны новые АК, не вызывающие значимой рефлекторной активации симпатической нервной системы [12].

Лерканидипин — новый длительно действующий АК из группы дигидропиридинов — обладает высокой сосудистой селективностью; фармакологические исследования продемонстрировали его медленный и постепенно нарастающий антигипертензивный эффект без отрицательного инотропного действия [13]. Мы исследовали эффективность и переносимость лерканидипина у пожилых пациентов с легкой и умеренной АГ.

Пациенты и методы

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 11 итальянских медицинских центров. Протокол исследования одобрен местными этическими комитетами, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 144 пожилых пациента в возрасте $68,4 \pm 6,1$ лет с легкой и умеренной АГ [предва-

Таблица 1. Схема назначения препаратов

	Период отбора (недели)		Период двойного слепого лечения (недели)			
	2	3	1-4	5-8	9-12	13-16
Группа 1	"Отмывание"	Назначение плацебо	Плацебо	Плацебо 10 мг	Плацебо 10 мг, 20 мг	Плацебо 10 мг, 20 мг, 30 мг
Группа 2	"Отмывание"	Назначение плацебо	Лерканидипин 10 мг	Лерканидипин 10 мг, 20 мг	Лерканидипин 10 мг, 20, 30 мг	Лерканидипин 10 мг, 20, 30 мг

рительно измеренный дважды (в положении лёжа) уровень диастолического АД (ДАД) колебался от 95 до 115 мм рт.ст.]. Критериями исключения из исследования были сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность (уровень креатинина > 2 мг%), поражения печени или метаболические нарушения (включая ожирение и сахарный диабет).

Протокол исследования

Пациентам, которые ранее получали антигипертензивную терапию, лекарственные препараты отменяли за 2 нед до начала исследования. После трёхнедельного периода приёма плацебо больные были рандомизированы в группы (в соотношении 2:1 для приёма лерканидипина и плацебо), которым в течение 16 нед назначали лерканидипин по 10 мг один раз в день или плацебо (назначения проводились двойным слепым методом). При необходимости (недостаточное снижение АД) через каждые 4 нед дозу лерканидипина увеличивали вплоть до 30 мг/сут (табл. 1).

Конечные точки исследования

Эффективность лерканидипина сравнивали с таковой плацебо по изменению АД, которое измеряли через 24 ± 2 часа после приёма препарата в конце первого 4-недельного периода исследования. Оценивали также процент больных, положительно отвечавших на лечение (снижение, по меньшей мере, на 10 мм рт.ст.), и отдельно тех, у кого ДАД нормализовалось (≤ 90 мм рт.ст.). Регистрировали также изменения АД на высоте действия препарата (через 4-5 ч после приёма) и через 24 ч после его приёма. Изменения АД оценивали в конце каждого 4-недельного периода лечения. АД измеряли после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя, рассчитывая среднюю величину двух измерений, выполненных с интервалом в 3 мин.

Переносимость препарата оценивали по изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ и лабораторных показателей, которые определяли исходно и через 4 и 16 нед лечения. Побочные эффекты и их связь с лечением оценивали в обеих группах при каждом визите.

Статистические методы

Результаты представлены в виде средних величин $(M) \pm SD$. Для определения достоверности различий возраста, веса и роста больных двух групп использовали критерий t-Стьюдента для непарных величин. Показатель χ^2 был использован для определения достоверности различий полового состава

Таблица 2. Общая характеристика больных обеих групп, леченных на начальном этапе лерканидипином в дозе 10 мг один раз в день или плацебо

Параметр	Плацебо (n=48)	Лерканидипин 10 мг (n=96)	p
Пол (м/ж)	23/25	54/42	0,443
Возраст (лет)	69,2±6,1	68,0±6,2	0,267
Рост (см)	162,6±8,4	163,8±,2	0,432
Вес (кг)	65,9±9,6	68,0±8,9	0,186

больных исследованных групп. Дисперсионный анализ переменных (ANOVA) для повторяющихся измерений использовали при обработке показателей ДАД, систолического АД (САД) и ЧСС. Сравнительная оценка изменений различных параметров в обеих группах проводилась с использованием метода Шеффе. Для определения тенденции изменения ДАД в обеих группах использовали метод Данна-Шидака. Число больных, положительно ответивших на лечение, и отдельно – достигших нормального уровня АД, а также частоту возникновения побочных эффектов в обеих группах сравнивали с помощью показателя χ^2 .

Результаты

Не выявлено существенных различий в возрасте, половом составе, весе и росте больных обеих групп в начале исследования (табл. 2). Как показано на рис. 1, снижение ДАД при лечении лерканидипином в дозе 10 мг один раз в день в кон-

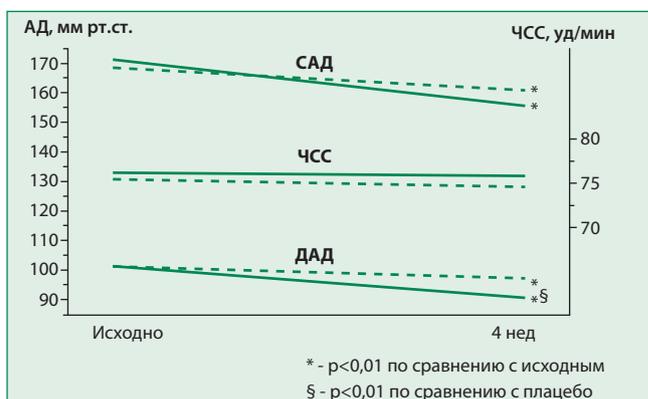


Рис. 1. Изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение 4-недельного лечения плацебо (----) или лерканидипином (—) в дозе 10 мг один раз в день. САД, ДАД – систолическое и диастолическое АД

це 4-недельного периода (-10,3 мм) было значительно больше, чем в группе плацебо (-6,1 мм; $p < 0,01$).

Эффект лерканидипина сохранялся в течение 24 ч. Это подтверждалось высоким соотношением конечного и пикового (trough/peak) эффектов (0,77) (рис. 2). Лерканидипин также сильнее, чем плацебо, снижал САД (-15 мм рт.ст. и -7,1 мм рт.ст., соответственно; $p < 0,01$), хотя эти различия не достигали уровня статистической значимости (см. рис. 1). Изменения АД в обеих группах не сопровождалось изменением ЧСС, ни через 24 ч после приёма препарата, ни на пике его действия.

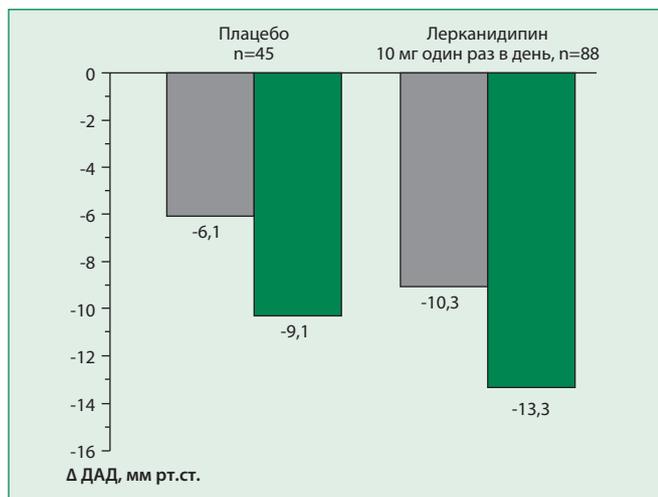


Рис. 2. Снижение конечного (■, 24±2 ч после приёма препарата) и пикового (■, 4-5 ч после приёма препарата) диастолического АД (ДАД) после 4 нед лечения лерканидипином и плацебо

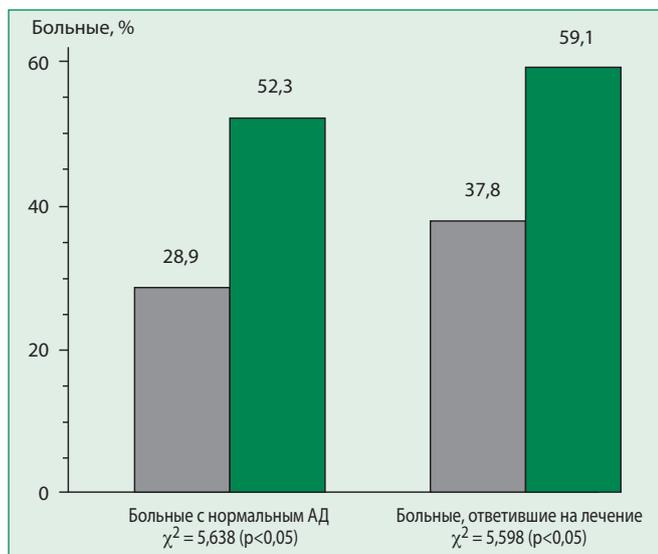


Рис. 3. Процент больных с нормализованным уровнем АД (ДАД ≤ 90 мм рт.ст.) и процент больных, положительно ответивших на лечение (снижение ДАД, по меньшей мере, на 10 мм рт.ст.) в конце первых 4-х нед лечения. ■ – плацебо (45 больных); ■ – лерканидипин 10 мг один раз в день (88 больных)

После первого периода лечения (рис. 3) процент больных, положительно ответивших на лечение, и процент больных, достигших нормальных показателей АД, на фоне приёма лерканидипина в дозе 10 мг (59,1 % и 52,3 %, соответственно) был значительно больше ($p < 0,05$), чем при приеме плацебо (37,8 % и 28,9 %, соответственно). У 69,4% больных, у которых на начальном этапе лечения (при приёме низких доз лерканидипина) не наблюдалось достаточного снижения АД, отмечен положительный эффект большей дозы препарата (20 мг один раз в день), и только 11 пациентам в дальнейшем потребовалось увеличение дозы лерканидипина до 30 мг.

Таким образом, у большинства больных удалось достичь стабильного снижения АД при назначении лерканидипина в дозе 10-20 мг один раз в день без существенного изменения ЧСС в течение всего периода наблюдения. При этом не выявлено каких-либо изменений лабораторных показателей и изменений ЭКГ. Процент больных, у которых зафиксированы побочные эффекты, был одинаковым при приёме плацебо (8,3%), лерканидипина в дозе 10 мг (11,2%) и лерканидипина в дозе 20 мг (9,3%). Как показано в табл. 3, наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, приливы и периферические отёки лодыжек лёгкой и средней степени. За период исследования умерли двое больных в группе лерканидипина (10 мг). У одного из них был рак желудка, у другого через 6 дней после прекращения приёма препарата развился инсульт. Таким образом, случаи смерти не были связаны с приёмом лерканидипина.

Досрочно выбыли из исследования 17 больных: четверо из группы плацебо, одиннадцать получавших лерканидипин в дозе 10 мг и двое получавших лерканидипин в дозе 20 мг. Как правило, препарат отменялся с согласия пациента за исключением двух случаев в группе плацебо (в связи с недостаточным снижением АД), четырёх случаев в группе, получавшей лерканидипин в дозе 10 мг (в одном случае – головная боль, в другом – дискомфорт в эпигастральной области и головная боль, в третьем – лихорадка и гипотензия, в

Таблица 3. Побочные эффекты (ПЭ) у больных каждой группы в течение 16 нед лечения

	Плацебо (n=48)	Лерканидипин		
		10 мг один раз в день (n=116)	20 мг один раз в день (n=43)	30 мг один раз в день (n=11)
Больные с ПЭ (%)	8,3	11,2	9,3	27,3
Побочные эффекты, n				
Головная боль	-	4	3	2
Приливы	1	4	-	1
Головокружение	1	1	-	-
Слабость	-	1	-	-
Отёки лодыжек	1	2	1	1
Другие	3	7	1	-

четвёртом — недостаточное снижение АД), и в двух случаях в группе, получавшей лерканидипин в дозе 20 мг (один — отёк лодыжек и один — недостаточное снижение АД и головная боль).

Обсуждение

Лерканидипин в дозе 10 мг один раз/сут значительно снижал ДАД у большинства больных с АГ. Увеличение дозы до 20 мг/сут нормализовало АД почти у всех больных, лишь небольшому количеству из них потребовалась более высокая доза препарата. Лерканидипин также достоверно снижал САД, но степень его снижения статистически недостоверно отличалась от таковой в группе плацебо. По-видимому, главная роль в положительном эффекте лерканидипина принадлежит именно снижению ДАД.

Соотношение конечного (измеренного через 24 ± 2 ч после приема препарата) и пикового (через 4–5 ч после приема препарата) эффектов по ДАД было 0,77. Это один из самых высоких показателей для АК [14], свидетельствующий о сбалансированном продолжительном эффекте препарата [15], что является большим преимуществом, особенно при лечении пожилых больных. У пожилых пациентов даже с легкой и умеренной АГ часто имеют место сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца с сердечной недостаточностью, поражения периферических сосудов, почечная недостаточность, метаболические нарушения), которые могут ограничивать использование лекарственных препаратов [16, 17], способных повреждать функцию сердца или почек, нарушать липидный или углеводный обмен, усугублять сопутствующие заболевания или способствовать прогрессированию атеросклероза. Как и другие новые АК [18], лерка-

нидипин продемонстрировал высокую сосудистую селективность при отсутствии негативного инотропного эффекта [13]. Большинство подобных препаратов благоприятно действуют на клеточные механизмы формирования атеросклероза [19], а также улучшают функцию почек [20–22]. Более того, лерканидипин интенсивно метаболизируется в печени и поэтому не накапливается даже при почечной недостаточности.

Пожилые пациенты часто имеют сопутствующие заболевания, требующие назначения дополнительных лекарственных средств. Использование препаратов, подобных лерканидипину, с их постепенным и продолжительным антигипертензивным эффектом может улучшить результаты лечения больных, повышая комплаентность. При этом уменьшается риск значительного снижения АД, что само по себе опасно при нарушенной ауторегуляции сердечно-сосудистой системы и сниженной перфузии миокарда [23, 24].

Заключение

Данное исследование показало, что лерканидипин, назначаемый один раз в день, значительно снижает АД у пожилых пациентов с легкой и умеренной гипертонией. Этот эффект продолжается 24 ч и не сопровождается развитием рефлекторной тахикардии даже на пике действия препарата. Лекарство хорошо переносится, частота возникновения побочных эффектов не отличалась от таковой в группе плацебо. При увеличении дозы препарата частота побочных эффектов не увеличивалась. Фармакологические свойства и особенности фармакодинамики делают лерканидипин предпочтительным лечебным препаратом для пожилых больных АГ.

Литература

- Langer R.D., Ganiats T.G., Barret Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ* 1989;295: 1356-7.
- Kannel W.B., Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the Framingham study. *Bull NY Acad Med* 1978;54:573-91.
- Fry J. Natural history of hypertension. A case for selective non-treatment. *Lancet* 1974;2:430-3.
- "Hypertension and Detection Follow up Program Cooperative Group. Five year findings of the hypertension detection follow up program. III: Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA* 1982;247:633-8.
- Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293: 1145-51.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., Schersten B., Ekborn T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
- Collins R., Peto R., Macmahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
- Lichtlen P.R., Hugenholz P.G., Rafflenbeul W., Hecker H., Jost S., Deckers J.W. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 1990;335:1109-13.
- Waters D., Lesperance J., Francetich M. et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-53.
- Waltier D.C., Zywolowski M.G., Gross G.J., Brooks H.L. Comparative actions of dihydropyridine slow channel calcium blocking agents in conscious dogs: systemic and coronary hemodynamics with and without combined beta adrenergic blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:367-75.
- Reid J.L., Meredith P.A., Donnelly R., Elliott H.L. Pharmacokinetics of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(suppl 7):S22-6.
- Meredith P.A., Reid L. Differences between calcium antagonists: duration of action and trough to peak ratio. *J Hypertens* 1993; 11(suppl 1):S21-6.
- Lipicky R.S. Trough/peak ratio: the rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens* 1994; 12(suppl 8):S17-9.
- Kannel W.B. Implications of Framingham study data for treatment of hypertension: Impact of other risk factors. In: Laragh J.H., Buhler F.R., Seldin D.W. eds. *Frontiers of hypertension research*. New York: Springer-Verlag, 1981:167-78.
- Lindeman R.D., Tobin J.D., Shock N.W. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26:861-8.
- Borchard U. Calcium antagonists in comparison: view of the pharmacologist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(suppl 2): S85-91.
- Schmitz G., Hankowitz J., Kovacs E.M. Cellular processes in atherogenesis: potential targets of Ca²⁺ channel blockers. *Atherosclerosis* 1999; 88: 109-32.
- Epstein M. Calcium antagonists and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(suppl 2):S 18-24.
- Reams G.P., Lau A., Hamory A., Bauer J.H. Effect of nifedipine on renal function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1988;2:452-6.
- Naylor W.G. *Evolution of calcium antagonists: the new generation*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1993.
- Ferrari A.U., Grassi G., Mancia G. Alterations in reflex control of the circulation associated with ageing. In: Amery A, Staessen J, eds. *Handbook of hypertension*. Vol. 12. Hypertension in the elderly. Amsterdam: Elsevier, 1989:39-50.
- Weinberger M. Hypertension in the elderly. *Hosp Pract [Off Ed]* 1992;27:67-80.

НОВОСТИ ПОСЛЕДНЕГО КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГИИ (НОВЫЙ ОРЛЕАН, 2–5 АПРЕЛЯ 2011 Г.)

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹, Л.Ю. Дроздова¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

2-5 Апреля 2011 г. в Новом Орлеане (США) состоялся ежегодный конгресс Американской Коллегии Кардиологов. Прошедший конгресс был на редкость богат на результаты новых рандомизированных контролируемых исследований лекарственных препаратов. Тем не менее, представленные исследования заслуживают внимания.

В исследовании OSCAR (OlmeSartan and Calcium Antagonists Randomized study) [1], которое проводилось в Японии, сравнивали эффективность монотерапии высокими дозами антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) и комбинацией обычных доз АРА с антагонистами кальция. Для этого у 1 217 пожилых больных (65-84 лет) с артериальной гипертензией (АГ) и высоким риском осложнений (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушенная функция почек, сахарный диабет) назначали либо АРА олмесартан в суточной дозе 40 мг, либо комбинацию олмесартана с азелнидипином или амлодипином. Срок наблюдения в этом исследовании составил в среднем 3 года. Первичной конечной точкой была смерть от любых причин или любое сердечно-сосудистое осложнение. АД несколько больше (и статистически значимо) снизилось в группе комбинированной терапии олмесартаном и амлодипином. Однако вероятность достижения первичной конечной точки достоверно не отличалась в двух группах больных, более того, отмечена тенденция к худшему результату у больных, получавших высокую дозу АРА (коэффициент риска=1,31; $p=0,1717$). Лишь в подгруппе больных с наличием сердечно-сосудистых заболеваний эффект ком-

бинированной терапии был более выражен и статистически значим (по сравнению с монотерапией АРА), а у больных с сахарным диабетом, напротив, наблюдалась тенденция (статистически незначимая) к более выраженному эффекту монотерапии АРА.

Нельзя не отметить, что результаты исследования OSCAR входят в определенные противоречия с существующими клиническими рекомендациями по лечению АГ. Необходимо подчеркнуть, однако, что включенная в него популяция больных может существенно отличаться по реакции на лекарственные препараты от лиц европейской расы.

Те же самые группы препаратов изучались и в исследовании NAGOYA HEART STUDY [2]. Его целью было сравнение влияния валсартана (80-160 мг) и амлодипина (5-10 мг) на заболеваемость и смертность у 1 150 больных с АГ и сахарным диабетом 2-го типа или нарушенной толерантностью к глюкозе. Первичная конечная точка этого исследования заключалась в развитии любого сердечно-сосудистого события. Вторичной конечной точкой была общая смертность больных. Исследователи стремились достичь целевых цифр АД (<130/80 мм рт.ст.), для чего к основным изучаемым препаратам при необходимости впоследствии добавляли антигипертензивные препараты других групп. Степень снижения АД оказалась одинаковой в обеих группах. Частота достижения первичной конечной точки была одинаковой в обеих группах (9,4% в группе валсартана и 9,5% в группе амлодипина). Анализ отдельных составляющих первичной конечной точки показал, что лишь в риске развития застойной сердечной недостаточности валсартан имел преимущества перед амлодипином (частота ее появления составила 0,5% и 2,6% при применении валсартана и амлодипина, соответственно). Частота нежелательных явлений (как это ни покажется странным) не различалась (106 в группе валсартана и 112 в группе амлодипина). Частота новых случаев рака (регистрация которых на фоне терапии АРА в настоящее время представляется особенно важной) была одинаковой в обеих группах (22 случая в груп-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Дроздова Любовь Юрьевна — м.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

пе валсартана и 23 случая в группе амлодипина). Авторы исследования назвали и его ограничения: более низкую, чем ожидалось, частоту сердечно-сосудистых событий в обеих группах больных. Кроме того, в исследование было включено меньшее число больных, чем предполагалось изначально. Результаты этого исследования в принципе не являются неожиданными, хотя авторы не скрывали, что надеялись на лучший эффект валсартана исходя из результатов проведенного ранее исследования KYOTO HEART STUDY [3].

Исследование EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher in rEducing Late Loss After stENTing) [4] в определенном смысле подтвердило высказанное еще в 2009 г. предположение экспертов о том, что некоторым пациентам после установки коронарных стентов с лекарственным покрытием можно ограничить срок приема клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) всего 6-ю мес. В этом относительно небольшом исследовании после установки стентов с лекарственным покрытием после рандомизации 721 пациент получал ДАТ в течение года, а 722 пациента — только в течение первых 6 мес. Первичная конечная точка не была жесткой (такой как, например, общая смертность, инфаркт миокарда, тромбоз в области стента и т.д.), за первичную конечную точку в исследовании EXCELLENT были выбраны изменения в коронарной артерии через год после проведенной процедуры. Результаты исследования показали, что через год наблюдения различий между обеими группами пациентов по данному показателю не было (4,4% против 4,7%), однако в подгруппе пациентов с сахарным диабетом, получавших ДАТ в течение 6 мес, конечные показатели были в три раза хуже, чем у пациентов, лечившихся ДАТ в течение года. Среди пациентов с установленным Cypher Select стентом также была отмечена негативная тенденция в подгруппе получавших ДАТ в течение 6 мес. Результаты EXCELLENT, возможно, будут востребованы при принятии решения о двойной антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском кровотечений или у пациентов, которым предстоит оперативное вмешательство.

Для принятия окончательного решения относительно длительности ДАТ после установки стента с лекарственным покрытием требуются более мощные с точки зрения статистики (15 000-20 000 пациентов) исследования с изучением влияния различных вариантов терапии на жесткие конечные точки. Такое исследование DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) [5] уже начато и в него включены около 2/3 запланированного количества пациентов, изучаемая продолжительность наблюдения в этом исследовании составит 12 против 30 мес. Остается только дождаться результатов этого большого проекта.

В исследовании MAGELLAN (Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medically Ill

Patients Comparing Rivaroxaban With Enoxaparin) [6] сравнивали эффективность ривароксабана и эноксапарина в предупреждении венозной тромбоземболии у больных, госпитализированных в связи с различными тяжелыми соматическими заболеваниями (онкологическими, неврологическими, кардиологическими), сопровождающимися значительными ограничениями физической активности. Всего в исследование был включен 8 101 больной, которым назначали либо ривароксабан (внутри в течение 35 дней), либо подкожно эноксапарин течение 10 дней. Первичной конечной точкой эффективности было развитие тромбоза глубоких вен, тромбоземболия легочной артерии или смерть, связанная с венозной тромбоземболией. Конечной точкой безопасности было развитие клинически значимого кровотечения. Анализ показал, что через 10 дней эффективность ривароксабана не уступала эффективности эноксапарина; через 35 дней частота достижения первичной конечной точки в группе эноксапарина была достоверно ниже, чем в группе ривароксабана. Частота кровотечений была достоверно больше в группе ривароксабана, чем в группе эноксапарина. Авторы сделали вывод о том, что необходим дополнительный анализ для выявления групп больных, которые могут получить наибольшую выгоду от применения ривароксабана.

На протяжении всего конгресса неоднократно обсуждались многие актуальные для практического врача проблемы. N. Kaplan, называя основные принципы лечения АГ у пожилых, призывал не снижать АД ниже уровня, достигнутого в рандомизированных контролируемых исследованиях (к чему иногда призывают клинические рекомендации). Основными препаратами, с его точки зрения, должны быть диуретики, в частности хлорталидон, комбинируемый, в первую очередь, с амлодипином. Им были предложены также конкретные методы профилактики ортостатической гипотонии, часто наблюдаемой у пожилых на фоне терапии антигипертензивными препаратами: подъем головного конца кровати на 15°, ношение обтягивающей эластичной одежды, длительные аэробные нагрузки и пр. Как всегда эмоциональный, F. Messerli в очередной раз подверг критике до сих пор широко используемые в США для лечения АГ диуретики и бета-блокаторы. По его мнению, в США эти препараты получают не менее 40 млн больных, что приводит к появлению около 250 тыс новых случаев сахарного диабета ежегодно.

Сразу на нескольких симпозиумах затрагивались проблемы лечения антиагрегантами больных ИБС, особенно перенесших острый коронарный синдром и/или различные инвазивные вмешательства. Интенсивно обсуждался вопрос, насколько новые препараты этого класса (в первую очередь прасугрел и тикагрелор) реально превосходят ставший стандартным за

последние годы клопидогрел. Большинство склонялось к мнению, что на сегодняшний день есть все основания считать тикагрелор наиболее эффективным и безопасным антиагрегантом. Высказывались прямо противоположные суждения и по поводу того, насколько оправданным является применение высоких доз клопидогрела для предотвращения резистентности к нему. Весьма актуален и вопрос выявления больных, резистентных к действию клопидогрела. Использование для этой цели генотипирования, по мнению большинства докладчиков, на сегодняшний день не может напрямую использоваться в практической медицине, хотя сам принцип генотипирования, безусловно, заслуживает дальнейшего изучения.

Представляет интерес и высказанное одним из докладчиков мнение, что следует обсудить вопрос о замене в клинической практике аспирина на клопидогрел в тех случаях, когда сейчас принято назначать только аспирин. До настоящего времени небольшие, но статистически значимые преимущества клопидогрела в эффективности и безопасности по сравнению с аспирином (исследование CAPRIE [7]) не принимались в расчет из-за высокой стоимости оригинального клопидогрела. Теперь, с появлением дешевых дженериков клопидогрела, широкое его назначение станет намного более доступным и, возможно, эти небольшие различия между аспирином и клопидогрелом трансформируются в достаточно значимые цифры предотвращенных тромботических осложнений в масштабах всей популяции больных.

Важно, что в нескольких докладах была подчеркнута необходимость создания для практического врача простых и доступных алгоритмов оценки риска осложнений в конкретных клинических ситуациях. Так, недавно была предложена новая классификация тяжести кровотечений

(BARC), а также шкала оценки риска кровотечений после острого коронарного синдрома и инвазивных вмешательств. Большой интерес представляет также доложенный на конгрессе новый алгоритм оценки прогноза жизни больных со стабильно протекающей ИБС, основанный на дополнительном анализе результатов исследования COURAGE [8].

Следует отметить исследование PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve) [9], в котором не изучались лекарственные препараты, но результаты которого очень важны для практического врача при решении вопроса о тактике лечения. В исследование были включены 699 пациентов из 26 центров с критическим стенозом аортального клапана и высоким операционным риском. Пациенты были рандомизированы в группу либо транскатетерной замены клапана — (бедренный доступ [n=244] или трансапикальный доступ [n=104]), либо открытого оперативного вмешательства (n=351). 42 пациента не прошли манипуляции, согласно условиям рандомизации. Результаты исследования показали, что у пациентов, относящихся к категории высокого риска при проведении оперативного вмешательства, транскатетерная замена аортального клапана не уступает обычной операции замены аортального клапана по уровню смертности в течение года. Случаи инсульта и сердечно-сосудистых осложнений были более частыми при транскатетерной замене аортального клапана; кровотечения и новые случаи мерцательной аритмии — при классическом вмешательстве.

В заключение хочется еще раз отметить крайнюю практическую важность доложенных результатов клинических исследований.

Литература

- Ogawa H., Kim-Mitsuyama S., Jinnouchi T. et al. Rationale, design and patient baseline characteristics of Olmesartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients (ClinicalTrials.gov no. NCT00134160). *Hypertens Res* 2009;32(7):575-80.
- Matsushita K., Muramatsu T., Kondo T. et al; NAGOYA HEART Study Group. Rationale and design of the NAGOYA HEART Study: comparison between valsartan and amlodipine regarding morbidity and mortality in patients with hypertension and glucose intolerance. *J Cardiol* 2010;56(1):111-7.
- Strauss M.H., Hall A.S. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2010;31(2):261-2.
- Park K.W., Yoon J.H., Kim J.S. et al. Efficacy of Xience/promus versus Cypher in rEducing Late Loss after stENTing (EXCELLENT) trial: study design and rationale of a Korean multicenter prospective randomized trial. *Am Heart J*. 2009 May;157(5):811-817.
- Trial watch. DAPT study. *Harv Heart Lett* 2010;20(5):7.
- Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R. et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2011 Feb 27 [Epub ahead of print].
- Durand-Zaleski I., Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: the CAPRIE study. *Pharmacoeconomics* 2004;22 Suppl 4:19-27.
- Maron D.J., Boden W.E., Weintraub W.S. et al. Is Optimal Medical Therapy as Used in the COURAGE Trial Feasible for Widespread Use? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13(1):16-25.
- George J.C., Varghese V., Dangas G., Popma J.J. Transcatheter aortic valve implantation: lessons from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(1):132-3.

Поступила 21.04.2011
Принята в печать 26.04.2011

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА А.П. ГОЛИКОВА

Алексей Петрович Голиков — выдающийся ученый-клиницист, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, РАЕН, профессор — родился 17 июля 1921 года в городе Батайске Ростовской области.



В 1940 году поступил в Военно-морскую медицинскую академию в Ленинграде. Будучи курсантом академии, активно участвовал в работе научного кружка при кафедре факультетской терапии. Руководителем кафедры был один из основоположников отечественной кардиологии профессор А.Л. Мясников. Именно его Алексей Петрович считает своим наставником, определившим его дальнейший путь в медицине.

Учеба в Академии пришлось на суровые годы войны, тяжелые испытания Ленинградской блокады. Занятия регулярно прерывались участием курсантов в военных действиях.

После окончания ВММА А.П. Голиков работает терапевтом в базовом лазарете Северного флота на Новой Земле, где наряду с лечебной практикой занимается научными исследованиями по изучению артериального давления у коренных жителей и военнослужащих, прибывших из других регионов России. Исследования в области артериальной гипертонии А.П. Голиков продолжил в ВММА, где с 1949 г. работал на кафедре факультетской терапии, возглавляемой профессором З.М. Волынским. Алексей Петрович обобщает их результаты в кандидатской диссертации, а затем на протяжении ряда лет глубоко изучает проблему артериальной гипертонии, выполняет новаторские масштабные работы в г. Ленинграде по разработке методов ее ранней диагностики, лечения и профилактики.

Клинико-экспериментальные исследования по проблеме атеросклероза, в том числе приоритетные работы с использованием 4С14 холестерина, легли в основу докторской диссертации, которую А.П. Голиков защитил в 1968 году. За 20 лет службы на кафедрах факультетской и госпитальной терапии А.П. Голиков прошел путь от ассистента до профессора.

С 1970 г. профессор А.П. Голиков работал руководителем клиники неотложной терапии Четвертого главного управления при МЗ СССР в г. Москве. В 1971 году он избирается руководителем отдела острых терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Основным направлением дальнейшей научной деятельности А.П. Голикова с этого периода и до настоящего времени становятся неотложные состояния в кардиологии. Его работы по проблеме острого инфаркта миокарда посвящены вопросам обезболивания, общим закономерностям стресса, нейрогуморальным, гемодинамическим и метаболическим нарушениям в разные периоды развития заболевания. А.П. Голиков первым начал изучать нарушения функций дыхания в неотложной кардиологии и разрабатывать методы их коррекции.

Монографии А.П. Голикова «Обезболивание при инфаркте миокарда», «Дыхательная недостаточность в неотложной кардиологии» были удостоены премии им. А.Л. Мясникова Президиума РАМН.

Благодаря исследованиям А.П. Голикова и его сотрудников разработаны методы прогнозирования и диагностики осложнений острого периода инфаркта миокарда, диагностика истинных и ложных аневризм сердца, внутрисердечных тромбов, разрывов сердца при инфаркте миокарда с помощью метода эхокардиографии. В клинике неотложной кардиологии НИИСП им. Н.В. Склифосовского под руководством профессора А.П. Голикова накоплен огромный опыт проведения тромболитической терапии, коронароангиографии с ангиопластикой и стентированием в первые часы инфаркта миокарда, изучен реперфузионный синдром и разработаны методы его профилактики. А.П. Голиков по-

стоянно уделяет большое внимание исследованиям по оценке эффективности различных лекарственных препаратов в неотложной кардиологии.

Особое место в научной работе профессора А.П.Голикова на протяжении многих лет занимают исследования по проблеме гипертонического криза, им была разработана классификация, изучены клинические особенности и методы дифференцированного лечения на догоспитальном и госпитальном этапах медицинской помощи.

С 1986 г. профессор А.П. Голиков становится Председателем, а с 1994 г. — Президентом Российского научно-медицинского общества терапевтов, развивает традиции отечественной терапевтической школы, продолжает дело своих учителей и предшественников, последовательно возглавлявших РНМОТ с момента его образования (А.Л. Мясников 1956-65 гг., Е.М. Тареев 1965-86 гг.). Одним из важных результатов работы А.П.Голикова на этом посту является принятие РНМОТ в 1994 г. в ряды полноправных членов Международного общества интернистов (ISIM).

Признанием заслуг Алексея Петровича стало избрание его в 1984 г. членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1991 г. — действительным членом АМН СССР.

Научная и общественная работа Алексея Петровича Голикова получила заслуженное международное признание: он избран почетным членом Американского общества интернистов, Кембриджским международным научным центром занесен в книгу выдающихся ученых

мира и награжден почетной медалью «Человек года 1995-1996 гг.».

А.П. Голиков уделяет большое внимание подготовке научных кадров. Под его руководством выполнены 61 кандидатская и 14 докторских диссертаций. Он автор 12 изобретений, 15 рационализаторских предложений, шести монографий, более 700 научных работ.

За заслуги в подготовке научных кадров и выдающиеся достижения в медицинской науке А.П. Голиков удостоен правительственных наград, Государственной премии и премии мэрии г. Москвы. За участие в Великой Отечественной войне награжден двумя орденами Отечественной войны II степени и орденом Красной Звезды, медалью «За оборону Ленинграда».

Он является членом редколлегий ряда медицинских журналов, в том числе «Терапевтический архив», «Кардиология», «Физиология человека», «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Свой юбилей А.П. Голиков встречает, окруженный уважением учеников и многих поколений врачей, научной и медицинской общественности.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет Алексея Петровича с юбилеем, выражает глубокое уважение и восхищение его многолетней плодотворной деятельностью на благо отечественного здравоохранения и медицинской науки, желает крепкого здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ КАРДИОЛОГИИ «ПУРПУРНОЕ СЕРДЦЕ»

Пресс-релиз 19.05.2011



пурпурное
сердце

19 мая в Москве в Государственном музее А.С. Пушкина состоялась III торжественная церемония награждения победителей III конкурса национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце», статус которой в 2011 году значительно повысился. Перед началом церемонии была зачитана приветственная телеграмма, направленная в адрес участников мероприятия Президентом России Дмитрием Медведевым. Президент страны выразил уверенность, что профессиональное мастерство лауреатов Премии, их стремление добиваться качественно новых результатов будут служить примером для коллег.

Также Дмитрий Медведев в своей телеграмме отметил, что «в последние годы государство уделяет много внимания внедрению передовых методик профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в рамках национального проекта «Здоровье» и целого ряда региональных программ. Ведется оснащение поликлиник и больниц современным оборудованием, повышаются качество и доступность высокотехнологической медицинской помощи. Одними из важнейших задач являются подготовка кадров для лечебных и научных учреждений страны, поддержка молодых



Выступает председатель экспертного совета Премии академик РАМН Р.Г. Оганов

врачей и ученых – авторов перспективных научных исследований и разработок».

Организаторы национальной Премии «Пурпурное сердце», придерживаясь курса государства в области здравоохранения, постоянно вносят вклад в развитие идеи поощрения профессионалов в сфере лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В этом году, к примеру, было введено новое направление – кардиохирургия, где были отмечены заслуги врачей данной специализации. Результатом этого стало повышение интереса к конкурсу со стороны сообщества кардиологов. Об этом в первую очередь говорит увеличение числа участников: в 2011 в конкурсе участвовали 63 заявки, что в два раза больше, чем в прошлом году.

Также постоянно пополняется состав Экспертного совета: в этот раз в него вошли 52 ведущих российских кардиолога и кардиохирурга. Без их передового опыта и профессионализма невозможно было оценить работу номинантов и определить победителей. Лишь четырнадцати участникам конкурса строгое жюри поставило максимальные оценки. Традиционно лауреаты получили именные дипломы и экс-



Председатель Попечительского совета Премии г-н Кантор Чаба вручает победителю в номинации «Будущее клинической кардиологии» директору Областного сосудистого центра ростовской областной клинической больницы Хрипуну А.В. сертификат на участие в конгрессе Европейского общества кардиологов в Париже в августе 2011 г.

ключившие именные наручные часы, ставшие символом Премии, являющиеся олицетворением фразы «Сердце бьется как часы».

Кроме того, лауреатам были вручены специальные призы от партнеров и спонсоров. Уделяя особое внимание молодым специалистам, Генеральный спонсор Премии ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» вручил лауреату в подноминации «Будущее клинической кардиологии» сертификат на участие в Европейском конгрессе кардиологов, который пройдет в Париже в августе 2011 года. Победителю в подноминации «Будущее сердечно-сосудистой хирургии» спонсор Премии компания MEDTRONIC подарила сертификат на приобретение хирургических инструментов.

Рафаэль Гегамович Оганов, Президент ВНОК и председатель Экспертного совета Премии, отметил: «Мне приятно констатировать, что год от года Премия развивается и становится по-настоящему значимым событием в российской кардиологии. С каждым годом все труднее становится определить лауреатов. Все работы выполнены на высоком уровне и заслуживают наивысших оценок. Но правила конкурса непоколебимы, поэтому победитель в каждой подноминации может быть только один. И я надеюсь, что остальные конкурсанты не пожалеют потраченного времени, а, наоборот, будут стремиться к победе в 2012 году. Тем более что мы планируем расширить конкурс и ввести новые номинации».

В этом году лауреатами Премии стали 14 специалистов в области кардиологии:

В номинации «Лучший кардиологический проект» три лауреата:

В подноминации «Образовательный проект 2011 года» победил проект «Образовательная программа: цикл повышения квалификации «Клиническая кардиология с углубленным изучением и освоением методов функциональной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы», город Санкт-Петербург.

В подноминации «Научный проект 2011 года» победил проект «Российские регистры острых коронарных синдромов (Рекорд и Рекорд-2)» московской Лаборатории клинической кардиологии Научно-исследовательского института «Физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

В подноминации «Социальный проект 2011 года» победил проект «Женское сердце», секции «Метаболический синдром» Всероссийского Научного Общества Кардиологов, город Москва.

В номинации «Лучшее медицинское учреждение года» два лауреата:

В подноминации «Лечебно-профилактическое учреждение 2011» — Филиал научно-исследовательского

института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр».

В подноминации «Образовательный центр 2011 года» — Научно-образовательный центр эндоваскулярной диагностики и лечения мультифокального атеросклероза города Москвы.

В номинации «Будущее кардиологии» два лауреата:

В подноминации «Будущее клинической кардиологии» — Хрипун Алексей Валерьевич, кандидат медицинских наук, докторант кафедры внутренних болезней №1 Ростовского Государственного медицинского университета, директор областного сосудистого центра Ростовской областной кардиологической больницы.

В подноминации «Будущее сердечно-сосудистой хирургии» — Лукашенко Вадим Игоревич, очный аспирант кафедры факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета.

В номинации «Гордость кардиологии» четыре лауреата:

В подноминации «Врач-кардиолог 2011 года» — Аронов Давид Меерович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории профилактики сочетанной патологии Федерального государственного учреждения «Государственный научный исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», город Москва.

Поздняков Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного кардиологического центра, заведующий кардиологическим отделением Муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница», город Жуковский

В подноминации «Врач-терапевт 2011 года» — Лондон Евгений Моисеевич, заведующий терапевтическим отделением №1 Консультативно-поликлинического отдела Государственного учреждения здравоохранения «Центр восстановительной медицины и реабилитации №1» Ростовской области.

В подноминации «Врач-кардиохирург 2011 года» — Белов Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель отделения хирургии аорты и ее ветвей Российского научного центра хирургии имени академика Петровского, город Москва. Победитель отметил: «Я очень рад, что в этом году организаторы ввели новое направление — кардиохирургия. Благодаря этому я смог принять участие в конкурсе, и мне выпала удача победить. Это, кстати, единственный конкурс, на который я откликнулся. На мой взгляд, Премия «Пурпурное сердце» необходима для поддержки специалистов-кардиологов, тем более что аналогов такой премии в нашей стране нет. Между тем, освещать деятельность врачей надо постоянно, иначе непрофессионалы, которые

призывают лечить сердце народными средствами, возьмут вверх над умами людей, что в свою очередь может привести к плачевным последствиям».

В номинации «Мэтр кардиологии» решением президиума Экспертного совета лауреатом был назван Люсов Виктор Алексеевич, профессор, доктор медицинских наук, российский кардиолог, академик РАЕН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки России.

В этом году была учреждена специальная премия **«Спасение года»**, в которой участвуют врачи, работающие в экстренной кардиологии. Единодушным решением председателя Экспертного совета и председателя Попечительского совета Премии «Пурпурное сердце» Рафаэля Гегамовича Оганова и Кантора Чаба были выбраны два лауреата:

За высокий профессионализм в спасении жизни человека была награждена кардиобригада Станции Скорой и Неотложной Медицинской помощи имени Пучкова департамента здравоохранения города Москвы. Состав бригады: Серов Владимир Павлович, Соколов Алексей Юрьевич, Шабаетова Елена Николаевна, Левин Илья Александрович.

За успешный опыт в лечении больных с острым коронарным синдромом награду получил Ян Габинский, директор ГБУЗ Свердловской области «Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт кардиологии», город Екатеринбург.

Кантор Чаба, председатель Попечительского совета Премии, генеральный директор российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» обратился к участникам церемонии награждения с приветственным словом: «Спасибо всем участникам конкурса. Ваш профессионализм в сфере лечения сердечно-сосудистых заболеваний вызывает самые искренние уважение и восхищение. Уверен, ваш вклад в развитие российской кардиологической отрасли поможет всем нам достичь высших целей данной Премии — остановить страшную статистику заболеваемости и смертности населения России от сердечно-сосудистых заболеваний и восстановить престиж профессии врача-кардиолога. Я поздравляю лауреатов с почетной победой, а номинантам желаю не останавливаться на достигнутом и двигаться вперед, спасая сотни человеческих жизней. Надеюсь, что в 2012 году будет еще больше участников».

Во время торжественной церемонии награждения победителей III национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» организаторы конкурса выразили огромную благодарность за вклад в развитие Премии Кантору Чаба и Рафаэлю Оганову.

Отдельная благодарность за спонсорскую поддержку Премии была объявлена Елене Викторовне Пля-

суновой — генеральному директору компании MEDTRONIC.

За информационную поддержку — Елене Ильиной, генеральному директору и главному редактору 3-го канала; а также ИД «Медиа Медика» и ООО «Русское медицинское издательство». Газетам «Медицинский вестник», «АИФ Здоровье» и «Московские аптеки». Журналам «Кардиология», «Сердечная недостаточность», «Новая аптека», «Медицинский совет» и «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»; информационному portalу MEDPORTAL.RU

О ПРЕМИИ

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» была учреждена в 2008 году как первая общественная Премия для лучших специалистов в области диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ее высших целей — снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России и восстановления престижа профессии врач-кардиолог — учредители добиваются путем проведения ежегодного конкурса среди молодых врачей, ведущих специалистов в области кардиологии, медицинских учреждений, оценивая наиболее значимые достижения, перспективные проекты, выявляя наиболее успешно работающие медицинские и образовательные учреждения. Благодаря ресурсной и организационной поддержке Попечительского совета Премии победители получают новые возможности для дальнейшего профессионального развития, реализации своих проектов и идей.

Первая Церемония награждения лауреатов Премии состоялась в апреле 2009 г. и собрала более 150 участников со всей России. Церемония награждения 2010 г. стала более масштабной за счет увеличившегося количества участников: тогда статус номинанта получили участники, набравшие максимальное количество баллов в 7 федеральных округах РФ, которые вошли в сеть региональных отделений Экспертного совета Премии. В 2011 году введено новое направление — кардиохирургия. В планах на 2011-2012 г. — дальнейшее расширение номинаций и сети региональных отделений Экспертного совета Премии.

Дополнительная информация:
PRESSTO Public Communications
Тел.: 8(495) 921-35-23
Менеджеры по работе со СМИ:
Ольга Гацкова
Тел.: 8(495) 921-35-23
Моб.: 8 (963) 961-67-35

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 11–13 ОКТЯБРЯ 2011 г. МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11–13 октября 2011 г. в г. Москве в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Конгресса:

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- 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

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5–2 месяца до начала Конгресса.

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 2011 г. – 1600 руб, с 1 июня до 1 сентября 2011 г. – 2000 руб, с 1 сентября 2011 г. – 2400 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) – 400 руб (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и публикации тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу: registrasiya@gnicpm.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 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г.

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 источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронном адрес: tesisi@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) 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. Например: ТезисыИвановИАМосква1, ТезисыИвановИАМосква2.

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо приложить 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 (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, обращайтесь к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 (916) 608-38-39, e-mail: azagrebely@gnicpm.ru

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 12 апреля 2011 г., 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.scardio.ru> после 20 июля 2011 г. Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут). Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне. Тел: (495) 621-88-82 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения

E-mail для заявки на участие в научной программе:

programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке:

vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Салют» и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739-39-53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: shklovskaya.maria@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони!

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб. 261 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь – д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российского национального конгресса кардиологов Москва, 11–13 октября 2011 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 2011 г. на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне. Тел: (495) 627-03-60 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ 14-15 СЕНТЯБРЯ 2011 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г. в г. Нальчик.

Тематика Конгресса:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- 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

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

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 источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: Jbalanova@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или CD диск) 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 указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: ТезисыИвановИАМосква1, ТезисыИвановИАМосква2)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.

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 (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Раб. тел.: (495) 627-03-60; моб. тел.: 8(926) 126-76-91, e-mail: Jbalanova@gnicpm.ru

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) – 300 руб (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

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: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

Предусмотрена организация проживания участников в гостиницах, ближайших к месту проведения Конгресса. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб. 261 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий») Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа Ответственный секретарь – д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич Тел/факс (495) 624-45-93 Тел (495) 627-03-95 E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Международный конгресс кардиологов Кавказа Нальчик, 14–15 сентября 2011 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:

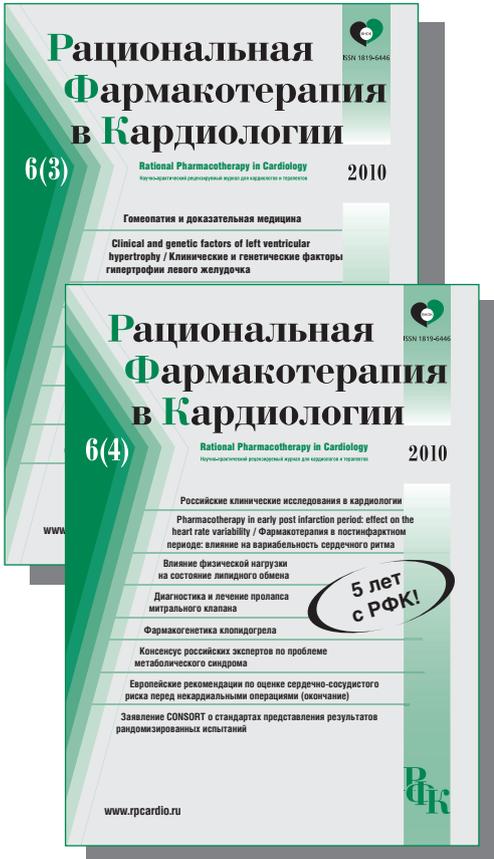
Нуждаетесь ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 августа 2011 г. на электронный адрес: Mkovrigina@gnicpm.ru

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне. Тел: (495) 627-03-60 раб. тел., e-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2011 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на второе полугодие 2011 г. (3 номера)
Для индивидуальных подписчиков	510 руб
Для предприятий и организаций	780 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

2011

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир _____

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир _____

Плательщик (подпись) _____



ПОДПИСКА НА 2011 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2011 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 (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru.

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

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)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Индивидуальный»

Анкета читателя

Фамилия.....
Имя.....
Отчество.....
Почтовый индекс.....
Адрес доставки (подробно).....
.....
.....
.....



Контактный телефон с кодом города.....
Вид подписки: Индивидуальный Для предприятий и организаций

Кордафлекс® РД 40мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Качество швейцарских часов



Новое
для приема **Раз в День**

Для постоянного лечения



Оптимальный выбор при лечении АГ у пожилых больных



Кордафлекс® 20мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Кордафлекс РД*

Рег. № ЛС-001219

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина с контролируемым высвобождением 40 мг по 10 и 30 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 1 раз в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия, Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Кордафлекс® 20 мг

Рег. № П №012475/02

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина пролонгированного действия 20 мг по 30 и 60 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 2 раза в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия, Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

- **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нифедипину или любому другому компоненту препарата. Выраженная артериальная гипотензия с риском коллапса при сердечно-сосудистом шоке с дыхательными проявлениями, Нестабильная стенокардия, Инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью.
- **Побочное действие.** Гиперемия кожных покровов, артериальная гипотензия, периферические отеки, тахикардия.
- **Предупреждения.** У больных пожилого возраста начальную дозу следует снизить в 2 раза. Возможно лечение Кордафлексом РД и 20 мг беременными женщинами. Следует избегать назначения Кордафлекса в период лактации.

Дополнительная информация:

ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru



А

кридило

®

Л

карведилол

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КАЖДОМУ СЕРДЦУ



- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Хроническая сердечная недостаточность с сочетанным сахарным диабетом 2 типа

 акрихин