



ISSN 1819-6446 (Print)  
ISSN 2225-3653 (Online)

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

7(6)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2011

**Антигипертензивная терапия у женщин и мужчин:  
лозартан против эналаприла / Antihypertensive  
therapy in men and women: losartan versus enalapril**

**Противовоспалительное действие клопидогрела  
при атеросклерозе**

**Кальциноз кольца митрального клапана  
у пожилых больных**

**Роль «Школы здоровья» в борьбе с факторами риска ИБС**

**Качество фармакотерапии артериальной гипертонии  
в первичном звене здравоохранения**

**Эмболия коронарных артерий фрагментированными  
тромбами**

**Дабигатран при фибрилляции предсердий:  
эффективность и безопасность**

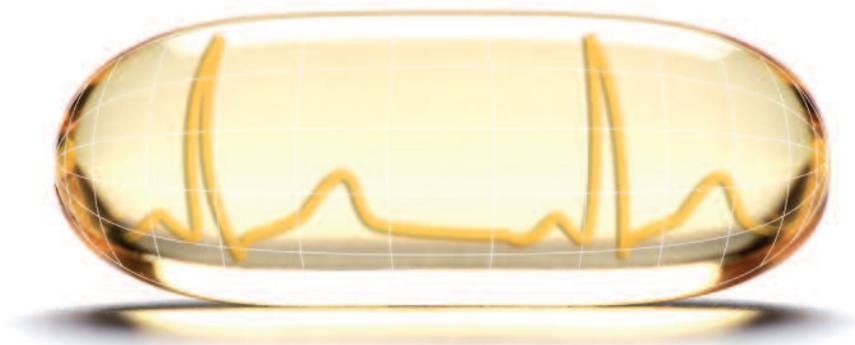
**Новый антиаритмический препарат для лечения  
фибрилляции предсердий**

Представлен в Российском индексе научного цитирования,  
Index Copernicus и Ulrich's Periodicals Directory

[www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

Р  
Ф  
К

# Аритмии – основная причина смерти при ИБС!<sup>1</sup>



**ОМАКОР**   
90% Омега-3 ПНЖК    специальная форма этиловых эфиров

Снижает на **45%** смертность от  
аритмии!<sup>2, 3</sup>

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий<sup>4</sup>
- ✓ Снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при ХСН и после ИМ<sup>2-3</sup>
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо<sup>2-3</sup>

**Фармакокинетика:** ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипиды клеточных мембран

**Способ применения:** по 1 капсуле (1000 мг) ежедневно вместе с приемом пищи

**Длительность лечения:** устанавливается лечащим врачом



1. Bayes-de-Luna A et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2): 335-343  
2. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.  
3. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903  
4. Den Ruijter HM et al. Circulation 2008; 117:536-44

# 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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2011; v.7, N 6

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

Представлен в Российском индексе научного цитирования, Index Copernicus и Ulrich's Periodicals Directory

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com) и на сайте Научной Электронной Библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Адрес редакции:

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

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

Editorial address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990

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

URL: [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru), [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

Корректор Proofreader

Вознесенская О.А. Voznesenskaya O.A.

Перевод Translation

Казакочева 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.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (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)

Задюнченко 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)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джулипов 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)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (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. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusupov 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 [www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com) (раздел «Для авторов»)

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Различная эффективность антигипертензивной терапии у женщин и мужчин: лозартан против эналаприла**

Е.И. Тарловская, Д.А. Суворова, А.А. Соболев .....670

**Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе**

Л.И. Бурячковская, А.Б. Сумароков, И.А. Учитель, У.М. Гупало .....677

**Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность**

В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, Л.И. Гусаковская, Е.А. Мельникова .....685

**Кальциноз кольца митрального клапана у пожилых больных.**

**Клинико-эхокардиографическая характеристика**  
Н.С. Чипигина, Г.М. Урвачева, Н.А. Шостак, И.В. Житарева, И.Ю. Житомирская .....690

**Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатина у больных гиперлипидемией**

В.П. Воронина, С.Н. Толпыгина, Н.П. Кутишенко, Н.А. Дмитриева, Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич .....698

**Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа**

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина, И.Е. Сапожников, Н.С. Максимчук .....703

**Эффективность коронарного стентирования и консервативной терапии у больных пожилого и старческого возраста: результаты длительного проспективного наблюдения**

Л.Р. Мирзаханова .....708

**Опыт работы «Школы здоровья» и роль врача общей практики в борьбе с факторами риска ишемической болезни сердца**

Н.М. Нуриллаева, А.Г. Гадаев .....713

**Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца**

Д.Ю. Платонов, Т.А. Костюк, А.И. Брандт, О.В. Цыганкова .....718

## АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**Качество медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения. Данные регистра артериальной гипертензии**

О.М. Посненкова, А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, В.А. Шварц, П.Я. Довгалеvский, Е.В. Ощепкова .....725

**Анализ особенностей фармакотерапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в стационарах различного типа**

Р.М. Магдеев, О.В. Решетько, Е.Ю. Рудниченко, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Т.Ю. Гроздова, Л.Н. Волкова .....733

## CONTENTS

## ORIGINAL STUDIES

**Differences in effectiveness of antihypertensive therapy in men and women: losartan versus enalapril**

E.I. Tarlovskaya, D.A. Suvorova, A.A. Sobolev .....670

**Anti-inflammatory effect of clopidogrel in atherosclerosis**

L.I. Buriachkovskaya, A.B. Sumarokov, I.A. Uchitel, E.M. Gupalo .....677

**Effect of metoprolol therapy on the arterial stiffness**

V.E. Oleynikov, I.B. Matrosova, Y.A. Tomashevskaya, L.I. Gusakovskaya, E.A. Melnikova .....685

**Mitral annular calcification in elderly patients. Clinical and echocardiographic characteristics**

N.S. Chipigina, G.M. Urvacheva, N.A. Shostak, I.V. Zhitareva, I.Yu. Zhitomirskaya .....690

**A comparative study of efficacy and tolerability of original and generic simvastatin in patients with hyperlipidemia**

V.P. Voronina, S.N. Tolpygina, N.P. Kutishenko, N.A. Dmitrieva, Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich .....698

**Comparative efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with moderate arterial hypertension accompanied by type 2 diabetes**

E.I. Tarlovskaya, Yu.A. Balandina, I.E. Sapozhnikova, N.S. Maksimchuk .....703

**Efficacy of coronary stenting and basic pharmacotherapy in elderly and senile patients: the results of long-term prospective follow-up**

L.R. Mirzakhanova .....708

**Experience of «School of health» and a role of the general practitioner in the struggle with risk factors of ischemic heart disease**

N.M. Nurillaeva, A.G. Gadaev .....713

**Determinants of preventive behavior regarding cardiovascular diseases and risk factors in patients with essential hypertension and chronic ischemic heart disease**

D.Yu. Platonov, T.A. Kostjuk, A.I. Brandt, O.V. Tsygankova .....718

## ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

**Pharmacotherapy quality in patients with arterial hypertension observed in primary care practice. Hypertension register data**

O.M. Posnenkova, A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, V.A. Shvartz, P.Ya. Dovgalevsky, E.V. Oschepkova .....725

**Pharmacotherapy analysis of acute ST-elevation myocardial infarction in hospitals of various types**

R.M. Magdeev, O.V. Reshetko, E.Y. Rudnichenko, N.V. Furman, P.V. Dolotovskaya, T.Y. Grozdova, L.N. Volkova .....733

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**

**Эмболия коронарных артерий фрагментированными тромбами из левого желудочка у пациента с постинфарктной аневризмой**

Ю.Ф. Салахова, С.В. Гарькина, Т.В. Кислукхин,  
Д.В. Дупляков, В.С. Иванов, Е.Р. Перунова, Э.И. Баженова,  
С.Е. Бурназян, С.М. Хохлунов .....739

**Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца**

Д.Н. Перуцкий, И.Б. Коваленко, С.Л. Константинов,  
Т.И. Makeeva, М.В. Филатов .....744

**Влияние метопролола сукцината на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса. Результаты несравнительного исследования**

В.Г. Трегубов, С. Г. Канорский, В.М. Покровский .....752

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

**Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным**

И.С. Явелов .....757

**Современная этиотропная диагностика и рациональная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита**

В.Г. Сейидов, Б.Г. Андриюков .....763

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**Новый антиаритмический препарат для лечения фибрилляции предсердий. Данные исследований, клинических рекомендаций, контролируемых организаций**

С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина .....770

**ЮБИЛЕИ**

**К юбилею профессора**

Владимира Семеновича Задюнченко .....775

**Моя жизнь — кардиология**

Н.В. Долгушина .....776

**ИНФОРМАЦИЯ**

**Результаты выборов действительных членов (академиков) и членов-корреспондентов на XXV (88) сессии общего собрания РАМН (7-9 декабря 2011 г.)** .....778

**Информационное письмо. Последипломное и дополнительное образование врачей** .....780

**Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов. Информационное письмо** .....781

**Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2011 г.** .....783

**Подписка на журнал** .....787

**NOTES FROM PRACTICE**

**Coronary embolism with fragmented thrombus from the left ventricle in patient with postinfarction aneurysm**

Yu.F. Salakhova, S.V. Gar'kina, T.V. Kislukhin,  
D.V. Duplyakov, V.S. Ivanov, E.R. Perunova, E.I. Bazhenova,  
S.E. Burnazyan, S.M. Khokhlunov .....739

**Current approaches to evaluation of the multivessel coronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease**

D.N. Perutsky, I.B. Kovalenko, S.L. Konstantinov,  
T.I. Makeeva, M.V. Filatov .....744

**Influence of metoprolol succinate on regulatory and adaptive status of patients with chronic heart failure functional class I. Results of not comparative study**

V.G. Tregubov, S.G. Kanorskiy, V.M. Pokrovskiy .....752

**POINT OF VIEW**

**Dabigatran etexilate for prevention of cardioembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation: how to do the intervention more effective and safer**

I.S. Yavelov .....757

**Current etiotropic diagnostics and rational antibacterial therapy of infective endocarditis**

V.G. Seyidov, B.G. Andryukov .....763

**CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**

**New antiarrhythmic drug for the treatment of atrial fibrillation. Study data, clinical guidelines, regulatory agency recommendations**

S.Yu. Martsevich, Yu.V. Lukina .....770

**JUBILEE**

**To the jubilee of Professor Vladimir S. Zadionchenko** .....775

**My life - cardiology**

N.V. Dolgushina .....776

**INFORMATION**

**Results of the election of academicians and corresponding members at the XXV (88) session of the General Meeting of the Russian Academy of Medical Sciences (December 7-9, 2011)** .....778

**Informational letter. Postgraduate and additional medical education** .....780

**International scientific and educational forum of young cardiologists. Informational letter** .....781

**Index of the Papers Published in the "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal in 2011** .....783

**Subscription to the journal** .....787

## DIFFERENCES IN EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN MEN AND WOMEN: LOSARTAN VERSUS ENALAPRIL

E.I. Tarlovskaya<sup>1</sup>, D.A. Suvorova<sup>1\*</sup>, A.A. Sobolev<sup>2</sup><sup>1</sup>Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia<sup>2</sup>Kirov Municipal Hospital №7. Krasina ul. 56, Kirov, 610014 Russia**Differences in effectiveness of antihypertensive therapy in men and women: losartan versus enalapril**E.I. Tarlovskaya<sup>1</sup>, D.A. Suvorova<sup>1\*</sup>, A.A. Sobolev<sup>2</sup><sup>1</sup>Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia<sup>2</sup>Kirov Municipal Hospital №7. Krasina ul. 56, Kirov, 610014 Russia**Aim.** To evaluate gender differences in effectiveness of antihypertensive therapy with losartan in comparison with enalapril therapy.**Material and methods.** Open-label controlled crossover study in parallel groups was conducted during 3 months. A total of 120 patients aged 20-45 years with arterial hypertension (HT) of 1 and 2 degree were split into 4 groups with 30 patients in each: 1A, 1B – men; 2A, 2B – women. For the first 6 weeks patients of the 1A, 2A groups received enalapril 5-20 mg while patients of 1B, 2B – received losartan 50-100 mg. Then the therapy was crosswise changed.**Results.** Initial blood pressure (BP) levels did not differ significantly in men and women. In women start therapy with losartan decreased systolic BP (BPs) more effectively than enalapril therapy did ( $18.2 \pm 5.4\%$  vs  $15.2 \pm 4.3\%$ ,  $p=0.02$ ). In men enalapril and losartan start therapies did not show significant differences in BP reduction ( $13.8 \pm 4.5\%$  vs  $14.6 \pm 4.6\%$ ,  $p=0.539$ ). Follicle-stimulating hormone (FSH) level in women correlated positively with age ( $r=0.826$ ;  $p=0.0001$ ), HT duration ( $r=0.498$ ;  $p=0.0001$ ), BPs level ( $r=0.466$ ;  $p=0.001$ ), microalbuminuria level ( $r=0.583$ ;  $p=0.0001$ ) and negatively – with glomerular filtration rate ( $r=-0.58$ ;  $p=0.0001$ ).**Conclusion.** Losartan is more effective than enalapril as a start therapy in 20-45-year-old women. In women FSH level correlates with age, HT duration, BPs and microalbuminuria levels, glomerular filtration rate.**Key words:** arterial hypertension, enalapril, losartan, follicle-stimulating hormone, microalbuminuria, glomerular filtration rate.**Rational Pharmacother. Card.** 2011;7(6):670-676**Различная эффективность антигипертензивной терапии у женщин и мужчин: лозартан против эналаприла**E.I. Tarlovskaya<sup>1</sup>, D.A. Suvorova<sup>1\*</sup>, A.A. Sobolev<sup>2</sup><sup>1</sup> Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул.К.Маркса, 112<sup>2</sup> Кировская городская больница №7. 610014, Киров, ул. Красина, 56**Цель.** Изучить гендерные различия в эффективности антигипертензивной терапии лозартаном в сравнении с эналаприлом.**Материал и методы.** Открытое контролируемое перекрестное исследование в параллельных группах проводили в течение 3 мес. Обследовали 120 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2 степени в возрасте 20-45 лет, которых разделили на группы. Группы 1А, 1В – по 30 мужчин; группы 2А, 2В – по 30 женщин. Первые 6 нед больные группы 1А, 2А принимали эналаприл 5-20 мг, а больные группы 1В, 2В – лозартан 50-100 мг. Затем перекрестно меняли терапию.**Результаты.** Артериальное давление (АД) у мужчин и женщин исходно не различалось. У женщин, начинающих лечение, систолическое АД (САД) в большей степени снижалось на лозартане в сравнении с эналаприлом (на  $18,2 \pm 5,4\%$  против  $15,2 \pm 4,3\%$ ;  $p=0,02$ ). У мужчин динамика САД при стартовой терапии эналаприлом и лозартаном достоверно не различалась ( $13,8 \pm 4,5\%$  против  $14,6 \pm 4,6\%$ ;  $p=0,539$ ). У женщин выявлена положительная связь фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) с возрастом ( $r=0,826$ ;  $p=0,0001$ ), длительностью АГ ( $r=0,498$ ;  $p=0,0001$ ), САД ( $r=0,466$ ;  $p=0,001$ ) и микроальбуминурией ( $r=0,583$ ;  $p=0,0001$ ), а также отрицательная связь ФСГ со скоростью клубочковой фильтрации ( $r=-0,58$ ;  $p=0,0001$ ).**Заключение.** В качестве стартовой терапии у женщин в возрасте 20-45 лет лозартан эффективнее, чем эналаприл. У женщин выявлена взаимосвязь между уровнем ФСГ, возрастом, длительностью АГ, САД, микроальбуминурией и скоростью клубочковой фильтрации.**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эналаприл, лозартан, фолликуло-стимулирующий гормон, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.**РФК 2011;7(6):670-676**

\*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): darya15@list.ru

Arterial hypertension (HT) is the most important risk factor for cardiovascular disease (CVD) which primarily determines high mortality rate in our country [1]. Among Russian population above 20 years old HT prevalence standardized by age is 39% in men and 41% - in women [2].

Gender aspects of this problem have been generating an interest over the last years. High blood pressure (BP) in young people is known to be associated with increased risk of cardiovascular mortality in middle age [3]. At that while cardiovascular death rate in men was shown to decrease in last decades, women conversely demonstrated increase in morbidity and mortality rate from ischemic heart disease (IHD) and HT complications [4]. Clinical trials enrolled predominantly men. Data received from studies that included men cannot be automatically extrapolated to women [5] because of pathophysiology and pathological sex peculiarities of CVD [4,6].

Артериальная гипертензия (АГ) – важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяющих высокую смертность в нашей стране [1]. Среди населения России старше 20 лет стандартизованная по возрасту распространенность АГ составляет 39% у мужчин и 41% – у женщин [2].

В последние годы вызывают интерес гендерные аспекты этой проблемы. Установлено, что повышение артериального давления (АД) у молодых ассоциируется с увеличением риска смерти от ССЗ в зрелом возрасте [3]. Но если последние десятилетия прошлого века показали стойкую тенденцию снижения частоты смерти от ССЗ среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и осложнений АГ [4]. В клинические исследования включали главным образом мужчин. Данные, полученные в исследованиях на мужчинах, не могут быть автоматически перенесены на женщин [5]. Имеются половые особенности патофизиологии и патологии ССЗ [4,6].

**Authors' information:****Ekaterina I. Tarlovskaya** – PhD, MD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical Academy**Darya A. Suvorova** – MD, Postgraduate Student of the same Chair**Alexander A. Sobolev** – MD, Chief Doctor of the Kirov Municipal Hospital №7**Сведения об авторах:****Тарловская Екатерина Иосифовна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА**Суворова Дарья Александровна** – аспирант той же кафедры**Соболев Александр Анатольевич** – главный врач Кировской городской больницы №7

According to J. Ghali's (Wayne State University, USA) data presented at the 11-th scientific conference of American society of heart failure in Washington (2007), among 20000 patients, enrolled in the analysis mortality rate was significantly lower in female patients taking angiotensin II receptor blockers (ARB) as compared to that in female patients receiving ACE inhibitors (ACEi) which are considered to be the standard of chronic heart failure (CHF) treatment in HT patients [7]. Taking into account these data one can suppose probability of sex-related differences in antihypertensive effect of ARB and ACEi as well. So, the aim of this study was to evaluate sex differences in effectiveness of antihypertensive treatment with losartan in comparison with enalapril therapy.

## Material and methods

Study protocol and design were approved by the local Ethical committee of Kirov State Medical Academy. Informed consent to participate in the study was signed by all patients. A total of 120 patients of 20-45 years old with HT of 1-2 degree were enrolled into the open-label controlled crossover 3-month study with parallel groups. The patients were split into four groups with 30 people in each: 1A, 1B included men and 2A, 2B – women. For the first six weeks 1A, 2A group patients received enalapril 5-20 mg per day, while 1B, 2B subgroup patients were treated with losartan (Lorista, KRKA) 50-100 mg per day. Then the therapy was crosswise changed. If the antihypertensive effect was insufficient and resting heart rate (HR) exceeded 70 beats per minute bisoprolol (Concor, NYCOMED) 5-10 mg per day was added.

Exclusion criteria were as follows: secondary or malignant HT, IHD (previous myocardial infarction, angina pectoris), history of stroke, CHF of III-IV functional class by NYHA, bilateral or single functioning kidney renal artery stenosis, hyperkalemia  $\geq 5.5$  mmol/l, serum creatinine  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$ , mitral or aortic stenosis, left ventricular outflow tract obstruction, diabetes mellitus type 1 and 2, obesity  $\geq 2$  degree, increase in alanine and aspartate transaminases activity, severe concomitant diseases including oncological ones, retinopathy of III-IV degree, history of alcohol abuse and drug addiction, pregnancy, lactation.

Before being included into the study all the patients underwent the following examination: BP and HR measurement; evaluation of creatinine blood level (with biochemical analyzer ERBA XL 200); glomerular filtration rate (GFR) by MDRD formula; microalbuminuria (MAU) level with immunological semiquantitative express diagnostic urine test strips (Micral-Test); the total testosterone level in men and follicle-stimulating hormone (FSH) level in women

16-19 сентября 2007 г. в Вашингтоне состоялась 11-я ежегодная научная встреча Американского общества сердечной недостаточности. В своем докладе J. Ghali из Уэйнского университета сообщил, что, по результатам лечения 20 тыс пациентов, при назначении блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у женщин были значительно ниже показатели смертности, чем при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые являются стандартом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с АГ [7]. Эти данные позволяют предположить, что и в отношении гипотензивного эффекта возможны гендерные различия между БРА и ИАПФ. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение гендерных различий в эффективности антигипертензивной терапии лозартаном в сравнении с эналаприлом.

## Материал и методы исследования

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Этического комитета Кировской ГМА. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В открытое контролируемое перекрестное исследование в параллельных группах длительностью 3 мес включены 120 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте 20-45 лет. Пациенты были разделены на подгруппы: 1А, 1В – по 30 мужчин; 2А, 2В – по 30 женщин. Первые 6 нед группы 1А, 2А принимали эналаприл в суточной дозе 5-20 мг, а группы 1В, 2В – лозартан (Лориста, KRKA) 50-100 мг/сут. Затем происходила перекрестная смена терапии. При недостаточном эффекте и частоте сердечных сокращений (ЧСС)  $> 70$  в покое добавлялся бисопролол (Конкор, NYCOMED) в дозе 5-10 мг/сут.

Критериями исключения из исследования были вторичная или злокачественная АГ, ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия), инсульт в анамнезе, ХСН III-IV функционального класса по NYHA, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной функционирующей почки, гиперкалиемия  $\geq 5,5$  ммоль/л, креатинин сыворотки  $> 265$  мкмоль/л, стенозы аортального и митрального клапанов, обструкция выносящего тракта левого желудочка, сахарный диабет 1 и 2 типа, ожирение 2 степени и выше, повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические, ретинопатия III-IV степени, анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками, беременность, лактация.

Перед включением в исследование у всех больных измеряли АД и ЧСС, проводили лабораторное и инструментальное обследование: креатинин (биохимический анализатор ERBA XL 200); определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD; микроальбуминурии (МАУ) при помощи экспресс-диагностики для иммунологического полуколичественного определения тест-полосками для мочи Micral-Test; уровня общего тестостерона у мужчин и фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) у

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных групп

Index / Показатель	1A (n=30)	2A (n=30)	1B (n=30)	2B (n=30)	p
Age, years <sup>a</sup> / Возраст, лет <sup>a</sup>	38 (36-42)	42.5 (34-44)	37.5 (33-42)	43 (34-45)	>0.05
HT duration, years <sup>b</sup> / Длительность АГ, лет <sup>b</sup>	7.3±5.6	5.7±5.3	6.1±2.5	4.5±3.1	>0.05
BPs, mm Hg <sup>b</sup> / САД, мм рт.ст. <sup>b</sup>	148.0±6.8	147.7±7.8	147.3±7.3	150.5±7.9	>0.05
BPd, mm Hg <sup>b</sup> / ДАД, мм рт.ст. <sup>b</sup>	96.0±6.4	96.0±4.8	94.7±4.7	94.5±5.6	>0.05
HR per min <sup>b</sup> / ЧСС, уд/мин <sup>b</sup>	80.1±7.9	78.2±8.0	77.5±8.5	76.5±5.8	>0.05
1/2 HT degree, % <sup>c</sup> / 1/2 степень АГ, % <sup>b</sup>	40.0/60.0	43.3/56.7	50.0/50.0	42.0/58.0	>0.05
BMI, kg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup> / ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <sup>b</sup>	28.4±3.4	27.2±3.5	27.4±2.7	27.1±3.9	>0.05
GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> <sup>b</sup> / СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> <sup>b</sup>	86.3±17.0	84.7±21.7	88.0±15.8	81.8±18.9	>0.05
MAU abs/presence, % <sup>c</sup> / МАУ нет/да, % <sup>b</sup>	60.0/40.0	63.3/36.7	63.3/36.7	56.7/43.3	>0.05

1A – group of men received enalapril; 2A – group of women received enalapril; 1B – group of men received losartan; 2B – group of women received losartan; <sup>a</sup> – data are shown as median, 25 and 75 percentiles (p – Kruskal-Wallis test); <sup>b</sup> – data are shown as an arithmetic mean and a standard deviation (p – one-way dispersion analysis); <sup>c</sup> – data are shown as a percentage ratio (p –  $\chi^2$  test)

1А – группа мужчин, получавших эналаприл; 2А – группа женщин, получавших эналаприл; 1В – группа мужчин, получавших лозартан; 2В – группа женщин, получавших лозартан; <sup>a</sup> – данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (p – критерий Крускала-Уоллиса); <sup>b</sup> – данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (p – однофакторный дисперсионный анализ); <sup>c</sup> – данные представлены в виде процентного соотношения (p – критерий  $\chi^2$ )

(with chemiluminescent immunoassay analyzer LIAISON). The patients visited the clinic once a fortnight ( $\pm 3$  days) to measure BP, register unfavorable events and concomitant therapy changes, and to estimate compliance with treatment. At the end of the 6-th and 12-th weeks of the study ( $\pm 3$  days) examinations of GFR by MDRD formula and MAU were performed.

Statistical analysis was made using software packages SPSS 13.0. Data are shown as mean values and standard deviation or as median and interquartile range, or as percentage ratio. Nonparametric and parametric criteria for independent samples were used. Certainty of differences between qualitative attributes was estimated using  $\chi^2$  test. Distinctions were considered significant at  $p < 0.05$ .

## Results

Table 1 presents clinical characteristics of the examined groups. The groups were comparable for age, HT duration and degree, systolic BP (BPs) level, diastolic BP (BPd) level, HR, body mass index (BMI), GFR and MAU levels. Men's subgroups did not vary in the total testosterone level as well as women's subgroups had similar FSH levels (Table 2). The groups were also matched by number of people who additionally received mean therapeutic doses of bisoprolol (Table 3).

At the beginning of the treatment losartan decreased BPs in women more prominently than enalapril did ( $\Delta\%$  18.2±5.4% vs 15.2±4.3%;  $p=0,02$ ), at that BPd reductions did not distinguish significantly ( $\Delta\%$  16.9±8.1% vs 14.9±5.4%;  $p=0.285$ ).

Men did not demonstrate significant differences in BPs and BPd dynamics in losartan and enalapril start therapy ( $\Delta\%$  14.6±4.6% vs 13.8±4.5%;  $p=0.539$

женщин с помощью иммунохемилюминесцентного анализатора LIAISON. Частота визитов, выполнявшихся с целью измерения АД, регистрации нежелательных явлений, оценки соблюдения режима лечения, регистрации изменений сопутствующей терапии, составляла 1 раз в 2 нед  $\pm 3$  дня. В конце 6 и 12 нед исследования  $\pm 3$  дня были проведены исследования СКФ по формуле MDRD и МАУ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS 13.0. Данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха, а также в виде процентного соотношения. Применялись непараметрические и параметрические критерии для независимых выборок. Достоверность различий между качественными показателями оценивали при помощи критерия  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп мужчин и женщин представлена в табл. 1. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности и степени АГ, уровню систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), ЧСС, индексу массы тела (ИМТ), уровню СКФ и МАУ. Подгруппы мужчин исходно не различались по уровню общего тестостерона. Группы женщин исходно не различались по уровню ФСГ (табл. 2). Группы были сопоставимы по количеству человек, получающих дополнительно бисопролол, и средней терапевтической дозе данного препарата (табл. 3).

У женщин, начинающих лечение, САД в большей степени снижалось на лозартане в сравнении с эналаприлом ( $\Delta\%$  18,2±5,4% против 15,2±4,3%;  $p=0,02$ ), но ДАД достоверно не различалось ( $\Delta\%$  16,9±8,1% против 14,9±5,4%;  $p=0,285$ ).

У мужчин динамика САД при стартовой терапии лозартаном и эналаприлом достоверно не различалась ( $\Delta\%$

Table 2. Initial hormone levels in studied groups

Таблица 2. Исходные уровни гормонов в исследуемых группах

Index / Показатель	1A (n=20)	1B (n=21)	2A (n=23)	2B (n=23)	p
Total testosterone <sup>a</sup> / Общий тестостерон <sup>a</sup>	21.4±4.2	21.7±3.9	–	–	>0.05
FSH <sup>a</sup> / ФСГ <sup>a</sup>	–	–	12.2±8.3	11.6±8.2	>0.05

1A – group of men received enalapril; 2A - group of women received enalapril; 1B - group of men received losartan; 2B - group of women received losartan;  
<sup>a</sup> - data are shown as an arithmetic mean and a standard deviation (p – Mann-Whitney test)  
 1А – группа мужчин, получавших эналаприл; 2А – группа женщин, получавших эналаприл; 1В – группа мужчин, получавших лозартан; 2В – группа женщин, получавших лозартан; <sup>a</sup> – данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (p – критерий Манна-Уитни)

Table 3. Additional bisoprolol intake in the studied groups

Таблица 3. Потребность в дополнительном приеме бисопролола в исследуемых группах

Index / Показатель	1A (n=30)	2A (n=30)	1B (n=30)	2B (n=30)	p
Number of patients received bisoprolol, n <sup>a</sup> / Число пациентов, получавших бисопролол, n <sup>a</sup>	20	19	14	21	>0.05
Bisoprolol mean daily dose, mg <sup>b</sup> / Средняя суточная доза бисопролола, мг <sup>b</sup>	4.75±1.97	4.21±1.68	3.75±1.9	3.93±1.5	>0.05

<sup>a</sup> – p –  $\chi^2$  test; <sup>b</sup> – p – one-way dispersion analysis. <sup>a</sup> - p – критерий  $\chi^2$ ; <sup>b</sup> - p – однофакторный дисперсионный анализ

and  $\Delta\%$  14.8±4.5% vs 15.6±6.1%; p=0.588, respectively) (Table 4).

Dry cough as a side effect was registered in 1 man and 2 women who received enalapril.

Correlation analysis in women revealed moderate positive correlation between initial BPs and age (r=0.327; p=0.011), BPd level (r=0.321; p=0.012), MAU level (r=0.592; p=0.0001), FSH blood level (r=0.466; p=0.001) and moderate negative one with GFR (r=-0.395; p= 0.002). Besides, there was strong positive correlation between FSH level and age (r=0.826; p=0.0001), moderate positive correlation between FSH level and HT duration (r=0.498; p=0.0001), BPs (r=0.466; p=0.001), MAU (r=0.583; p=0.0001) and moderate negative correlation between FSH level and GFR (r= -0.58; p=0.0001).

## Discussion

The study demonstrated the higher efficiency of starting antihypertensive therapy with losartan than enalapril in 20-45-year-old women. Men did not reveal significant differences in efficiency of starting therapy with losartan and enalapril. Differences in drug

14,6±4,6% против 13,8±4,5%; p=0,539), как и ДАД ( $\Delta$  14,8±4,5% против 15,6±6,1%; p=0,588) (табл.4).

Побочный эффект в виде сухого кашля при приеме эналаприла был зафиксирован у 1 мужчины и 2 женщин.

При проведении корреляционного анализа у женщин выявлена положительная связь средней силы между исходным уровнем САД и возрастом на момент включения в исследование (r=0,327; p=0,011), ДАД (r=0,321; p=0,012), уровнем МАУ (r=0,592; p=0,0001), ФСГ (r=0,466; p=0,001) и отрицательная связь средней силы со СКФ (r=-0,395; p=0,002). Кроме того, выявлена сильная положительная связь уровня ФСГ и возраста (r=0,826; p=0,0001), положительная связь средней силы между уровнем ФСГ и длительностью АГ (r=0,498; p=0,0001), САД (r=0,466; p=0,001), МАУ (r=0,583; p=0,0001) и отрицательная связь средней силы между уровнем ФСГ и СКФ (r=-0,58; p=0,0001).

## Обсуждение

В данном исследовании выявлено, что лозартан более эффективен в качестве стартовой антигипертензивной терапии у женщин в возрасте 20-45 лет, чем эналаприл. У мужчин достоверных различий в эффективности стартовой терапии эналаприлом и лозартаном не обнаружено. Различия в фармакокинетике лекарств у мужчин и женщин могут быть об-

Table 4. BP dynamics in the course of treatment in the studied groups

Таблица 4. Динамика АД в процессе лечения в исследуемых группах

	1A (n=30)		2A (n=30)		1B (n=30)		2B (n=30)	
	ВРс/САД	ВРd/ДАД	ВРс/САД	ВРd/ДАД	ВРс/САД	ВРd/ДАД	ВРс/САД	ВРd/ДАД
Initial BP, mm Hg / Исходное АД, мм рт. ст.	148.0±6.8	96.0±6.4	147.7±7.8	96.0±4.8	147.3±7.3	94.7±4.7	150.5±7.9	94.5±5.6
BP reduction after 1.5 months of therapy, $\Delta\%$ / Снижение АД через 1,5 мес, $\Delta\%$	13.8±4.5***	15.6±6.1***	15.2±4.3***	14.9±5.4***	14.6±4.6***	14.8±4.5***	18.2±5.4***	16.9±8.1***

\*\*\* – p<0,001 (as compared to initial index)  
 \*\*\* – p<0,001 (по сравнению с исходным показателем)

pharmacokinetics in women and men may be due to lower body mass with smaller organs dimension and higher amount of adipose tissue in women. Distinctions in hormone levels in men and women can impact on drugs absorption and elimination [6]. Sex-related differences in enzymes of cytochrome P450 system activity were also found [8]. Well explored cytochrome P450 system takes part in up to 95% of enzymes reactions of the first stage of drugs metabolism [9]. Men reveal the higher activity of CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 enzymes, while women – of CYP3A4. There are also gender differences in drugs elimination because GFR in women is lower than this in men even being corrected on body surface area [5,6].

A number of studies demonstrated sex-related differences in pharmacokinetics of many cardiovascular drugs such as  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers (CCB) [6], cardiac glycosides [10], heparin in combination with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, acetylsalicylic acid, statins, thrombolytics [11] and some others. For example metoprolol is known to be mainly metabolized by CYP2D6. The enzyme activity is higher in men so they reveal more rapid metoprolol clearance. That is why metoprolol serum level is significantly higher in women [11]. In accordance to pharmacokinetic research data some CCB demonstrate significant gender differences in their action while others did not. Being metabolized in liver CCB often keep higher concentration in men than in women due to increased activity of CYP3A4 in the latter. This is especially attributed to intravenous nifedipine and verapamil. The ACCT study established more significant BP decrease in amlodipine therapy in women than this in men. This effect depended on whether a woman received substitutive hormone therapy [11].

Large-scale controlled clinical trials of medicines impacting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) testify to their high efficacy in prevention of cardiovascular complications in HT patients. The HOPE study demonstrated that ramipril therapy resulted in 38% reduction in coronary mortality in both male and female patients of high cardiovascular risk. In EUROPA study perindopril was effective in cardiovascular prevention in high risk male patients but its efficacy was not valid in female patients. These distinctions can be explained by specific properties of some drugs or by RAAS activity level in the study groups [12].

Analysis of many clinical trials which studied ACEi demonstrated their significantly lower efficacy in women than this in men. This is particularly attributes to ACEi impact on CHF clinical outcomes [13]. There is no answer why women with CHF have lower mor-

уловлены более низкой массой тела у женщин, меньшим размером органов, более высоким содержанием жировой ткани по сравнению с мужчинами. Различия в уровне гормонов у мужчин и женщин могут влиять на всасывание и элиминацию лекарств [6]. Установлены половые различия в активности ферментов системы цитохрома P450 [8]. В наибольшей степени с фармакогенетической точки зрения охарактеризована система цитохрома P450, на долю которой приходится до 95% ферментных реакций I фазы лекарственного метаболизма [9]. У мужчин более высокая активность ферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, у женщин – CYP3A4. Половые различия существуют и в элиминации лекарств, поскольку СКФ у женщин ниже, чем у мужчин, даже после коррекции на площадь поверхности тела [5,6].

В ряде исследований показаны гендерные различия в фармакокинетике многих сердечно-сосудистых препаратов, например,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция (АК) [6], сердечных гликозидов [10], гепарина в комбинации с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, ацетилсалициловой кислотой, статинов, тромболитиков [11] и т.д. Так, например, известно, что метопролол преимущественно метаболизируется CYP2D6. У мужчин выше активность этого фермента и более быстрый клиренс метопролола. Вследствие этого у женщин достоверно выше плазменный уровень метопролола [11]. По результатам фармакокинетических исследований установлены значительные половые различия в действии одних АК, тогда как для других они не выявлены. Проходя метаболизм первого ряда в печени, АК у мужчин часто сохраняют более высокую концентрацию, чем у женщин, что объясняется повышенной активностью у последних CYP3A4. Особенно это касается нифедипина и верапамила при внутривенном введении. Исследование ACCT установило, что при терапии амлодипином снижение АД более выражено у женщин, чем у мужчин. Этот эффект зависел от того, получала ли женщина заместительную гормональную терапию [11].

Данные широкомасштабных контролируемых клинических исследований по оценке лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), свидетельствуют об их высокой клинической эффективности в превентивной терапии сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В исследовании HOPE было установлено, что применение рамиприла у пациентов с высоким риском привело к снижению летальности от коронарных осложнений на 38% как у мужчин, так и у женщин. В исследовании EUROPA применение периндоприла подтвердило эффективность превентивной терапии у мужчин с высоким риском осложнений, но не было достоверным в группе женщин. Такие различия могут быть обусловлены специфическими свойствами отдельных препаратов либо степенью активации РААС в группах наблюдения [12].

Анализ многочисленных клинических исследований с применением данных средств показал, что у женщин эффективность ИАПФ значимо ниже, чем у мужчин. Особенно это касается влияния ИАПФ на клинические исходы ХСН [13]. Ответа на вопрос, почему у женщин с ХСН показате-

tality when taking ARB, rather than ACEi. ARB and ACEi are used for BP control and for lowering of neurohormonal activity increased in CHF patients. Medicines of the both groups inhibit angiotensin effects or production by different ways [7]. What are the reasons for such results? First of all they may be due to particularities of ACE functioning in female organism. On the second hand, it can be the result of specific samples formation in these trials. The total share of women in these studies was known to be not large [13]. Despite of large-scale study results (LIFE, VALUE, ELITE, ValHeFT, VALIANT, OPTIMAAL, CHARM) there is no clearness in the question of sex-related differences in ARB effects. One of explanations is a small number of clinical cases that do not allow realization of meta-analysis [13].

Specific data of biochemical distinctions in sensitivity to RAAS inhibitors are absent for the present, and further researches are needed. Differences in side-effects incidence were only detected. Evidence of estrogens positive influence on RAAS in women was also established. One of the features of HT in women is increased sensitivity of tissue RAAS [14]. In our study we detected such enalapril side effect as dry cough in 1 man and 2 women. This is in line with other study data showing that ACEi cause cough more frequently in women than in men [15]. In accordance to our data FSH level strongly correlated with age, moderately with HT duration, BPs and MAU levels, and there was moderate negative correlation between FSH level and GFR. One can thereby suppose that lack of estrogens contributes to HT development. This speculation is in line with many experimental and clinical data [16], which demonstrated many-sided cardio- and vasculo-protective effects of female sex hormones. Estrogens influence positively blood lipid profile by lowering total cholesterol and low-density lipoproteins cholesterol level and by increasing high-density lipoproteins cholesterol concentration. Estrogens also influence positively endothelial metabolism by activation of nitric oxide and prostacyclin synthesis which decreases vessels resistance [17].

Our data testify to significant role of estrogens deficiency in HT and CVD development. This corresponds to data about significant functional and metabolic changes in female cardiovascular system in physiologic and pathologic fluctuations of sex hormones level: after menopause onset, after ovariectomy, in ovaries hormonal function impairment due to chronic inflammatory processes or high levels of radiation exposure [18, 19]. It confirms the pronounced influence of estrogens on cardiac and vascular function. Low estrogens level can be so far regarded as indirect predictor of high cardiovascular risk.

ли смертности ниже при приеме БРА, чем ИАПФ, пока нет. И БРА, и ИАПФ применяют для контроля АД, уменьшения нейрогормональной активности, повышенной при ХСН. Препараты обеих групп ингибируют продукцию или эффекты ангиотензина посредством различных механизмов [7]. Каковы же причины таких результатов? Во-первых, они могут быть обусловлены особенностями функционирования АПФ в женском организме. Во-вторых, это может быть связано с особенностями формирования выборки в изученных исследованиях. Как мы знаем, общая доля женщин в этих исследованиях была невелика [13]. В отношении гендерных различий эффектов БРА, несмотря на опубликованные результаты крупномасштабных исследований (LIFE, VALUE, ELITE, ValHeFT, VALIANT, OPTIMAAL, CHARM), ясности нет. Одно из объяснений этому – малое число наблюдений, не позволяющих провести метаанализ [13].

Пока ещё нет конкретных данных о биохимических различиях в чувствительности к ингибиторам РААС, что требует дальнейших исследований. Установлены лишь различия в частоте побочных эффектов, есть данные о положительном влиянии эстрогенов на РААС у женщин. Одной из особенностей течения АГ у женщин является повышенная чувствительность тканевых РААС систем [14]. В нашем исследовании побочный эффект в виде сухого кашля при приёме эналаприла был зафиксирован у 1 мужчины и 2 женщин, что подтверждается данными литературы о том, что кашель при терапии ИАПФ возникает чаще у женщин, чем у мужчин [15]. Выявлена сильная положительная связь уровня ФСГ и возраста, положительная связь средней силы между уровнем ФСГ и длительностью АГ, САД, МАУ и отрицательная связь средней силы между уровнем ФСГ и СКФ, что позволяет предположить, что дефицит эстрогенов принимает участие в формировании АГ. Об этом говорят многочисленные экспериментальные и клинические исследования [16], которые демонстрируют многосторонний положительный кардио- и вазопротективный эффект женских половых гормонов. Эстрогены обладают положительным влиянием на некоторые показатели липидного спектра крови, что проявляется в снижении уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также в повышении содержания липопротеинов высокой плотности. Эстрогены положительно влияют на обмен в эндотелии сосудов посредством активации синтеза оксида азота и простациклина, что способствует снижению резистентности сосудов [17].

Полученные нами данные свидетельствуют о значительной роли эстрогенного дефицита в генезе АГ и ССЗ. Это согласуется с данными о значительных функционально-метаболических изменениях сердечно-сосудистой системы женщин при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов: при наступлении климактерического периода, после овариэктомии, при нарушении гормональной функции яичников вследствие хронических воспалительных процессов и воздействия больших доз радиоактивного излучения [18, 19]. Можно говорить о том, что низкий уровень эстрогенов косвенно свидетельствует о высоком риске развития ССЗ.

## Study limitations

The groups of men and women in our study were comparable by age ( $p > 0.05$ ). Whereas the role of age and sex as cardiovascular risk factors we admit that men of certain age are at somewhat higher cardiovascular risk than women of the same age. This fact could influence the study results taking into account that the study was not aimed at risk evaluation and adjustment for sex and age was not performed.

## Conclusion

Angiotensin II receptor blocker (losartan) turned out to be more effective as a start therapy in 20-45-year-old women than enalapril. Men did not reveal significant distinctions in the efficacy of the start therapy with enalapril and losartan.

Estrogens have organ-protective effects, their level decreases with age. FSH level in women positively correlated with BPs and MAU levels, and negatively – with GFR. So, increased FSH level in women aged 20-45 years can be considered as one of the CVD risk-factors.

## Ограничения исследования

Следует учесть, что при включении пациентов в исследование сформированные группы мужчин и женщин оказались сравнимы по возрасту ( $p > 0,05$ ). Принимая во внимание роль возраста и пола как факторов риска сердечно-сосудистых осложнений мы понимаем, что мужчины данного возраста имеют несколько больший сердечно-сосудистый риск, чем женщины аналогичного возраста. Данный факт также может оказывать влияние на результаты с учетом того, что изучение риска не входило в цели исследования, а коррекция по полу и возрасту не проводилась.

## Заключение

Блокатор рецепторов ангиотензина II (лозартан) оказался эффективнее в качестве стартовой терапии, чем эналаприл у женщин в возрасте 20-45 лет. У мужчин достоверных различий в эффективности стартовой терапии эналаприлом и лозартаном не обнаружено.

Эстрогены обладают органопротективным эффектом, их количество уменьшается с возрастом. Выявлена положительная связь средней силы между уровнем ФСГ и САД, МАУ и отрицательная связь средней силы между уровнем ФСГ и СКФ у женщин. Таким образом, повышенный уровень ФСГ у женщин 20-45 лет можно рассматривать как один из факторов риска ССЗ.

## References/Литература

- National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1-36. Russian (Национальные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2: 1-36).
- Shal'nova S.A., Deev A.D., Vikhрева O.V. et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya* 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихрева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3-7).
- McCarron P., Smith G.D., Okasha M. et al. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. *Lancet* 2000; 355:1430-1434.
- Legato M. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology. *Gend Specif Med* 2000; 3:15-18.
- Jochmann N., Stangl K. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585-1595.
- Prokhorovich E.A., Tkacheva O.N., Adamenko A.N. Clinical course and treatment of hypertension in women. *Trudnyy Patsient* 2006;8:13-17. Russian (Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин. Трудный пациент 2006;8:13-17).
- Hudson M., Rahme E., Behloul H. et al. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure: A population study. *Heart Fail* 2007; 9:602-609.
- Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 33-60
- Berg M.J. Drugs, vitamins, and gender. *J Gend Specif Med* 1999;2(1):18-20.
- Rathore S.S., Wang Y., Krumboltz H.M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-1411.
- Barna O. N. Gender aspects of the coronary artery disease treatment. *Novosti Meditsiny i Farmatsii* 2009; 274:84-89. Russian (Барна О. Н. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца. Новости медицины и фармации 2009; 274:84-89).
- Ivleva A.Ya. The study of the effectiveness of cardiovascular drugs in women. *Kardiologiya* 2006; 3:85-89. Russian (Ивлева А.Я. Изучение эффективности сердечно-сосудистых лекарственных средств у женщин. Кардиология 2006; 3:85-89).
- Tereshchenko S.N., Zhironov I.V. Gender differences in chronic heart failure: myth or reality. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya* 2007; 1(2):69-74. (Терещенко С.Н., Жиров И.В. Гендерные различия при хронической сердечной недостаточности: миф или реальность. Проблемы женского здоровья 2007; 1(2):69-74).
- Recommendations to reduce the overall risk of disease and complications in women. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya* 2009; 3(4):59. Russian (Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Проблемы женского здоровья 2009; 3(4):59).
- Mackay F.J., Pearce G.L. and Mann R.D. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(1): 111-114.
- Maychuk E.Yu. Risk factors for cardiovascular disease in women of menopausal period. *Meditsinskiy Vestnik* 2007; 38-39: 423-424. Russian (Майчук Е.Ю. Факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин менопаузального периода. Медицинский вестник 2007; 38-39: 423-424).
- Smetnik V.P. Arterial hypertension in perimenopausal and postmenopausal women: gender characteristics and the role of estrogen deficiency. *Ginekologicheskaya Endokrinologiya* 2007;6(9):35-39. Russian (Сметник В.П. Артериальная гипертония в пери- и постменопаузе: половые особенности и роль дефицита эстрогенов. Гинекологическая эндокринология 2007;6(9):35-39).
- Williams J. Oestrogen therapy for myocardial ischemia in women. *Lancet* 1993; 342:128.
- Judelson D. Coronary heart disease in women: risk factors and prevention. *J Am Med Worn Assoc* 1994; 49:186-191.

Received/Поступила 24.10.2011  
Accepted/Принята в печать 09.11.2011



Уже более 1 миллиона пациентов в мире принимают Лористу\*



Лориста®

таблетки по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг лозартана

Лориста® Н

таблетки по 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида

Лориста® НД

таблетки по 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида

Лориста – лозартан  
компании КРКА

**ДОВЕРЬСЯ ГОЛОСУ СВОЕГО СЕРДЦА!**

**Показания к применению Лориста:**

- Артериальная гипертензия.
- Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ).
- Защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией.

**Показания к применению Лориста Н, Лориста НД:**

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).
- Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

**Способ применения и дозы:** внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в сутки. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Упаковка:** Лориста – таблетки, покрытые оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг лозартана по 30 и 60 таблеток в упаковке; Лориста Н – таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида по 30 и 60 таблеток в упаковке; Лориста НД – таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида по 30 и 60 таблеток в упаковке. **Регистрационные номера:** Лориста – ЛСР-003722/07 от 09.11.07; Лориста Н – ЛСР-001564/08 от 14.03.08; Лориста НД – ЛСР 002031/08 от 21.03.08.

\* IMS, Pharmexpert, Pharmstandart, 1-3 2011.

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



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.



*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)



# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ КЛОПИДОГРЕЛА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Л.И. Бурячковская\*, А.Б. Сумароков, И.А. Учитель, Е.М. Гупало

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

## Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе

Л.И. Бурячковская\*, А.Б. Сумароков, И.А. Учитель, Е.М. Гупало

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

**Цель.** Анализ литературы и собственных данных о влиянии клопидогрела на тромбоциты при воспалении и выявление особенностей его использования у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне воспалительной реакции.

**Материал и методы.** У 110 больных стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса и у 18 здоровых добровольцев изучали форму тромбоцитов и количество циркулирующих в крови лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) с помощью сканирующей электронной микроскопии. Спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном агрегометре ООО «Биола». Средний объем тромбоцитов (СОТ) оценивали с помощью гемоанализатора. Все исследования у больных ИБС проводили до и через 2 мес лечения клопидогрелом в дозу 75 мг в день.

**Результаты.** У больных ИБС характерно появление в крови ЛТА, больших ретикулярных тромбоцитов, увеличение СОТ и спонтанной агрегации. АДФ-индуцированная агрегация повышается редко, что может быть связано с включением в исследование больных, находящихся на терапии аспирином. Такая картина связана с повышенным риском тромбоцитарных осложнений и коррелирует с уровнем маркеров воспаления. Через 2 мес терапии клопидогрелом в крови больных почти в 4 раза снижалось количество ЛТА, в 2,5 раза число больших ретикулярных тромбоцитов, уменьшался СОТ, приближались к нормальным значениям показатели спонтанной агрегации.

**Заключение.** Клопидогрел не только обладает антитромботическим эффектом, но и способен уменьшать характерные для воспаления изменения морфологии и функций тромбоцитов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, воспаление, атеротромбоз, функции тромбоцитов, дезагрегантная терапия, клопидогрел.

РФК 2011;7(6):677-684

## Anti-inflammatory effect of clopidogrel in atherosclerosis

L.I. Buriachkovskaja\*, A.B. Sumarokov, I.A. Uchitel, E.M. Gupalo

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

**Aim.** To analyze the literary and own data about clopidogrel influence on platelets during inflammation and to reveal particularities of its usage in ischemic heart disease (IHD) patients with active inflammation.

**Material and methods.** The platelet morphology and a number of leukocyte-platelet aggregates (LTA) were investigated with scanning electron microscopy in 110 patients with stable angina pectoris of I-III functional class and 18 healthy volunteers. Spontaneous and ADP-induced platelet aggregation were assessed with laser aggregatometre manufactured by LLC "BIOLA". Mean platelet volume (MPV) was estimated with the hematological analyzer. All investigations were performed in IHD patients before and after 2 months of clopidogrel treatment 75 mg a day.

**Results.** IHD patients demonstrated appearance of LTA and big reticular platelets in the blood, increase in MPV and spontaneous aggregation. ADP-induced platelet aggregation was rarely increased probably due to acetylsalicylic acid therapy in all IHD patients. These platelet activity changes are connected with increased risk of thrombotic events and correlated with inflammation markers levels. After 2 months of clopidogrel treatment LTA number reduced in 4 times and big reticular platelets number decreased in 2.5 times as well as MPV and spontaneous aggregation achieved the normal ranges.

**Conclusion.** Clopidogrel has not only antithrombotic effect but also can diminish platelets morphological and functional changes connected with inflammation.

**Key words:** ischemic heart disease, inflammation, atherothrombosis, platelet function, antiplatelet therapy, clopidogrel.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):677-684**

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

В последнюю декаду появились данные о том, что в развитии тромбоцитарных процессов значительную роль играет сосудистое воспаление. Активно участвующие в этом процессе тромбоциты способны реагировать как на провоспалительные, так и на протромботические стимулы и благодаря этому играют ключевую роль в атеротромбозе [1].

На тромбогенной поверхности атеросклеротической бляшки происходят активация, адгезия, агрегация и дегрануляция тромбоцитов, что приводит к образованию тромба, который может затруднить кровоток, вплоть до полной окклюзии сосуда. Выброс содержащихся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и хемокинов (ТФ-4, MCP-1, NAP-2, PBP, IL-8, SDF-1) ведет к росту активации

T-клеток, миграции моноцитов. Эти молекулы взаимодействуют со специфическими для них рецепторами, присутствующими на тромбоцитах (рис. 1), вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов, экспрессию на них P-селектина и CD40L. В результате происходит взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами и образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА). После этого усиливается экспрессия тканевого фактора из моноцитов, который вызывает генерацию тромбина на поверхности тромбоцитов, что повышает прокоагулянтную активность крови и ее свертывание, а также усиление синтеза цитокинов и дальнейшее развитие как воспалительного процесса, так и атеротромбоза [2,3]. Запуск такого каскада реакций лежит в основе развития грозных осложнений ИБС, таких как острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбозы периферических сосудов.

Необходимость медикаментозного снижения активности и агрегации тромбоцитов доказана результатами многих крупных исследований. Среди антиагрегантных препаратов важное место занимают тиаенопиридины — селективные антагонисты P2Y<sub>12</sub> пуринового рецептора к АДФ. Этот рецептор наиболее привле-

Сведения об авторах:

**Бурячковская Людмила Ивановна** — д.б.н., ведущий научный

сотрудник Института экспериментальной кардиологии РКНПК

**Сумароков Александр Борисович** — к.м.н., старший научный

сотрудник Института клинической кардиологии РКНПК

**Учитель Ирина Александровна** — к.б.н., научный сотрудник

Института экспериментальной кардиологии РКНПК

**Гупало Елена Михайловна** — лаборант-исследователь Института экспериментальной кардиологии РКНПК

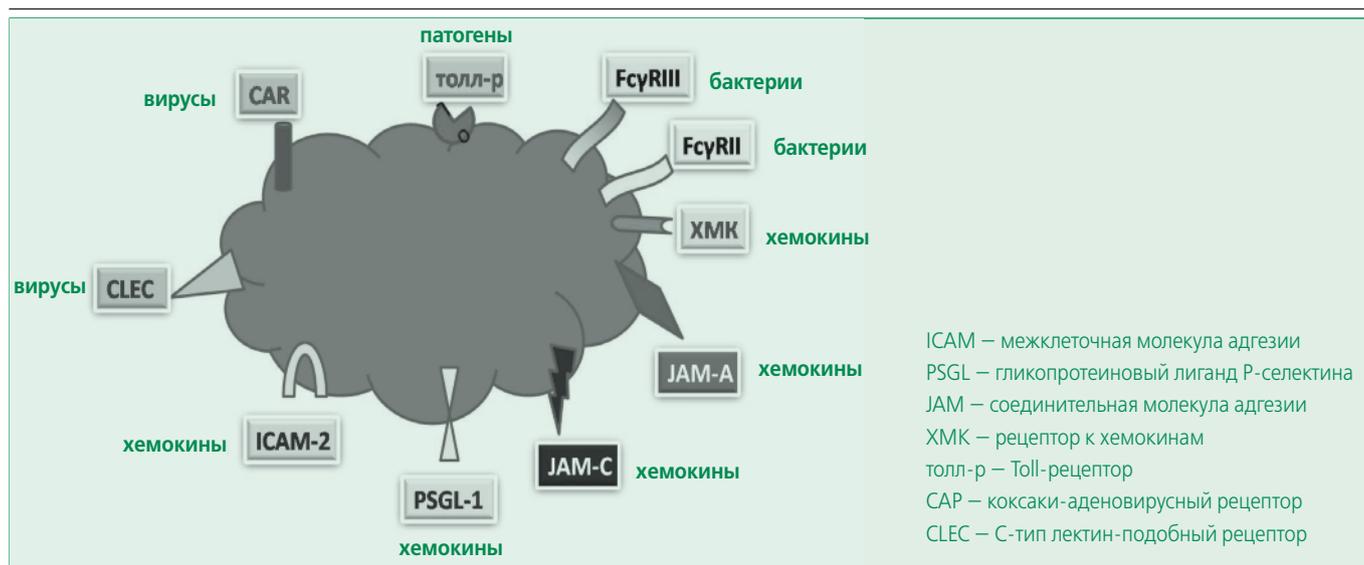


Рисунок 1. Рецепторы тромбоцитов, участвующие в иммунных реакциях

кателен как мишень для фармакологического воздействия из-за того, что он присутствует на ограниченном числе клеток человека и в то же время играет существенную роль в активации и агрегации тромбоцитов. С одной стороны, кроме тромбоцитов, он выявлен на лимфоцитах, моноцитах и дендритных клетках [4,5]. Активация P2Y<sub>12</sub> на лимфоцитах и моноцитах способствует их миграции и выбросу цитокинов, а на дендритных клетках стимулирует иммунный ответ. Противовоспалительный эффект клопидогрела связывают не только с действием на тромбоциты, но и на клетки иммунной системы [6,7]. С другой стороны, активация P2Y<sub>12</sub> рецептора приводит к экспрессии P-селектина, участвующего в образовании ЛТА, которые являются неоспоримым компонентом любого воспалительного процесса. Образование ЛТА происходит на ранних стадиях развития воспалительного процесса в результате активации тромбоцитов появившимися в крови провоспалительными медиаторами, в том числе цитокинами, и играет важную роль в патогенезе воспаления, способствуя миграции лейкоцитов к поврежденной зоне, усилению синтеза цитокинов, нарушению апоптоза лейкоцитов. Из активированных тромбоцитов могут освобождаться антимикробные белки, участвующие в лизисе микроорганизмов и вирусов, а также цитокины, стимулирующие антипатогенные функции лейкоцитов (табл. 1). В то же время, блокада P2Y<sub>12</sub> рецепторов значительно смягчает течение воспалительного процесса.

Как известно, клопидогрел в виде монотерапии и в комбинации с аспирином снижает риск неблагоприятных событий у больных ИБС, подавляет активность тромбоцитов. Кроме того, он снижает экспрессию маркеров воспаления (табл. 2). В одном из ответвлений исследования ASCET) продемонстрировано сходное снижение маркеров воспаления – С-реактивного белка (СРБ), ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-10, MCP-1, CD40L, P-селектина и TGF- $\beta$

как после годичной монотерапии аспирином, так и клопидогрелом [8]. В исследовании на здоровых добровольцах [9] и больных с атеросклерозом периферических сосудов [10] клопидогрел подавлял образование ЛТА, экспрессию P-селектина и активацию лейкоцитов. Клопидогрел снижает прокоагулянтную активность тканевого фактора, что может быть дополнительным объяснением достижения клинического эффекта [11]. При использовании двойной дезагрегантной терапии (аспирин+клопидогрел) наблюдается еще более выраженное снижение маркеров воспаления. У больных стабильной ИБС клопидогрел снижал выброс тромбоцитами sCD40L [12, 13], уровень высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), RANTES и маркеров оксидативного стресса [14]. У больных ОКБ без подъема ST двойная терапия более выражено снижала показатели вЧСРБ и ФНО- $\alpha$ , чем монотерапия аспирином [15]. У больных ОКБ без подъема ST, имевших высокую активность тромбоцитов, показатели вЧСРБ и уровень sCD40L снижались только на фоне двойной терапии [16]. Одновременно было выявлено, что через 8 ч после нагрузочной дозы клопидогрела значительно снижались экспрессия P-селектина и активность тромбоцитов, что совпадало в последующем с уменьшением числа неблагоприятных событий. У больных, прошедших имплантацию коронарного стента, комбинированная терапия более эффективно снижает уровень маркеров. Обнаружено, что уровень СРБ был на 65% ниже среди получивших нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг), чем у больных, не получивших ее [17]. Аналогичное снижение экспрессии CD40L и P-селектина на тромбоцитах и уровень IL-6 в плазме до процедуры ЧКВ и после нее отмечено в работе [18]. В то же время в исследовании ELAPSE [19], несмотря на прием аспирина и клопидогрела до проведения процедуры, экспрессия P-селектина как была высокой до процедуры, так и оставалась

Таблица 1. Компоненты, содержащиеся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и участвующие в воспалении

Названия	Функции
<b>Адгезия</b>	
P-селектин	Адгезия тромбоцитов к эндотелию и лейкоцитам
Фактор Виллебранда	Обеспечивает роллинг тромбоцитов
<b>Хемокины</b>	
Макрофагальный воспалительный белок MIP-1 $\alpha$	Хемотаксис моноцитов и Т-клеток
Регулятор активации процессов экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов RANTES	Хемотаксис моноцитов, эозинофилов и Т-клеток
Хемоаттрактантные белки моноцитов MCP-1, MCP-3	Хемотаксис моноцитов, эозинофилов и Т-клеток
Тромбоцитарный фактор TF-4	Хемотаксис моноцитов и Т-клеток
Нейтрофил-активирующий белок NAP-2	Хемотаксис нейтрофилов
Основной белок тромбоцитов PBP	Хемотаксис нейтрофилов
$\beta$ -тромбоглобулин	Хемотаксис нейтрофилов
Интерлейкин IL-8	Хемотаксис нейтрофилов
Фактор стромальных клеток SDF-1	Хемотаксис лимфоцитов, прогениторных клеток
<b>Цитокины</b>	
Интерлейкин IL-1b	Активирует эндотелий и лимфоциты
Фактор некроза опухоли ФНО- $\alpha$	Активирует эндотелиальные клетки и повышает сосудистую проницаемость
Трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$	Пролиферация, дифференциация, апоптоз, фиброз
Тромбоцитарный фактор роста PDGF	Ангиогенез, фиброз
<b>Защита от патогенов</b>	
Матриксные металлопротеиназы MMP	Растворение белков матрикса
Тромбоцидины, киноцидины	Лизис бактерий
Лизосомальные ферменты	Лизис бактерий, вирусов, инородных частиц

такой же через 12 мес, в то время как sCD40L значительно снижался [19]. В обсуждении авторы показывают, что они получили противоречивые результаты, которые могут быть связаны с незначительным размером выборки (26 больных). Нагрузочная доза 600 мг клопидогрела более быстро и эффективно ингибирует агрегацию тромбоцитов, а также приводит к снижению ишемических осложнений [20]. В сравнительном исследовании действия нагрузочных доз клопидогрела 300 и 450 мг показано, что на фоне приема более высокой дозы наблюдалось более быстрое ингибирование агрегации тромбоцитов и снижение экспрессии P-селектина, в то время как уровень растворимого sP-селектина практически не уменьшался [21]. В исследовании ALBION было показано, что показатели vCRP в первые 24 ч снижались при повышении дозы от 300 мг до 600 мг и 900 мг, но недостоверно [22]. В двух последних исследованиях DECADES (Discontinuation Effect of Clopidogrel After Drug Eluting Stent) и CESSATION исследовали влияние отмены клопидогрела через год приема после ЧКВ на активность тромбоцитов и маркеры воспаления [24,25]. В обоих исследованиях через 4 нед после от-

мены препарата повысился уровень растворимого CD40L, хотя по данным CESSATION эти изменения были недостоверны ( $p=0,32$ ). В то же время, уровень vCD40L в CESSATION постепенно снижался и достиг значимых величин только к 4-й нед, а в DECADES уже на 1-й нед он снизился на 21% ( $P=0,008$ ), а к 4-й нед практически вернулся к первоначальному значению. Авторы предполагают, что длительный прием клопидогрела может приводить к нарушению выработки CRP и CD40L. В то же время, в случае с CRP это может быть связано с ростом активности тромбоцитов после отмены и с присоединением к тромбоцитам части CRP-пентамера, который сам по себе может подавлять агрегацию тромбоцитов, то есть включается внутренняя регуляция активности тромбоцитов [26]. Кроме того, надо учитывать, что исследование маркеров воспаления проводилось через год после вмешательства, когда у большинства больных воспалительный процесс уже стихал, и здесь необходимо было проводить разделение на группы по первоначальному (до отмены) значениям маркеров воспаления. В исследовании ARMYDA через месяц после вмешательства, когда воспаление сохраняется у большинства

Таблица 2. Влияние клопидогрела на уровень некоторых маркеров воспаления, по данным исследований

Исследование	Популяция и длительность терапии	Терапия	Маркеры воспаления	Результаты
<b>Монотерапия клопидогрелом</b>				
ASCET Проспективное рандомизированное открытое [8]	Стабильная ИБС (n=206) 1 год	Аспирин/клопидогрел	вЧСРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, MCP-1, P-селектин, CD40L	Снижение TNF- $\alpha$ (p<0,001), показатели через месяц и через год не отличаются
Проспективное нерандомизированное [9]	Здоровые добровольцы (n=10) 6 дней	Клопидогрел/плацебо	P-селектин	Снижение ТРАП и АДФ-индуцированной экспрессии P-селектина (p<0,03)
<b>Аспирин + клопидогрел</b>				
Проспективное нерандомизированное перекрестное [10]	Атеросклероз периферических артерий (n=44). Здоровые добровольцы (n=9)	Аспирин/клопидогрел/аспирин + клопидогрел	ЛТА, P-селектин тромбоцитов, MAC-1, ICAM-1	Снижение ТРАП и АДФ-индуцированной экспрессии P-селектина, MAC-1, ЛТА и sICAM-1 (p<0,05) на клопидогреле
Проспективное нерандомизированное [11]	Атеросклероз периферических артерий (n=26) 2 нед	Аспирин/клопидогрел/аспирин + клопидогрел	ЛТА, P-селектин, СРБ, sCD40L	Снижение ЛТА и P-селектина на клопидогреле (p<0,001)
Проспективное рандомизированное двойное слепое [12]	Стабильная ИБС (n=73) 8 нед	Аспирин + плацебо/аспирин + клопидогрел	sCD40L, вЧСРБ	Снижение sCD40L на аспирине + клопидогреле (p=0,03), вЧСРБ нет изменений
Проспективное нерандомизированное [13]	Стабильная ИБС (n=103) 5 нед	Аспирин + плацебо/аспирин + клопидогрел	sCD40L, RANTES, вЧСРБ	Снижение sCD40L (p<0,05), RANTES (p<0,01), вЧСРБ (p<0,01) на аспирине + клопидогреле
Проспективное рандомизированное двойное слепое [15]	ОКС без $\uparrow$ ST (n=115) 30 дней	Аспирин/аспирин + клопидогрел	вЧСРБ, TNF- $\alpha$	Снижение вЧСРБ, TNF- $\alpha$ через 7 и 30 дней на аспирине и аспирине + клопидогреле (p<0,01). вЧСРБ и TNF- $\alpha$ ниже на двойной терапии (p<0,05)
Проспективное рандомизированное [16]	ОКС без $\uparrow$ ST (n=86) 36 нед	Клопидогрел/нет	P-селектин, вЧСРБ, sCD40L	Снижение вЧСРБ, sCD40L, P-селектина (p=0,018)
Проспективное нерандомизированное [17]	ЧКВ (n=833) 5 дней	Клопидогрел 300-600 мг	вЧСРБ	Снижение вЧСРБ (p=0,03)
Проспективное нерандомизированное [18]	ЧКВ (n=74) 24 ч	Клопидогрел/нет	ЛТА, CD40L, P-селектин тромбоцитов, sCD40L, IL-6	Снижение ЛТА (p=0,002), CD40L (p=0,0007) до и после ЧКВ. P-селектин (p<0,0007), sCD40L (p=0,04) после ЧКВ. IL-6 не менялся
ALBION Рандомизированное двойное слепое [22]	ОКС без $\uparrow$ ST (n=103) 24 ч	Клопидогрел 300/600/900 мг	вЧСРБ, sCD40L, PAI-1, фактор Виллебранда	Нет отличий
Проспективное нерандомизированное [23]	ОКС без $\uparrow$ ST (n=23) 24 ч	Клопидогрел 300 мг	ЛТА, P-селектин тромбоцитов, sCD40L, sP-селектин	Снижение ЛТА (p<0,01), ТРАП и АДФ-индуцированной экспрессии P-селектина (p<0,01), sCD40L, sP-селектина (p<0,001)

ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИБС – ишемическая болезнь сердца; вЧСРБ – С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли; MCP-1 – хемоаттрактантный белок; CD40L – рецептор тромбоцитов, участвующий во взаимодействии с лейкоцитами; ЛТА – лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты; sP-селектин – растворимый P-селектин; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена; RANTES – регулятор активации процессов экспрессии и секреции нормальных, Т-лимфоцитов; MAC-1 – мембран-аттрактантный комплекс; ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии

Таблица 3. Влияние лечения клопидогрелом 75 мг/день на тромбоциты у больных ИБС

Группа	Спонтанная агрегация (отн. ед)	5 $\mu$ М АДФ (%)	Количество ЛТА (%)	Большие ретикулярные тромбоциты (%)	СОТ (фл)	Уровень вчСРБ (нг/л)
Здоровые, n=18	1,1 $\pm$ 0,3	35,6 $\pm$ 13,1	0	0	8,6 $\pm$ 1,3	0,27 $\pm$ 0,2
<b>До клопидогрела</b>						
Больные ИБС (ЛТА+), n=34	2,7 $\pm$ 0,9	61,1 $\pm$ 11,7	32,3 $\pm$ 14,2	4,4 $\pm$ 2,5	12,6 $\pm$ 2,7	2,7 $\pm$ 0,6
Больные ИБС (ЛТА-), n=76	1,5 $\pm$ 0,6	48,4 $\pm$ 12,3	0	0,9 $\pm$ 0,6	9,2 $\pm$ 1,9	0,54 $\pm$ 0,4
<b>Клопидогрел 75 мг/день (2 мес)</b>						
Больные ИБС (ЛТА+)	1,7 $\pm$ 0,8*	38,3 $\pm$ 15,2*	8,9 $\pm$ 6,7*	1,7 $\pm$ 0,7	10,7 $\pm$ 2,1*	1,7 $\pm$ 0,9*
Больные ИБС (ЛТА-)	1,3 $\pm$ 0,7*	22,7 $\pm$ 12,1*	0	0,7 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 1,0	0,42 $\pm$ 0,3

\* $p < 0,05$ . АДФ – аденозиндифосфат; ЛТА – лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты; СОТ – средний объем тромбоцитов (показатель определяется с помощью гемоанализатора); вчСРБ – измеренный высокочувствительным методом уровень СРБ в крови

больных, влияние клопидогрела было значимым и зависело от дозы препарата [27]. Через месяц приема препарата вчСРБ значительно снизился ( $p=0,016$ ), при этом он был почти в 2 раза ниже в группе принимавших 150 мг/день по сравнению с терапией 75 мг/день клопидогрела. Подавление высокой активности тромбоцитов также было более эффективным на высокой дозе (50 $\pm$ 20% против 31 $\pm$ 20%). Эти данные свидетельствуют о том, что в период выраженного воспалительного процесса двойная доза клопидогрела более эффективна, чем стандартная.

По данным литературы, клопидогрел обладает плейотропным эффектом, который выражается в противовоспалительном действии, опосредованном через ингибирование тромбоцитов. Однако данных о влиянии клопидогрела на морфологическую картину и функции тромбоцитов, характерных для воспалительного процесса, недостаточно. Поэтому целью нашего исследования был анализ литературных и собственных данных о влиянии клопидогрела на тромбоциты при воспалении и выявление особенностей его использования у больных ИБС.

## Материал и методы

В исследование были включены 110 больных документированной ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III ф.к. (73 мужчины и 37 женщин) в возрасте 42-67 лет (в среднем 52,6 $\pm$ 6,2 лет) и 18 здоровых добровольцев (11 мужчин и 7 женщин) в возрасте 29-53 года (в среднем 39,2 $\pm$ 9,8 лет). Ранее 67 больных перенесли инфаркт миокарда, а 86 была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация коронарных сосудов или операция АКШ. У 84 (76,3%) больных наблюдалась ГЛП согласно критериям ВОЗ. Артериальная гипертензия была у 59 (53,6%) больных. Исследование проводилось на фоне базисной терапии, которая у большинства больных включала прием 75-125 мг/сутки аспирина. Для оценки функций тромбоцитов кровь собирали самотеком в 0,13 М раствор цитрата натрия в

соотношении 9:1 и центрифугировали при 180g 17 мин.

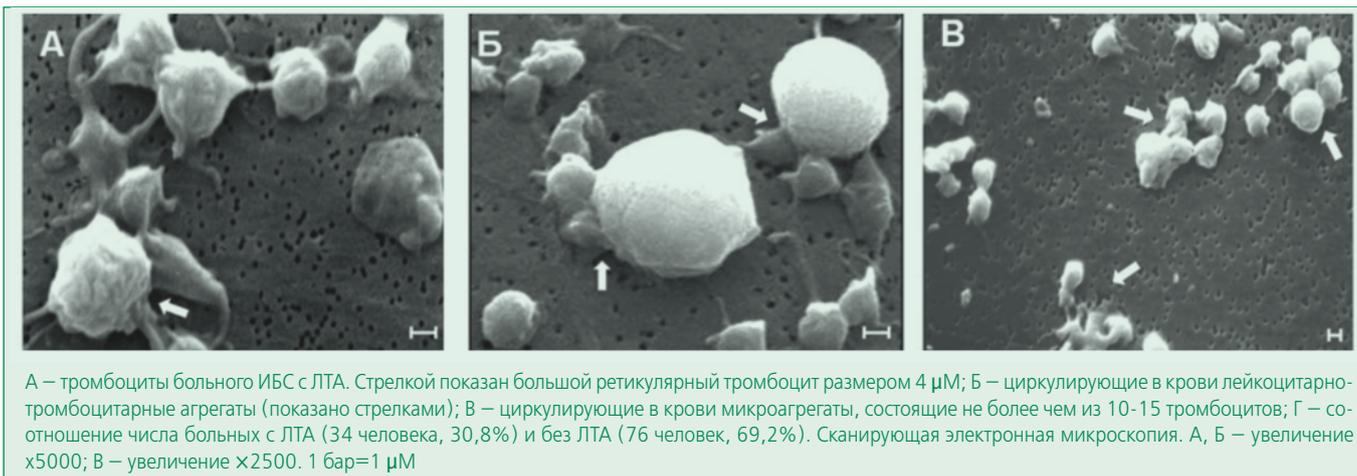
**Агрегация.** Способность к образованию агрегатов малого размера исследовали по спонтанной агрегации с помощью оценки среднего радиуса агрегатов, а 5.0  $\mu$ М АДФ-индуцированную агрегацию регистрировали традиционным турбидометрическим способом на лазерном анализаторе агрегации «БИОЛА».

**Сканирующая электронная микроскопия.** 10  $\mu$ л цельной крови непосредственно после забора фиксировали в 2,5% глutarовом альдегиде (1:30) для дальнейшего исследования морфологии тромбоцитов, микроагрегатов и ЛТА. Образцы фиксировали 1,5 ч при комнатной температуре, затем помещали на поликарбонатные мембраны с порами диаметром 0,22  $\mu$ М, обезвоживали, высушивали и напыляли. Подсчет ЛТА, тромбоцитов различной формы и их микроагрегатов проводили на 25 полях сканирования при увеличении в  $\times$ 2500 раз в сканирующем электронном микроскопе «PHILLIPS PSEM 550x» и выражали в % к общему количеству клеток в образце. В группе здоровых добровольцев на долю дисковидных тромбоцитов приходится 92,0 $\pm$ 3,2%, сферических тромбоцитов обнаруживается 5,7 $\pm$ 0,9%, биполярных протромбоцитов – 2,3 $\pm$ 0,4%, и полностью отсутствуют большие или ретикулярные тромбоциты, микроагрегаты и ЛТА.

**Средний объем тромбоцитов (СОТ).** Измерение СОТ проводили на гемоанализаторе. На сегодняшний день этот показатель оценки тромбоцитов считается воспроизводимым и независимым от активации клеток, происходящей при выделении и обработке в условиях *in vitro*, показателем риска тромбоза у пациентов. Средний объем тромбоцитов считается нормальным, если он не превышает 10 фл.

Уровень СРБ в плазме оценивали высокочувствительным методом проточной нефелометрии на нефелометре «BN ProSpec».

Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 6.0 с использованием описательной и непараметрической статистики. Количественные



**Рисунок 2. Особенности тромбоцитов при воспалении**

данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение в выборке, а  $\sigma$  – стандартное отклонение от среднего.

## Результаты

Нами выполнено исследование морфофункционального состояния тромбоцитов у больных ИБС с учетом субклинического воспаления, оцениваемого по повышению значений концентрации СРБ, регистрируемого высокочувствительным методом. При воспалении активация тромбоцитов приводит к образованию ЛТА, выявленных нами у 34 (30,8%) больных (рис. 2Б). Количество лейкоцитов, находящихся в агрегатах, составило  $32,3 \pm 14,2\%$  от общего числа лейкоцитарных клеток. У остальных 76 (69,2%) больных ЛТА отсутствовали, что характерно для здоровых лиц. При разделении больных по принципу присутствия или отсутствия ЛТА оказалось, что в группе с наличием ЛТА (ЛТА+) уровень СРБ был значительно выше ( $2,7 \pm 0,6$ ), чем в группе ЛТА-, где его уровень  $0,54 \pm 0,4$  нг/л приближался к норме, соответствующей  $0,27 \pm 0,2$  нг/л (табл. 3). Такая картина свидетельствует о том, что на момент взятия крови у больных с повышенным содержанием СРБ был воспалительный процесс, а образование ЛТА еще раз подтверждает правомочность такого утверждения. У больных с ЛТА+ в крови наблюдали снижение числа дисковидных тромбоцитов и повышение количества активированных сферических форм (до  $24,7 \pm 4,6\%$ ) по сравнению с контролем, а также появление больших ретикулярных тромбоцитов с повышенным протромботическим потенциалом, которых нет у здоровых лиц (рис. 2А). У 33% больных число ретикулярных тромбоцитов превышало 2% и коррелировало с повышенной спонтанной агрегацией ( $r=0,376$ ). Повышенный СРБ наблюдался у больных с ЛТА, хотя их количество не коррелировало с числом ретикулярных тромбоцитов. Кроме того, у больных в группе ЛТА+ отмечено повышение СОТ до  $12,6 \pm 2,7$  фл по сравнению с  $9,2 \pm 1,9$  фл в группе ЛТА- и

$8,6 \pm 1,3$  фл в контроле. Можно предположить, что именно появление больших ретикулярных тромбоцитов приводит к повышению СОТ. Повышенный гемостатический потенциал ретикулярных тромбоцитов способствует агрегации тромбоцитов и появлению в крови циркулирующих агрегатов (рис. 2В), которые не были обнаружены ни у больных с ЛТА-, ни у здоровых лиц. В целом, активация тромбоцитов при воспалении сопровождается повышением функциональной активности. У большинства больных выявляется повышенная спонтанная агрегация, хотя почти у четверти больных агрегационный ответ сохраняется в пределах нормальных величин. Повышение способности тромбоцитов спонтанно агрегировать характерно для воспаления. В то же время, индуцированная агрегация на 5  $\mu\text{M}$  АДФ повышается редко. Возможно, это связано с тем, что большинство больных на момент исследования принимали аспирин, который снижает АДФ-индуцированную агрегацию, но в меньшей степени влияет на спонтанную агрегацию и не затрагивает образование ЛТА и ретикулярных тромбоцитов.

Клопидогрел оказывал действие как на морфологию тромбоцитов, так и на их функциональное состояние. Через 2 мес приема 75 мг/день клопидогрела в крови больных из группы ЛТА+ почти в 4 раза снижалось количество ЛТА ( $p < 0,001$ ), в 2,5 раз число больших ретикулярных тромбоцитов ( $p < 0,01$ ), с чем может быть связано уменьшение СОТ, и приближались к нормальным значениям показатели спонтанной агрегации ( $p < 0,001$ ). И хотя АДФ-индуцированная агрегация также снижалась почти в 2 раза ( $p < 0,05$ ), ее колебания были в пределах нормальных значений. В группе с ЛТА- клопидогрел также снижал практически все параметры, но эффект был менее выражен (табл. 3).

## Обсуждение

Тромбоциты кроме известного участия в образовании тромба играют важную роль в иммунных процессах и воспалении. Характерной реакцией тромбо-

цитов на воспаление служит образование ЛТА, которое происходит в результате их активации и приводит к запуску целого каскада провоспалительных реакций [28]. Появление ЛТА может служить диагностическим признаком воспалительного ответа организма, в частности при инфаркте миокарда [29]. Помимо ЛТА характерным признаком воспаления является появление в крови больших ретикулярных тромбоцитов и микроагрегатов, а также спонтанная агрегация. Ретикулярные тромбоциты рождаются из мегакариоцитов с высокой плоидностью ядра. Повышение плоидности совершается под действием цитокинов, уровень которых значительно возрастает при воспалении. Происходит образование цепочки, в которой в ответ на появление медиаторов воспаления активируются тромбоциты и лейкоциты, выделяющие в кровоток цитокины, а те, в свою очередь действуя на мегакариоциты, меняют тромбоцитопоез. В результате рождаются большие ретикулярные тромбоциты с повышенным содержанием прокоагулянтных факторов, высокой функциональной активностью, увеличенным содержанием внутриклеточных цитокинов, что в конце концов усиливает и развитие воспалительного процесса, и риск тромбоза. Косвенным отражением появления в крови таких тромбоцитов может служить показатель СОТ, который предлагается использовать для прогнозирования риска развития тромботических событий у больных [30].

В настоящее время атеросклероз рассматривают как хроническое заболевание, при котором волны воспаления чередуются с волнами репарации. С учетом этого обстоятельства можно объяснить, почему среди больных со стабильной формой течения встречаются лица с разной выраженностью воспаления, а также понять различия в состоянии тромбоцитов при исследовании клинически однородных групп больных.

Воспаление может быть причиной возникновения резистентности к терапии антиагрегантами [30]. Нами выявлено, что клопидогрел не только обладает анти-тромботическим эффектом, но и способен снижать характерные для воспаления изменения морфологии и функций тромбоцитов. Выявленное в приведенных выше работах влияние клопидогрела на снижение уровня Р-селектина, CD40L, ряда цитокинов и других молекул, которые появляются в крови в результате провоспалительной активации тромбоцитов, может быть связано как с его прямым действием на продукцию этих клеток, так и на их функциональное состояние в кровотоке. В то же время, нельзя исключить, что использование дезагрегантов, подавляющих активность тромбоцитов, может негативно влиять на иммунную функцию тромбоцитов.

### Заключение

Клопидогрел является одним из наиболее широко применяемых в мире сердечно-сосудистых препаратов. В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ имеет обращение достаточно широкий круг воспроизведенных препаратов клопидогрела, терапевтически эквивалентных оригинальному, например Плагрил (Dr.Reddy's Laboratories, Индия) [33,34]. В данной статье представлены доказательства реального превентивного действия в отношении осложнений коронарного атеросклероза, которое определяется, по-видимому, не только чисто антиагрегантным эффектом, но и некоторыми более глубокими эффектами, в частности противовоспалительной направленности, что требует дальнейшего изучения.

*Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ  
№ 09-04-01329-а и № 11-04-01332*

## Литература

1. Rex S. et al. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signalling pathways, intracellular protein-protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost* 2009; 102: 97–110
2. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease. Chita: Ekspress-Izdatel'stvo; 2010. Russian (Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство; 2010).
3. Nurden A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011; 105 (Suppl 1): S13–S33
4. Wang L., Jacobsen S.E., Bengtsson A., Erlinge D. P2 receptor mRNA expression profiles in human lymphocytes, monocytes and CD34+ stem and progenitor cells. *BMC Immunol* 2004; 5:16–21
5. Myrtek D., Idzko M. Chemotactic activity of extracellular nucleotides on human immune cells. *Purinergic Signal* 2007; 3: 5–11
6. Graff J., Harder S., Wahl O. et al. Anti-inflammatory effects of clopidogrel intake in renal transplant patients: effects on platelet-leukocyte interactions, platelet CD40 ligand expression, and proinflammatory biomarkers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(5): 468–476
7. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006;55(3): 780–784
8. Solheim S. et al. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Haemost* 2006; 96: 660–664
9. Klinkhardt U. et al. Clopidogrel, but not abciximab, reduces platelet leukocyte conjugates and P-selectin expression in a human ex vivo in vitro model. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 176–185
10. Klinkhardt U. et al. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 232–241
11. Rao A.K. et al. Effect of antiplatelet agents clopidogrel, aspirin, and cilostazol on circulating tissue factor procoagulant activity in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 2006; 96: 738–743
12. Azar R.R. et al. Effects of clopidogrel on soluble CD40 ligand and on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006; 151: 521.e1–521.e4
13. Heitzer T. et al. Clopidogrel improves systemic endothelial nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease: evidence for antioxidant and anti-inflammatory effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1648–1652.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
15. Chen Y.G. et al. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Chin Med J* 2006; 119: 32–36
16. Vavuranakis M. et al. Randomized comparison of the effects of ASA plus clopidogrel versus ASA alone on early platelet activation in acute coronary syndromes with elevated high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand levels. *Clin Ther* 2006; 28: 860–871
17. Vivekananthan D.P. et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 358–360
18. Quinn M.J. et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 679–684
19. Saw J. et al. The ELAPSE (Evaluation of Long-Term Clopidogrel Antiplatelet and Systemic Anti-Inflammatory Effects) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1826–1833
20. Jeffrey L., Anderson J. et al., 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. *Circulation* 2011; 123: e426–e579
21. Seyfarth H.J. et al. Effect of 300- and 450-mg clopidogrel loading doses on membrane and soluble P-selectin in patients undergoing coronary stent implantation. *Am Heart J* 2002; 143: 118–123
22. Montalescot G. et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 931–938
23. Xiao Z., Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1982–1988
24. Wykrzykowska J. et al. Effect of clopidogrel discontinuation at 1 year after drug eluting stent placement on soluble CD40L, P-Selectin and CRP levels: DECADES (Discontinuation Effect of Clopidogrel After Drug Eluting Stent): a multicenter, open-label study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:410–17
25. Sambu N. et al. Effect of clopidogrel withdrawal on platelet reactivity and vascular inflammatory biomarkers 1 year after drug-eluting stent implantation: results of the prospective, single-centre CES-SATION study. *Heart*. 2011;97:1661–1667
26. Eisenhardt S., Thiele J., Bannasch H. C-reactive protein How conformational changes influence inflammatory Properties. *Cell Cycle* 2009; 8(23): 3885–3892
27. Patti G. et al. High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:771–778
28. Linden M., Jackson D. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42(11): 1762–1766
29. Michelon A., Barnard M., Krueger L. et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104(13): 1533–1537
30. Chu S., Becker R., Berger P. et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(1):148–156
31. Pitchford S.C. Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. *British J Pharmacol* 2007; 152: 987–1002
32. Muhlestein J. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb Haemost* 2010; 103: 71–82
33. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 31th ed. U.S. Department Of Health And Human Services FDA, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>
34. Yakusevich VV Petrochenko AS, Simonov, VS, etc. The effect on platelet aggregation activity of the original (Plavix, Sanofi-Aventis, France) and generic (Plagril, Dr.Reddy's, India) drug clopidogrel (results of a randomized comparative crossover study). *Clinician* 2012; (1): (in press). Russian (Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.С., и др. Влияние на агрегационную активность тромбоцитов оригинального (Плавикс, Sanofi-Aventis, Франция) и генерического (Плагрил, Dr.Reddy's, Индия) препаратов клопидогреля (результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования). *Клиницист* 2012; (1): (в печати)).

Поступила 12.12.2011

Принята в печать 13.12.2011

# ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТОПРОЛОЛОМ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ

В.Э. Олейников\*, И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, Л.И. Гусаковская, Е.А. Мельникова  
Пензенский государственный университет, Медицинский институт. 440026, Пенза, ул. Красная, 40

## Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность

В.Э. Олейников\*, И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, Л.И. Гусаковская, Е.А. Мельникова  
Пензенский государственный университет, Медицинский институт. 440026, Пенза, ул. Красная, 40

**Цель.** Оценить антигипертензивную эффективность и влияние на артериальную ригидность 24-недельного применения метопролола тартрата у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени.

**Материал и методы.** Пациенты с АГ 1-2 степени (n=38) получали терапию метопролола тартратом в суточной дозе 50-200 мг в течение 24 нед. Исходно и в конце исследования проводили бифункциональное суточное мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиограммы с определением показателей центрального аортального давления, выполняли объёмную сфигмографию.

**Результаты.** Через 24 нед монотерапия метопролола тартратом была эффективна в 47,2% случаев. Согласно данным суточного мониторирования артериальной ригидности, отмечено значимое улучшение показателей центрального аортального давления: [систолическое АД уменьшилось с 129,8±7,3 до 118,8±7,2 мм рт.ст.; p<0,001; диастолическое АД с 90 (87;93) до 80 (77;84); p<0,001] при отсутствии изменения индекса аугментации (с 18,3±13,2 до 19,5±13,4; p>0,05). Наблюдалось значимое снижение показателей жёсткости артерий по результатам объёмной сфигмографии: CAVI<sub>1</sub> с 8,6 (8,1;9,6) до 8,0 (7,3;8,3), p<0,01; L-CAVI<sub>1</sub> с 8,9 (7,6;9,9) до 7,9 (7,2;8,5), p<0,001.

**Заключение.** Метопролола тартрат является эффективным антигипертензивным препаратом, улучшающим структурно-функциональные свойства артерий.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, центральное аортальное давление, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, метопролола тартрат.

РФК 2011;7(6):685-689

## Effect of metoprolol therapy on the arterial stiffness

V.E. Oleynikov\*, I.B. Matrosova, Y.A. Tomashevskaya, L.I. Gusakovskaya, E.A. Melnikova  
Penza State University, Institute of Medicine. Krasnaya ul. 40, Penza, 440026 Russia

**Aim.** To evaluate an antihypertensive efficacy and influence on the arterial stiffness of 24-week treatment with metoprolol tartrate in patients with hypertension (HT) degree 1-2.

**Material and Methods.** Patients with HT degree 1-2 (n=38) received therapy with metoprolol tartrate 50-200 mg QD for 24 weeks. Bifunctional daily blood pressure (BP) and electrocardiogram monitoring with evaluation of central aortic pressure indicators as well as volume sphygmography were performed at baseline and after 24 weeks of therapy.

**Results.** The 24-week therapy with metoprolol tartrate was effective in 47.2% of patients. Significant improvement in central aortic pressure [systolic BP decreased from 129.8±7.3 to 118.8±7.2 mm Hg; p<0.001; diastolic BP decreased from 90 (87;93) to 80 (77;84) mm Hg; p<0.001] with the not significant changes of augmentation index (from 18.3±13.2 to 19.5±13.4; p>0.05). Significant reduction in arterial stiffness indexes was revealed with volume sphygmography: CAVI<sub>1</sub> from 8.6 (8.1;9.6) to 8.0 (7.3;8.3); p<0.01; L-CAVI<sub>1</sub> from 8.9 (7.6;9.9) to 7.9 (7.2;8.5), p<0.001.

**Conclusion.** Metoprolol tartrate is an effective antihypertensive drug that improves the structural and functional properties of arteries.

**Key words:** arterial hypertension, beta-blockers, central aortic pressure, pulse wave velocity, augmentation index, metoprolol tartrate.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):685-689**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleynikoff@sura.ru

В настоящее время в кардиологии существуют две парадигмы относительно применения бета-адреноблокаторов (БАБ). С одной стороны, очевидна их польза для улучшения прогноза у пациентов с перенесённым инфарктом миокарда, больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. С другой стороны, согласно опубликованному в 2008 г. мета-анализу S. Bangalore et al. [1], у лиц с артериальной гипертензией (АГ) снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), обусловленное приёмом БАБ, сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Полученные данные о неблагоприятных эффектах БАБ у больных АГ авторы связывают с негативным воздействием препаратов этой группы на центральную гемодинамику, в частности на такой важный показатель, как отражённая волна.

Тем не менее, практика показывает, что БАБ не могут рассматриваться как однородная группа, поскольку существуют и прямо противоположные сведения об улучшении показателей центрального давления в аорте при лечении отдельными представителями этого класса лекарственных средств [2].

Представляется актуальным выяснение характера влияния на центральную пульсовую волну широко распространённого кардиоселективного БАБ метопролола.

Цель настоящего исследования состояла в оценке антигипертензивной эффективности и влияния на артериальную ригидность 24-недельного применения метопролола у больных АГ 1-2 степени.

## Материал и методы

В открытое простое проспективное исследование включены 38 пациентов (14 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 27 до 59 лет с АГ 1-2 степени.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом.

Критериями невключения в исследование являлись симптоматическая АГ, АГ 3 степени; нестабильная

Сведения об авторах:

**Олейников Валентин Эливич** — д.м.н., профессор, зав.

кафедры терапии МИ ПГУ

**Матросова Ирина Борисовна** — к.м.н., доцент той же кафедры

Томашевская Юлия Анатольевна — к.м.н., доцент той же кафедры

**Гусаковская Людмила Ивановна** — к.м.н., ассистент

той же кафедры

**Мельникова Евгения Александровна** — аспирант той же кафедры

стенокардия, инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность 3-4 ФК; заболевания печени и почек; сахарный диабет, требующий медикаментозной коррекции инсулином.

Исходно (после 2-недельного отмывочного периода) и спустя 24 нед приема препарата всем пациентам выполнено стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Эффективность терапии оценивали по результатам офисного измерения АД, которое проверяли на каждом из визитов с учетом рекомендаций, а также согласно результатам суточного мониторирования АД (СМАД) [3].

Всем пациентам после исходного обследования назначали метопролола тартрат (Эгилок Ретард; EGIS, Венгрия). Дозу титровали от 50 до 200 мг/сут. При недостижении целевых значений АД через 4 нед на фоне монотерапии назначали дополнительно гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут.

Для оценки пульсовой волны на центральном уровне применяли метод бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором «VpLab» МНСДП-3 («Петр Телегин», Россия) с программой Vasotens. Изучали следующие показатели: центральное (аортальное) систолическое, диастолическое и пульсовое давление (САД<sub>ао</sub>, ДАД<sub>ао</sub> и ПАД<sub>ао</sub>, соответственно); время распространения отраженной волны (RWTT); скорость пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ао</sub>); амплификацию пульсового давления (PPA); индекс аугментации в аорте (Aix<sub>ао</sub>). Вычисляли PWV<sub>ао</sub> пр. и RWTT пр., значения которых были приведены к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин; а также Aix<sub>ао</sub> пр. и PPA пр., значения которых были приведены к ЧСС 75 уд/мин.

Структурно-функциональные свойства артерий оценивали методом объемной сфигмографии у 22 из 38 пациентов прибором «VaSera-1000» (Fukuda Denshi, Япония) по следующим характеристикам: скорость распространения пульсовой волны по артериям преимущественно эластического типа (R/L-PWV), скорость распространения пульсовой волны по артериям преимущественно мышечного типа (B-PWV), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV) и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI<sub>1</sub> и L-CAVI<sub>1</sub>. Проведение объемной сфигмографии только у части пациентов было обусловлено техническими причинами.

Статистическую обработку данных проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc). При правильном распределении для анализа применялись параметрический критерий Стьюдента, при неправильном — непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  при нормальном распределении; при асим-

метричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей.

## Результаты

Средний возраст пациентов составил  $49,8 \pm 8,5$  лет. Исходный уровень офисного АД соответствовал 1-2 степени артериальной гипертонии (ВНОК, 2010): САД =  $153,1 \pm 8,7$  мм рт.ст. и ДАД =  $96,4 \pm 5,1$  мм рт.ст.

Через 24 нед лечение по протоколу закончили 36 (95%) пациентов из числа включенных в исследование, 2 пациента были исключены из исследования по причине низкой приверженности терапии.

Монотерапия метопрололом (Эгилок ретард) была эффективна, т.е. достигнуты целевые уровни АД у 17 (47,2%) пациентов, при этом средняя доза препарата составила  $129,3 \pm 11,7$  мг/сут. При этом 19 (52,8%) больных из-за недостижения целевого уровня АД получали дополнительно гидрохлортиазид. По итогам 24-недельной терапии у 32 (88,9%) больных достигнуты целевые значения АД, у 4 (11,1%) пациентов результат лечения расценивался как хороший.

Достоверную положительную динамику офисного АД наблюдали уже ко 2-й нед лечения с дальнейшим снижением к 24-й нед: САД снизился с  $153,1 \pm 8,7$  до  $128,1 \pm 7,3$  мм рт.ст. ( $\Delta 15,9\%$ ;  $p < 0,05$ ), ДАД — с  $96,4 \pm 5,1$  до  $82,6 \pm 6,1$  мм рт.ст. ( $\Delta 13,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). ЧСС снизилась на 13,1% (с  $77,6 \pm 5,1$  до  $69,1 \pm 4,8$  уд/мин;  $p < 0,05$ ) в мин.

Позитивное влияние метопролола на АД подтверждено результатами СМАД, согласно которым был установлен умеренный антигипертензивный эффект препарата у пациентов с АГ 1-2 степени.

Переносимость препарата была приемлемой. У 3 (8,3%) пациентов периодически отмечалась сухость во рту; 2 (5,6%) пациента испытывали незначительную головную боль, 1 (2,8%) мужчина отметил снижение либидо и тревожность на 8-й нед терапии. Указанные явления не потребовали отмены препарата.

Через 24 нед фармакотерапии отмечено значимое уменьшение среднесуточных показателей центрального аортального давления: САД<sub>ао</sub>, ДАД<sub>ао</sub> и СрАД<sub>ао</sub>. Прием метопролола не сопровождался увеличением показателя Aix<sub>ао</sub>. Выявлено значимое снижение PWV<sub>ао</sub> на 6,1%, амплификации пульсового давления на 2,4% и увеличение центрального RWTT на 4,8% (табл. 1).

Исследование жесткости артерий методом объемной сфигмографии проводили у 22 пациентов. На фоне лечения метопрололом (Эгилок ретард) отмечено значимое снижение большинства параметров скорости распространения пульсовой волны (СРПВ): в артериях преимущественно эластического типа (R-PWV, L-PWV) на 6,5% и 6%, соответственно, в артериях мышечного типа (B-PWV) — на 16,3%, чего не наблюда-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД и центральной гемодинамики по данным бифункционального мониторинга АД и ЭКГ на фоне 24-недельной терапии метопрололом (n=36)

Показатель	Исходно	24 недели
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	139,6±4,8	125,6±4,0**
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	86,8±5,6	77,0±6,9**
Среднее АД, мм рт.ст.	106,5±2,6	95,1±4,3*
Индекс времени САД, %	59,2±12,7	16,2±5,4**
Индекс времени ДАД, %	52,6±23,2	24,1±13,6**
Пульсовое АД, мм рт.ст.	51,6±6,8	46,4±6,2**
ЧСС, уд/мин	74,0±2,0	65,8±6,7**
САД <sub>ао</sub> , мм рт.ст.	129,8±7,3	118,8±7,2***
ДАД <sub>ао</sub> , мм рт.ст.	90,0 (87,0; 93,0)	80,0 (77,0; 84,0)***
СрАД <sub>ао</sub> , мм рт.ст.	108,0 (104,0; 110,0)	98,0 (93; 103)***
ПАД <sub>ао</sub> , мм рт.ст.	39,4±5,4	38,2±5,9
Aix <sub>ао</sub> , %	18,3±13,2	19,5±13,4
Aix <sub>ао</sub> пр, %	17,6±12,4	15,2±14,8
PPA	125,0 (121,0;128,0)	122,0 (118,0;126,0)**
PPA пр	124,0 (123,0;130,0)	126,0 (123,0;132,0)
PWV <sub>ао</sub> , м/с	8,2±0,6	7,7±0,4**
PWV <sub>ао</sub> пр, м/с	7,5±1,0	6,8±0,9
RWTT, мс	134,1±9,1	140,6±11,3***
RWTT пр, мс	154,6±18,5	150,0 (145,0;157,0)

PWV<sub>ао</sub> пр, RWTT пр – значения приведены к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин; Aix<sub>ао</sub> пр, PPA пр – значение приведено к ЧСС 75 уд/мин;  
\*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 по сравнению с исходными значениями. Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)

Таблица 2. Динамика показателей жесткости артерий по данным объемной сфигмографии на фоне 24-недельной терапии метопрололом (n=22)

Показатель	0 недель	24 недели
PWV в аорте, м/с	6,8 (5,1;10,8)	7,9 (5,3;10,5)
R-PWV, м/с	13,9 (12,5;16,2)	13,0 (11,7;15,0)**
L-PWV, м/с	13,5 (12,1;18,1)	12,7 (11,5;13,9)**
B-PWV, м/с	8,0±1,3	6,7±1,3**
R-AI	1,2 (1,0;1,6)	1,2 (1,0;1,7)
CAVI <sub>1</sub>	8,6 (8,1;9,6)	8,0 (7,3;8,3)**
L-CAVI <sub>1</sub>	8,9 (7,6;9,9)	7,9 (7,2;8,5)***

\*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 по сравнению с исходными значениями. Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)

лось в аорте. 24-недельная терапия метопрололом сопровождалась значимым улучшением показателей истинной сосудистой жесткости CAVI – на 7,0%, L-CAVI – на 11,2% (табл. 2).

## Обсуждение

Бета-адреноблокаторы – достаточно гетерогенная группа лекарственных средств, представители которой классифицируются по степени селективности, липофильности, способам элиминации. Имеются определённые различия в показаниях к применению препаратов этой группы, что обусловлено осо-

бенностями органопротективного действия. Между тем характер их влияния на структурно-функциональные свойства магистральных артерий ранее во внимание не принимался [4].

В последние годы появился новый способ оценки сосудистой ригидности – анализ пульсовой волны, зарегистрированной на центральном уровне, то есть в восходящей аорте. Известно, что по мере удаления от сердца наблюдается постепенное увеличение сопротивления резистивных артерий, вследствие чего происходят некоторое повышение САД и снижение ДАД. Таким образом, давление, измеренное на плече, отличается от

«истинного» аортального давления. Считается, что пульсовая волна, зарегистрированная на центральном уровне, то есть в восходящей аорте, в большей степени отражает истинную нагрузку на левый желудочек и стенки основных крупных артерий. Центральное давление продемонстрировало свою лучшую прогностическую ценность у пациентов с конечной стадией хронической почечной недостаточности, при АГ и у больных ИБС [5]. Пульсовую волну анализируют по трем главным параметрам: центральное пульсовое АД, центральное систолическое давление и индекс аугментации.

В немногочисленных клинических исследованиях при оценке динамики артериальной ригидности на фоне лечения БАБ использовали именно эти характеристики. Анализ результатов этих исследований позволяет сделать вывод, что некоторые БАБ оказывают негативное влияние на показатели центральной гемодинамики, так как в меньшей степени снижают центральное давление, чем АД, измеренное на плечевой артерии [2]. Так, в исследовании ASCOT-CAFE у больных АГ комбинация ателолола и гидрохлортиазида в сравнении с сочетанием амлодипина и периндоприла в равной степени способствовала снижению АД, измеренному традиционным способом и СРПВ, но не обеспечивала оптимального влияния на центральное аортальное давление [6]. Результаты исследования REASON показали, что комбинация ингибитора АПФ с диуретиком в отличие от ателолола вызывала снижение индекса аугментации на сонной артерии, позволяющее косвенно судить об отражённой волне на центральном уровне [7].

На результатах этих исследований, вероятно, базируется гипотеза S. Bangalore et al., согласно которой уменьшение ЧСС приводит к десинхронизации прямой и отражённой пульсовых волн в аорте. Брадикардия вызывает гемодинамическое смещение отражённой волны, которая возвращается раньше, повышая в аорте систолическое давление и снижая диастолическое [2]. Между тем, механизмы влияния БАБ на электрофизиологические свойства миокарда хорошо изучены. Известно, что препараты этой группы вызывают удлинение интервалов PQ, RR и укорочение интервала QT. В доступных литературных источниках отсутствуют сведения об увеличении QRS при лечении БАБ [8]. По всей видимости, причины влияния на центральное аортальное давление применительно к ателололу имеют иное объяснение, нежели удлинение систолы, которое он не вызывает.

Известны ключевые факторы, вносящие основной вклад в формирование отражённой волны: это эластические свойства артерий, определяющие скорость распространения пульсовой волны и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [9]. Меж-

ду тем, БАБ по-разному влияют на эти параметры. Существуют данные о позитивном воздействии препаратов этой группы на индекс аугментации. Установлено, что вазодилатирующие БАБ (небиволол и карведилол), повышая синтез оксида азота, вызывают расширение артерий и снижение ОПСС, что позволяет нивелировать прирост отражённой волны [10, 11].

В настоящем исследовании 24-недельная терапия метопрололом (Эгилок ретард) помимо гипотензивного эффекта сопровождалась улучшением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки, оцененных разными методиками. По данным объёмной сфигмографии, отмечено снижение СРПВ в артериях различного типа. Известно, что уровень АД — один из главных факторов, определяющих СРПВ, однако достоверная динамика индекса CAVI свидетельствует, что регресс ремоделирования сосудистой стенки проявлял себя независимо от снижения давления.

Особого внимания заслуживают данные бифункционального суточного мониторинга АД. Несмотря на снижение ЧСС (на 13,3%), терапия метопролола тартратом не вызывала ухудшения значений индекса аугментации и ПАДао и, следовательно, не оказывала негативного влияния на отражённую волну. Очевидно, статистически значимое снижение САД<sub>ао</sub>, ДАД<sub>ао</sub> и СрАД<sub>ао</sub> было обусловлено именно этим свойством препарата. Позитивная динамика СРПВ в аорте, PWTT подтверждает благоприятное воздействие метопролола на сосудистую ригидность.

Бета-адреноблокаторы оказывают влияние на артериальную стенку не напрямую, а косвенно. Вследствие частичной блокады почечных  $\beta_1$ -адренорецепторов метопролол снижает активность ренина плазмы крови, что приводит к уменьшению вазоконстрикции, опосредованной ангиотензином II, а также сглаживанию других ангиотензиновых эффектов (гипертрофии, пролиферации, окислительного стресса). Метопролол, как и все БАБ, изменяет чувствительность барорецепторов, вызывает ослабление прессорного действия катехоламинов на сосудистую стенку и повышает в ней уровень простагландинов [12]. Антиатерогенная активность этого препарата доказана исследованиями BCAPS и ELVA [13, 14].

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что БАБ, вероятно, по-разному влияют на показатели центральной гемодинамики и риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Утверждение, что брадикардия при терапии БАБ за счёт удлинения систолы приводит к ухудшению показателей центральной гемодинамики, не имеет оснований с электрофизиологической точки зрения. Влияние на отражённую волну необходимо анализировать применительно к каждому из представителей этого класса лекарственных средств в отдельности. Для решения этой задачи

необходимы клинические исследования и математическая модель, включающая переменные, влияющие на отражённую волну — продолжительность диастолы, СРПВ, ОПСС.

Ограничения исследования. С учетом различного влияния БАБ на артериальную ригидность существенным ограничением исследования является отсутствие контрольной группы. Кроме того, влияние на результаты могло оказать наличие комбинированной терапии у части пациентов, а также определение артериальной ригидности при помощи объёмной сфигмометрии не у всех пациентов.

## Литература

1. Bangalore S., Sawhney S., Messeri F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482-9.
2. Agabiti-Rosei E., Porteri E., Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5:353-360.
3. National guidelines for diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7 (6) suppl 2: 1-42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6) приложение 2: 1-42).
4. Pedersen M.E., Cockcroft J. R. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:279-286.
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
6. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1219.
7. De Luca N., Asmar R.G., London J.M. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38:922-926.
8. Ardashov V.N., Ardashov A.V. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Ardashov AV, editor. *Clinical arrhythmology*. Moscow: Medpraktika, 2009: 1188-1216. Russian (Ардашев В.Н., Ардашев А.В. Классификация антиаритмических препаратов. В: Ардашев А.В., ред. Клиническая аритмология. М.: Медпрактика; 2009: 1188-1216).

## Заключение

Таким образом, метопролол (Эгилок ретард), по данным офисного измерения АД и СМАД, оказывал умеренный антигипертензивный эффект у пациентов с АГ 1-2 степени, при этом 24-недельная терапия, по данным суточного мониторирования артериальной ригидности, сопровождалась значимым улучшением показателей центрального аортального давления при отсутствии негативного влияния на отражённую волну. По данным объёмной сфигмографии, метопролол оказывал вазопротективное действие, достоверно снижая СРПВ в артериях эластического и мышечного типа и уменьшая их истинную жёсткость.

9. Safar M., O'Rourke M.F. *Arterial stiffness in hypertension*. Edinburgh: Elsevier; 2006.
10. Yasunary K., Maeda K., Nakamura M. et al. Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patient with essential hypertension. *Am J Med* 2004; 116:460-465.
11. Ostroumova O.D., Dubinskaya R.E., Zhukova O.V. Correction of endothelial dysfunction in hypertension: focus on beta-blockers. *Consilium Medicum* 2006;8(2):17-23. Russian (Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э., Жукова О.В. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на бета-блокаторы. *Consilium Medicum* 2006;8(2):17-23).
12. Metelitsa V.I. *Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs*. St Petersburg: Nevskiy dialekt; 2002. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. СПб.: Невский диалект; 2002).
13. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (IMT): main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103:1721-1726.
14. Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J. et al. Effect of controlled release/ extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002;33:572-577.

Поступила 05.12.2011

Принята в печать 06.12.2011

# КАЛЬЦИНОЗ КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ. КЛИНИКО-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Н.С. Чипигина<sup>1\*</sup>, Г.М. Урвачева<sup>2</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, И.В. Житарева<sup>1</sup>, И.Ю. Житомирская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

<sup>3</sup> Городская поликлиника №141. 117623, Москва, ул. 2-Мелитопольская, 13

## Кальциноз кольца митрального клапана у пожилых больных. Клинико-эхокардиографическая характеристика

Н.С. Чипигина<sup>1\*</sup>, Г.М. Урвачева<sup>2</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, И.В. Житарева<sup>1</sup>, И.Ю. Житомирская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

<sup>3</sup> Городская поликлиника №141. 117623, Москва, ул. 2-Мелитопольская, 13

**Актуальность.** Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана (КМК), часто диагностируемого при эхокардиографическом исследовании (Эхо-КГ) у пожилых больных, изучено недостаточно.

**Цель.** Изучить клинические и эхокардиографические характеристики состояния сердечно-сосудистой системы у больных с КМК в возрасте от 65 лет и старше без сахарного диабета и почечной недостаточности.

**Материал и методы.** В исследование были включены 100 больных с КМК, последовательно выявленных при трансторакальном 2ДЭхо-КГ исследовании, проведенном в связи с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний среди 910 амбулаторных больных в возрасте от 65 лет и старше; 65 из последовательно обследованных больных, у которых не было выявлено КМК, составили группу сравнения.

**Результаты.** Больные с КМК были старше больных без КМК (72,4±5,4 года в сравнении с 70,2±4,3; p<0,05); у них чаще, чем у больных без КМК, наблюдали артериальную гипертензию средней и тяжелой степени (99,0% по сравнению с 90,8%; p<0,05); у них была выше частота перенесенного инфаркта миокарда (стандартизованное отношение заболеваемости [СОЗ] 1,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,12-2,55; p<0,05) и нарушений внутрисердечной проводимости (СОЗ 3,25; 95% ДИ 2,45-4,30; p<0,05). В то же время частота ишемической болезни сердца (СОЗ 1,12; 95% ДИ 0,9-1,39; p>0,05) и фибрилляции предсердий (СОЗ 0,94; 95% ДИ 0,52-1,56; p>0,05) после стандартизации по возрасту у больных с КМК и без КМК достоверно не отличались. При многофакторном анализе с учетом возраста и уровня общего холестерина получена достоверная связь наличия КМК с клинически выраженным атеросклерозом периферических артерий (p<0,001;  $\beta=0,410$ ). Частота перенесенного инсульта в группах больных с КМК и без КМК достоверно не различалась (p<0,05). В группе больных с КМК по сравнению с больными без КМК при эхокардиографической оценке была выше частота митральной регургитации (СОЗ 1,51; 95% ДИ 1,21-1,82; p<0,05), увеличения размера левого предсердия (СОЗ 1,68; 95% ДИ 1,27-2,23; p<0,05) и концентрической гипертрофии левого желудочка (СОЗ 2,15; 95% ДИ 1,67-2,75; p<0,05); чаще диагностировали утолщение створок митрального клапана (у 100% в сравнении с 30,7%; p<0,001), кальциноз аортального клапана (у 49,0% в сравнении с 0%; p<0,001), аортальную регургитацию 1-2 степени (у 67% в сравнении с 13,9%; p<0,001).

**Заключение.** Выявлены некоторые закономерности изменений эхокардиографических показателей и особенности клиники, связанные с КМК у пожилых больных.

**Ключевые слова:** кальциноз кольца митрального клапана, ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, митральная регургитация, ремоделирование левого желудочка.

РФК 2011;7(6):690-697

## Mitral annular calcification in elderly patients. Clinical and echocardiographic characteristics

N.S. Chipigina<sup>1\*</sup>, G.M. Urvaeva<sup>2</sup>, N.A. Shostak<sup>1</sup>, I.V. Zhitareva<sup>1</sup>, I.Yu. Zhitomirskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after NI Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

<sup>2</sup> Center of Diagnostic and Rehabilitation, Branch of "Gazprom Transgaz Moscow". Voskresenskoe pos., Leninsky district, Moscow region, 142791 Russia

<sup>3</sup> Municipal outpatient clinic N141. 2-Melitopolskaya 13, Moscow, 117623 Russia

**Background.** The clinical significance of idiopathic mitral annular calcification (MAC) often diagnosed by echocardiography in elderly patients currently is not sufficiently studied.

**Aim.** To study the clinical and echocardiographic characteristics of the cardiovascular system in patients with MAC aged 65 and older without diabetes mellitus and renal failure.

**Material and methods.** Study included 100 patients with MAC, consecutively identified by 2D transthoracic echocardiography performed with relation to cardiovascular disease symptoms in 910 outpatients aged 65 years or older; the comparison group included 65 of consecutively studied patients without MAC.

**Results.** Patients with MAC were older than patients without MAC (72.4±5.4 years vs 70.2±4.3 years; p<0.05) and had higher frequency of moderate or severe hypertension (99.0% vs 90.8%, p<0.05), myocardial infarction (adjusted incidence rate [AIR] 1.72; 95% confidence interval [CI] 1.12-2.55; p<0.05) and heart conduction disorders (AIR 3.25; 95% CI 2.45 to 4.30; p<0.05). At the same time the age-adjusted frequency of ischemic heart disease (AIR 1.12; 95% CI 0.9-1.39; p>0.05) and atrial fibrillation (AIR 0.94; 95% CI 0.52-1.56; p>0.05) was not significantly different in patients with and without MAC. Multivariate analysis adjusted for age and total cholesterol level obtained significant associations of MAC presence with symptomatic atherosclerotic peripheral arterial disease (p<0.001;  $\beta=0.410$ ). The frequency of stroke in patients with and without MAC did not differ (p>0.05). In the group of patients with MAC as compared to patients without MAC echocardiographic evaluation showed higher incidence of mitral regurgitation (AIR 1.51; 95% CI 1.21-1.82; p<0.05), left atrium increased size (AIR 1.68; 95% CI 1.27-2.23; p<0.05), concentric left ventricular hypertrophy (AIR 2.15; 95% CI 1.67-2.75; p<0.05), mitral valve thickening (100.0% vs 30.7%, p<0.001), aortic valve calcification (49% vs 0%, p<0.001), aortic regurgitation 1-2 degree (67.0% vs 13.9%, p<0.001).

**Conclusion.** The study revealed some echocardiographic and clinical features associated with the MAC in elderly patients.

**Key words:** mitral annular calcification, ischemic heart disease, echocardiography, mitral regurgitation, left ventricular remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):690-697

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author) Chipigina-Natalia56@yandex.ru

## Сведения об авторах:

**Чипигина Наталья Семеновна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Урвачева Галина Михайловна** — зав. поликлиническим отделением, ООО «Газпром трансгаз Москва» филиал Центр Диагностики и Реабилитации

**Шостак Надежда Александровна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Житарева Ирина Викторовна** — к.м.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Житомирская Ирина Юрьевна** — врач функциональной диагностики, городская поликлиника №141 г.Москвы

Идиопатический кальциноз кольца митрального клапана (КМК), не связанный с тяжелой хронической почечной недостаточностью, гиперпаратиреозом или перенесенным эндокардитом, выявляется при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) или компьютерной томографии сердца у 6,1-15% взрослых, более часто у пожилых людей [1-7]. По данным патоморфологических исследований, кальцинаты локализуются в фиброзной части митрального кольца, преимущественно в местах прикрепления задней створки митрального клапана, при этом возможны деформация и предсердное смещение створки, а также казеозный некроз или изъязвление в участке кальциноза [8,9]. Гистологически в фиброзном кольце определяются очаги кальцинированных и некротических тканей, иногда участки хрящевой ткани и зрелой ламеллярной кости [8,9]. Предполагается, что патогенез идиопатического КМК имеет ряд общих механизмов с механизмами формирования кальциноза сосудов при атеросклерозе [10], современные ультраструктурные морфологические исследования [8] указывают на первичную роль в индукции КМК апоптоза или некроза интерстициальных клеток при старении, повышенной гемодинамической нагрузке на митральный клапан (МК) [11] или локальном неспецифическом воспалении [12].

Независимо от возраста идиопатический КМК и клапанов сердца чаще встречаются у больных сахарным диабетом [3,13], ишемической болезнью сердца [13,14], артериальной гипертензией, ишемическим инсультом, пролапсом митрального клапана, аортальным стенозом [1,13]. Результаты нескольких крупных исследований позволяют рассматривать КМК как возможный фактор риска или маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: Фремингемское исследование выявило умеренную связь КМК с комби-

нированным исходом, включающим инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, застойную сердечную недостаточность и не геморрагический инсульт [15]; КМК был ассоциирован с повышенным риском смерти от сосудистых заболеваний при длительном наблюдении большой когорты больных в исследовании Northern Manhattarn Study [16]. Тем не менее, клиническое значение КМК остается во многом не уточненным, а результаты современных исследований клинических и эхокардиографических характеристик сердечно-сосудистой системы при КМК довольно противоречивы [17,18].

Целью данного исследования было изучить клинические и эхокардиографические характеристики сердечно-сосудистой системы у больных КМК в возрасте от 65 лет и старше без сахарного диабета и почечной недостаточности.

## Материал и методы

В комбинированное наблюдательное исследование, проводившееся с января 2008 г. по май 2009 г., были включены 165 больных, в том числе 100 больных с кальцинозом митрального кольца, последовательно выявленных среди 910 амбулаторных больных в возрасте от 65 лет и старше, прошедших трансторакальное 2ДЭхо-КГ исследование в ДКЦ №1 Департамента Здравоохранения г. Москвы в связи с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний и первых 65 последовательно обследованных больных, у которых не было выявлено КМК (схема дизайна исследования представлена на рис. 1). Критериями исключения были ревматическая лихорадка в анамнезе, клинические и ЭхоКГ признаки ревматической болезни сердца, системные заболевания соединительной ткани, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность (креатинин плазмы выше 105 ммоль/л), заболевания гепатобилиарной системы со снижением функции печени, заболевания крови и онкологическая патология.

Трансторакальное ЭхоКГ проводилось на аппарате HEWLETT PACKARD (США) в двухмерном режиме с использованием цветного доплеровского картирования по стандартному протоколу. Учитывались кальцинаты митрального кольца размером более 1 мм; выраженность КМК считалась легкой (1 степени) при толщине кальцината от 1 мм до менее 2 мм, умеренной (2 степени) – от 2 до 5 мм, тяжелой (3 степени) – более 5 мм [1].

Для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и выявления факторов сердечно-сосудистого риска всем больным проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, которое включало изучение жалоб и анамнеза, физикальное обследование, клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ,

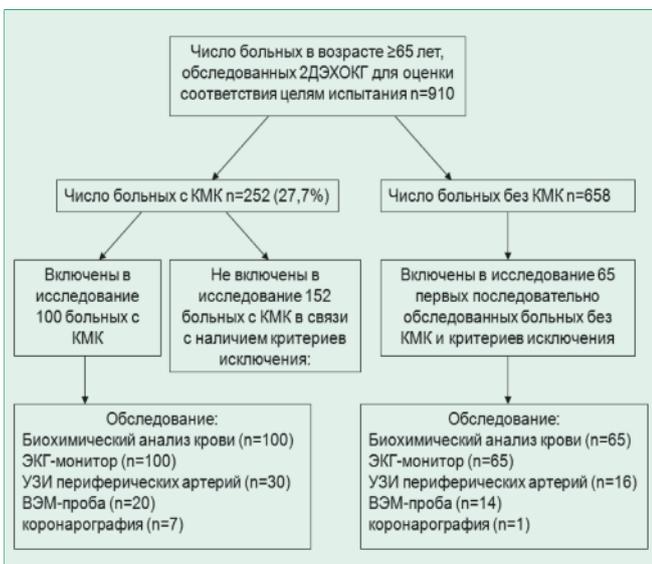


Рис. 1. Схема дизайна исследования

Холтеровское мониторирование (SHILLER MT 200 HOLTER ECGV 210) по стандартной методике с непрерывной записью 2-х отведений в течение 24 ч. Допплерография периферических артерий, велоэргометрическая проба (ВЭМ) и коронарография были проведены по показаниям у части больных.

При диагностике ИБС учитывались наличие стенокардии, подтверждение или выявление ишемии миокарда при Холтеровском мониторировании или ВЭМ, локальный гипокинез или акинез миокарда при ЭхоКГ, ЭКГ признаки перенесенного инфаркта миокарда, документальные подтверждения перенесенного инфаркта миокарда, результаты коронарографии, ранее перенесенная операция аорто-коронарного шунтирования. Артериальная гипертензия диагностировалась по анамнестическим данным, показателям артериального давления и выписке из амбулаторной карты с указанием на длительность повышения АД и постоянный прием антигипертензивных препаратов. Диагноз перенесенного ишемического инсульта ставился на основании анализа медицинской документации, включающей заключение врача-невролога с описанием неврологического статуса и данных магнитной резонансной томографии головного мозга.

Статистический анализ выполнен с применением программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). В соответствии с распределением анализируемых данных использовались методы статистики:  $\chi^2$  Фишера, критерий Вилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла, t-критерий Стьюдента, многофакторный регрессион-

ный анализ. При сравнении частоты диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у больных с КМК и без КМК оценивалось стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст больных составил  $71,5 \pm 5,11$  лет (от 65 до 87 лет), среди больных преобладали женщины (135 больных – 81,8%).

Эхокардиографическая характеристика КМК. Среди 100 больных с КМК у 87 больных (87%) определялся кальциноз только митрального кольца, у 13 (13%) пациентов был выявлен кальциноз в кольце и створках митрального клапана. Выраженность кальциноза была преимущественно умеренной: КМК 1 степени наблюдался у 36 (36%) больных, 2 степени – у 64 (64%) больных. У всех больных с КМК наблюдалось утолщение створок митрального клапана (4 мм и более). Хотя митральная регургитация определялась почти у всех больных с КМК (99%), она была I степени у 67 (67%) и II степени у 32 (32%) больных, более выраженной гемодинамически значимой МР не отмечено. Эхокардиографических признаков стеноза левого атриовентрикулярного отверстия, описанных в редких случаях при идиопатическом КМК [19], также не было. У 24 (24%) больных определялся пролапс МК менее 5 мм.

Демографические показатели, сердечно-сосудистые заболевания и клинические проявления нарушения

Табл. 1. Демографические показатели, сердечно-сосудистые заболевания и клинические проявления нарушения функции сердца у больных с КМК и без КМК

Показатели	Больные с КМК (n=100)	Больные без КМК (n=65)	p
<b>Демографические:</b>			
Возраст, лет*	72,4±5,4	70,2±4,3	0,006
Мужчин/женщин, n (%)	19(19)/81(81,0)	11(17)/54(83)	0,37
<b>Клинические:</b>			
Функциональный класс NYHA, n (%)			
1	33(33,0)	37(56,9)	<0,01
2	66(66,0)	28(43,1)	0,01
3	1(1,0)	0(0)	-
Фибрилляция предсердий, n (%)	15(15,0)	8(12,3)	>0,05
Нарушение атриовентрикулярной проводимости, n (%)	12(12,0)	2(3,1)	<0,05
Нарушение внутрижелудочкового проведения, n (%)	39(39,0)	7(10,8)	<0,001
Систолический шум на верхушке, n (%)	30(30,0)	1(1,5)	<0,001
Наличие АГ 2 или 3 степени n (%)	99(99,0)	59(90,8)	<0,05
ИБС, n (%)	81(81,0)	44(67,8)	<0,05
Инфаркт миокарда, n (%)†	25(25,0)	8(12,3)	<0,05
Инфаркт миокарда передней стенки, n (%)†	18 (18,0)	7(10,8)	>0,05
Операция АКШ, n (%)†	3(3,0)	0	-
Облитерирующий атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями, n (%)	15(15,0)	7(10,8)	>0,05
Ишемический инсульт, n (%)†	5(5,0)	7(10,8)	>0,05

\*Среднее ± стандартная отклонение; † ранее перенесенные; АКШ – аортокоронарное шунтирование

ния функции сердца: сравнение у больных с КМК и без КМК (табл. 1). Хотя в обеих группах все больные были старше 65 лет, больные с КМК в среднем были достоверно старше, чем больные без КМК ( $72,4 \pm 5,4$  года и  $70,2 \pm 4,3$ , соответственно;  $p < 0,01$ ). У них чаще, чем в группе больных без КМК, диагностировали средней тяжести (2 степени) и тяжелую (3 степени) артериальную гипертензию (АГ) (у 99% больных по сравнению с 90,8% у больных в группе сравнения;  $p < 0,05$ ). Отмечена слабая прямая корреляция продолжительности анамнеза артериальной гипертензии с наличием КМК ( $r = 0,171$ ;  $p < 0,05$ ). Заболевания, связанные с атеросклерозом, были широко распространены в обеих группах больных, тем не менее частота перенесенного инфаркта миокарда (25% у больных с КМК в сравнении с 12,3% больных без КМК;  $p < 0,05$ ) и частота диагностики ИБС (81% у больных с КМК в сравнении с 67,8% у больных без КМК;  $p < 0,05$ ) была достоверно выше у больных с КМК. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с клиническими симптомами был диагностирован у 15 (15%) больных с КМК и у 7 (10,8%) больных без КМК ( $p > 0,05$ ). При этом оценка связи КМК с ИБС и атеросклерозом периферических артерий при многофакторном регрессионном анализе с учетом влияния возраста и уровня общего холестерина больных показала, что наличие и степень выраженности КМК имели статистически достоверную связь только с атеросклерозом периферических артерий ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 0,410$  и  $p < 0,001$ ;  $\beta = 0,372$ , соответственно), тогда как достоверной связи КМК с наличием ИБС получено не было ( $p > 0,05$ ;  $\beta = -0,041$ ). Частота перенесенного инсульта у больных с КМК и без КМК достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Объективные признаки структурных или функциональных нарушений сердца наблюдались у всех больных в обеих группах. При этом в группе больных с КМК у 33 (33%) больных не было ограничений переносимости обычной физической нагрузки (1 функциональный класс [ФК] недостаточности кровообращения [НК]) и у 67 (67%) больных наблюдалось умеренное или выраженное ограничение переносимости нагрузок (2-3 функциональный класс НК). У больных без КМК, напротив, преобладала НК 1 функционального класса (у 56,9% больных,  $p < 0,01$ ), а случаев НК 3 функционального класса не было. Тем не менее, при многофакторном регрессионном анализе с учетом степени выраженности КМК, возраста больных, наличия ИБС и МР получена достоверная связь функционального класса недостаточности кровообращения у обследованных больных с возрастом ( $p < 0,05$ ;  $\beta = 0,163$ ) и наличием ИБС ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 0,329$ ), но не со степенью выраженности КМК ( $p > 0,05$ ;  $\beta = 0,007$ ) и митральной регургитацией ( $p > 0,05$ ;  $\beta = 0,154$ ).

У 30% больных с КМК выслушивался систолический шум на верхушке сердца. Фибрилляция предсердий (ФП), персистирующая или пароксизмальная, наблюдалась у 15% больных с КМК и у 12,3% больных без КМК, частота этого нарушения ритма в сравниваемых группах больных значимо не различалась ( $p > 0,05$ ). На ЭКГ у больных с КМК почти в четыре раза чаще регистрировались атриовентрикулярная блокада (у 12% больных по сравнению с частотой 3,1% у больных без КМК;  $p < 0,05$ ) и нарушения проведения по ножкам пучка Гиса (у 39% больных по сравнению с частотой 10,8% у больных без КМК;  $p < 0,001$ ); при многофакторном регрессионном анализе получена статистически значимая связь наличия нарушений проводимости с КМК ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 0,346$ ) и возрастом ( $p < 0,01$ ;  $\beta = 0,241$ ), но не получено значимой связи с наличием ИБС ( $p > 0,05$ ;  $\beta = 0,090$ ) и митральной регургитацией ( $p > 0,05$ ;  $\beta = 0,030$ ).

Эхокардиографические показатели: сравнение у больных с КМК и у больных без КМК. Сравнительная характеристика параметров 2ДЭхоКГ и частота выявления патологических изменений при ЭхоКГ у больных с КМК и без КМК представлены в табл. 2. Утолщение створок МК наблюдалось у больных с КМК почти в 3 раза чаще, чем в случаях без КМК ( $p < 0,001$ ). МР также достоверно чаще выявлялась у больных с КМК (у 99% больных по сравнению с частотой 64,6% у больных без КМК;  $p < 0,001$ ). Хотя выраженной МР не было в обеих группах больных, МР 2 степени значительно чаще наблюдалась у больных с КМК (у 32% больных по сравнению с частотой 7,7% у больных без КМК;  $p < 0,001$ ) и не имела у больных с КМК достоверной корреляции с наличием постинфарктного кардиосклероза ( $r = 0,006$ ;  $p > 0,05$ ). При многофакторном регрессионном анализе наличие МР было достоверно связано со степенью выраженности КМК ( $p < 0,001$ ;  $\beta = 0,487$ ), при отсутствии достоверной связи с возрастом больных, наличием у них ИБС и кальциноза аортального клапана. У больных с КМК почти в 2 раза чаще, чем у больных без КМК, был диагностирован пролапс МК, однако это различие не было статистически достоверным ( $p > 0,05$ ).

Поперечный размер левого предсердия (ЛП) у больных с КМК варьировал от 3,3 до 5,9 см и в среднем был достоверно больше, чем у больных без КМК:  $4,08 \pm 0,04$  см по сравнению с  $3,77 \pm 0,05$  (от 3,0 до 5,0) см ( $p < 0,001$ ); эта закономерность сохранялась при сравнении в подгруппах больных в возрасте от 65 до 70 лет и от 71 года до 80 лет (рис. 2). У 49% больных с КМК поперечный размер ЛП был более 4 см, тогда как в группе сравнения расширение ЛП более 4 см наблюдалось у 31% пациентов ( $p < 0,05$ ). У больных с КМК выявлена прямая корреляция размера левого предсердия с выраженностью КМК ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и

Табл. 2. Эхокардиографические показатели у больных с КМК и без КМК

Показатели	Больные с КМК (n=100)	Больные без КМК (n=65)	p
Размер ЛП, см*	4,05 [3,8; 4,3]	3,6 [3,4; 4,1]	<0,001
Утолщение створок МК, n (%)	100(100,0)	20(30,7)	<0,001
Пролапс МК <5 мм, n (%)	24(24,0)	9(13,8)	>0,05
Митральная регургитация, n (%)	99(99,0)	42(64,6)	<0,001
1 ст.	67(67,0)	37(56,9)	>0,05
2 ст.	32(32,0)	5(7,7)	<0,001
КСР, см*	2,88 [2,60; 3,48]	2,80 [2,50; 3,10]	>0,05
КДР, см*	4,7 [4,40; 5,20]	4,7 [4,50; 5,00]	>0,05
Толщина МЖП, см*	1,20 [1,15; 1,25]	1,00 [0,90; 1,20]	<0,001
Толщина ЗСЛЖ, см*	1,20 [1,15; 1,25]	1,00 [0,90; 1,15]	<0,001
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	141,0 [127,0; 150,0]	115,0 [101,0; 132,0]	<0,001
ОТС ЛЖ*	0,48 [0,45; 0,52]	0,44 [0,40; 0,46]	<0,001
ФВ ЛЖ, %*	64,0 [60,0; 67,50]	65,0 [60,0; 67,0]	>0,05
Трикуспидальная регургитация, n (%)	39(39,0)	23(35,4)	>0,05
Кальциноз аортального клапана, n (%)	49(49,0)	0(0)	<0,001
Аортальная регургитация, n (%)	67(67,0)	9(13,9)	<0,001

\*Медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]; ЗСЛЖ=задняя стенка левого желудочка; ИММ=индекс массы миокарда; ЛЖ=левый желудочек; ЛП=левое предсердие; МЖП=межжелудочковая перегородка; МК=митральный клапан; ОТС=относительная толщина стенки; ФВ=фракция выброса

степенью МР ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ). Однако при многофакторном регрессионном анализе с учетом возраста, пола, наличия ИБС, степени КМК и степени МР была получена достоверная связь размера ЛП только со степенью МР ( $\beta=0,512$ ;  $p<0,001$ ).

При сравнительной оценке ремоделирования левого желудочка у больных с КМК и без КМК получены ста-

тистически значимые различия выраженности показателей гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), тогда как средние показатели КДР, КСР и ФВ ЛЖ в группах больных достоверно не различались. Средняя толщина МЖП и ЗСЛЖ в группе больных с КМК была достоверно больше, чем у больных без КМК:  $1,16\pm 0,01$  см в сравнении с  $1,03\pm 0,02$  см ( $p<0,001$ ) и  $1,16\pm 0,01$  в сравнении с  $1,02\pm 0,05$  ( $p<0,001$ ), соответственно. Аналогично, у больных с КМК был достоверно больше средний индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ:  $140,18\pm 2,48$  г/м<sup>2</sup> в сравнении с  $117,61\pm 3,14$  г/м<sup>2</sup> у больных без КМК ( $p<0,001$ ). Различия средних показателей ИММ ЛЖ у больных с КМК и без КМК были наиболее выражены в возрасте от 65 до 70 лет ( $143,4\pm 3,84$  и  $110,6\pm 3,63$ , соответственно;  $p<0,001$ ) (рис. 3). При многофакторном регрессионном анализе выявлена статистически значимая связь ИММ ЛЖ с наличием КМК ( $p<0,001$ ;  $\beta=0,299$ ) и выраженностью МР ( $p<0,05$ ;  $\beta=0,195$ ), тогда как достоверной связи с полом ( $p>0,05$ ;  $\beta=0,083$ ), возрастом ( $p>0,05$ ;  $\beta=0,024$ ), наличием кальциноза аортального клапана ( $p>0,05$ ;  $\beta=0,020$ ), уровнем САД ( $p>0,05$ ;  $\beta=-0,027$ ), продолжительностью артериальной гипертензии ( $p>0,05$ ;  $\beta=-0,022$ ) и индексом массы тела ( $p>0,05$ ;  $\beta=-0,028$ ) не получено. Гипертрофия миокарда левого желудочка при оценке по ИММ ЛЖ наблюдалась у 85 (85%) больных с КМК и у 41 (61,5%) больных без КМК ( $p<0,001$ ). С учетом показателя относительной толщины стенки

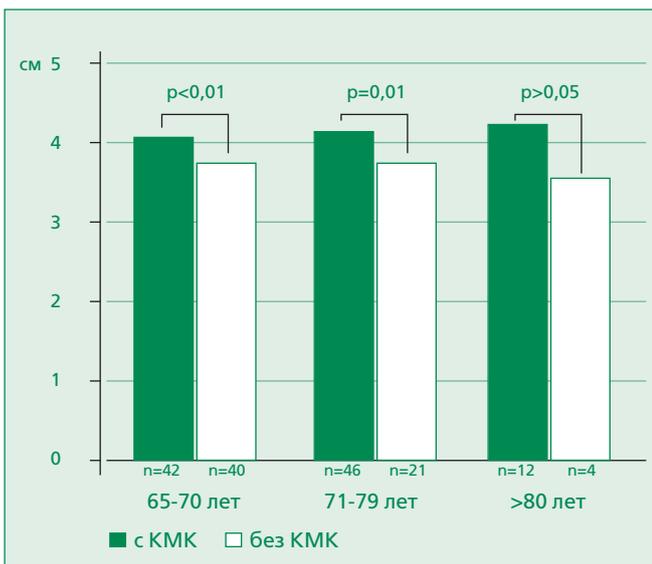


Рис. 2. Сравнение средних показателей поперечного размера ЛП у больных с КМК и без КМК в подгруппах, выделенных в соответствии с возрастом больных

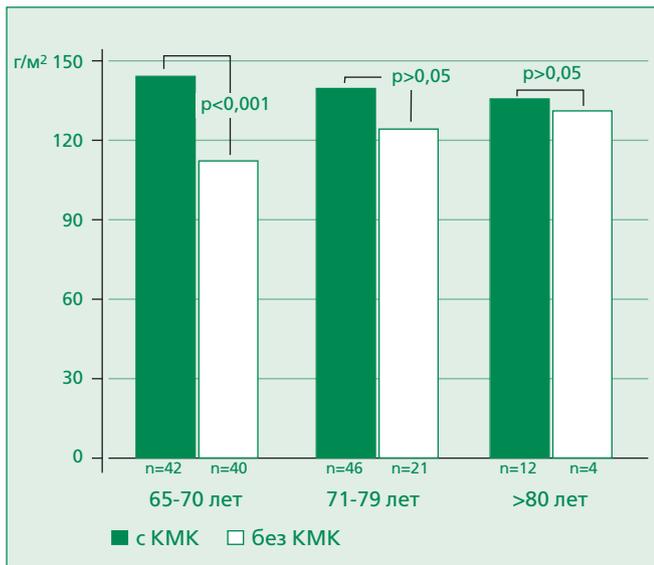


Рис 3. Сравнение средних показателей ИММ ЛЖ у больных с КМК и без КМК в подгруппах, выделенных в соответствии с возрастом больных

(ОТС) ЛЖ, который в среднем был достоверно выше у больных с КМК ( $p < 0,05$ ), нормальная геометрия левого желудочка наблюдалась только у 14 (14%) больных с КМК и у 24 (36,9%) больных без КМК ( $p < 0,001$ ); концентрическое ремоделирование ЛЖ у 1 (1%) больной с КМК и 1 (1,5%) больной без КМК ( $p > 0,05$ ); концентрическая гипертрофия ЛЖ у 68 (68%) больных с КМК и 17 (26,2%) больных без КМК ( $p < 0,001$ ); и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ у 17 (17%) больных с КМК и 23 (35,4%) больных без КМК ( $p < 0,01$ ) (рис. 4). Снижение ФВ менее 55% было отмечено у 6 (6%) больных с КМК и у 2 (3,1%) пациентов в группе сравнения

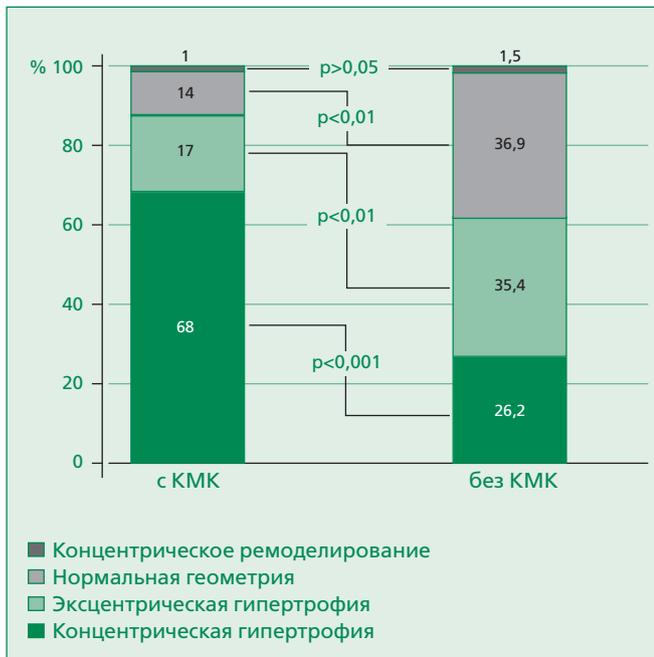


Рис. 4. Ремоделирование ЛЖ у больных старше 65 лет с КМК и без КМК

( $p > 0,05$ ), в обеих группах наиболее выраженное снижение ФВ наблюдалось у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Кальциноз аортального клапана без формирования стеноза наблюдался у 49 (49%) больных с КМК и отсутствовал у больных без КМК. У больных с КМК также достоверно чаще выявлялась аортальная регургитация 1-2 степени: у 67% в сравнении с частотой 13,9% у больных без КМК ( $p < 0,001$ ). Трикуспидальная недостаточность 1-2 степени наблюдалась примерно у трети больных в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Потребовавшийся в связи с выявленным различием среднего возраста в сравниваемых группах больных с КМК и без КМК анализ со стандартизацией по возрасту подтвердил у больных с КМК достоверно большую частоту перенесенного инфаркта миокарда (СОЗ 1,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,12 до 2,55;  $p < 0,05$ ), гипертрофии ЛЖ (СОЗ 1,32; 95%ДИ 1,06 до 1,43;  $p < 0,05$ ), концентрической гипертрофии ЛЖ (СОЗ 2,15; 95% ДИ 1,67 до 2,75,  $p < 0,05$ ), увеличения размера ЛП (СОЗ 1,68; 95%ДИ 1,27 до 2,23;  $p < 0,05$ ), МР (СОЗ 1,51; 95%ДИ 1,21 до 1,82;  $p < 0,05$ ) и нарушений проводимости сердца (СОЗ 3,25; 95%ДИ 2,45 до 4,30;  $p < 0,05$ ); тогда как частота диагностики ИБС (СОЗ 1,12; 95%ДИ 0,9 до 1,39;  $p > 0,05$ ) и ФП (СОЗ 0,94; 95%ДИ 0,52 до 1,56;  $p > 0,05$ ) после стандартизации по возрасту у больных с КМК и без КМК достоверно не отличались.

## Обсуждение

Увеличение заболеваемости КМК с возрастом доказано многими исследованиями [3,7,9,15,18]. По данным литературы, не вызывает сомнений и большая вероятность возникновения КМК у женщин в любых возрастных группах [3,8,9,15]. Последнее, однако, не нашло статистического подтверждения в нашем исследовании в связи со значительным преобладанием женщин в обеих группах сравнения.

В соответствии с многочисленными свидетельствами повышенного риска инфаркта миокарда и более выраженного атеросклероза коронарных артерий при КМК, полученными в других исследованиях [13,15,16,20-22], мы также наблюдали достоверно большую частоту ИБС и перенесенного инфаркта миокарда у больных с КМК. Однако, вероятно, в связи с тем, что обе группы пожилых больных, включенных в наше исследование, характеризовались высокой распространенностью ИБС, при многофакторном регрессионном анализе с учетом различий возраста и уровня общего холестерина, а также при стандартизованной по возрасту оценке СОЗ, статистически достоверной связи ИБС с наличием и выраженностью КМК нами не получено. Отсутствие достоверной связи КМК с выраженным атеросклерозом коронарных артерий при статистическом анализе с уче-

том различий возраста в некоторых других исследованиях [9] может объясняться тем, что развитие КМК и атеросклероза коронарных артерий одинаково зависит от возраста [23], и КМК является маркером, не имеющим прямой причинно-следственной связи с атеросклерозом коронарных артерий [16]. С другой стороны, полученная нами при многофакторном регрессионном анализе достоверная связь КМК с клинически выраженным атеросклерозом периферических артерий с учетом аналогичных данных литературы [24,25] косвенно подтверждает общность факторов риска и некоторых механизмов развития КМК и атеросклероза сосудов.

Влияние КМК на риск ишемических инсультов изучалось в крупных эпидемиологических исследованиях и оценивается неоднозначно [16,26,27-29]. Отсутствие различий частоты перенесенных инсультов у больных с КМК и без КМК в нашем исследовании может быть частично объяснено тем, что у наблюдавшихся нами больных не было случаев тяжелого КМК и достоверного увеличения частоты ФП.

При анализе патологических изменений других эхокардиографических показателей у больных с КМК нами выявлено закономерное увеличение размера ЛП, которое статистически достоверно зависело только от степени МР, а МР, в свою очередь, была связана с выраженностью КМК. Увеличение размеров и дисфункция левого предсердия у больных с КМК описаны в ряде других исследований [1,30,31]. В самом крупном специальном ретроспективном исследовании 24 380 эхокардиограмм, проведенном Movahed M. et al. [1], было показано, что увеличение ЛП (относительный риск [ОР] 1,3), а также гипертрофия левого желудочка (ОР 1,9), митральная регургитация (ОР 2,0), трикуспидальная регургитация (ОР 3,8) и аортальный стеноз (ОР 1,4) были независимо связаны с наличием КМК. Эти авторы предположили, что утолщение и ригидность митрального кольца при кальцификации может вызывать МР, влияя на закрытие митральных створок [1], хотя не исключается и обратная зависимость: повышение механической нагрузки на кольцо МК при МР может способствовать дегенеративным изменениям и развитию кальциноза. Еще одной особенностью митрального клапана у больных КМК в нашем исследовании было достоверно более частое, чем у больных без КМК, увеличение толщины створок больше возрастной нормы [32], аналогичных данных в доступной литературе нам не встретилось. Многими исследованиями, как и в нашем наблюдении, подтверждается связь КМК с кальцинозом и дисфункцией аортального клапана, которая может отражать предрасположенность больных

к генерализованному отложению кальция в сердце, сосудах и внесердечных тканях больных; а с другой стороны, может указывать на участие повышенной нагрузки на митральный и аортальный клапаны, например при артериальной гипертензии, в патогенезе КМК [1,33].

Причины и клиническое значение гипертрофии ЛЖ, описанной у больных с идиопатическим КМК в нескольких исследованиях [1,33], в настоящее время не уточнены. В нашем исследовании у больных с КМК выявлена достоверно более высокая частота концентрической гипертрофии ЛЖ и достоверная связь ИММ ЛЖ с наличием КМК и степенью МР, тогда как связи ИММ ЛЖ с уровнем АД, продолжительностью анамнеза артериальной гипертензии, полом, возрастом и индексом массы тела больных не выявлено. Возможное влияние таких факторов риска гипертрофии ЛЖ, как другие заболевания клапанов сердца и сахарный диабет [34], в нашем исследовании исключалось.

Повышенная частота нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, наблюдавшаяся у обследованных нами пожилых больных с КМК, которая была описана еще в клинических исследованиях КМК в 80-х годах [30,35], может быть связана с распространением кальцинатов в прилежащий миокард и, по-видимому, является важной клинической особенностью КМК.

## Заключение

Среди больных  $\geq 65$  лет средний возраст пациентов с КМК был достоверно больше, чем средний возраст пациентов без КМК ( $p < 0,05$ ), что соответствует увеличению вероятности диагностики идиопатического кальциноза митрального кольца с возрастом. Независимо от возраста у больных с КМК чаще, чем у больных без КМК, диагностировалась умеренно выраженная или тяжелая артериальная гипертензия и наблюдались более тяжелые проявления ИБС. При многофакторном анализе с учетом возраста и уровня общего холестерина установлена значимая связь наличия КМК с клинически выраженным атеросклерозом периферических артерий. Особенности клиники, связанные с КМК у больных, включали систолический шум на верхушке сердца и частое нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. При эхокардиографическом исследовании у больных с КМК достоверно чаще выявлялись утолщение створок митрального клапана, МР, увеличение размеров ЛП, концентрическая гипертрофия левого желудочка и кальциноз аортального клапана.

## Литература

- Movahed M., Saito Y., Ahmadi-Kashani M., Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:14
- Fox C.S., Parise H., Vasan R.S. et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173:291-294
- Kanjanauthai S., Nasir K., Katz R. et al. Relationship of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010; 213(2):558-62
- Koster N.K., Reddy Y.M., Schima S.M., Almeida N.J. Gender-specific echocardiographic findings in nonagenarians with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2010;105(2):273-6.
- Sugiura M., Uchiyama S., Kuwako K. et al. A clinicopathological study on mitral ring calcification. *Jpn Heart J* 1977;18:154-63.
- Zhang Y., Safar M.E., Iaria P. et al. Cardiac and arterial calcifications and all-cause mortality in the elderly: the PROTEGER Study. *Atherosclerosis* 2010;213(2):622-6.
- Ki Woo Seo, Eun Young Kim, Jeong Eun Kim et al. The Impact of Mitral Annular Calcification on Left Ventricular Function in Nonagenarians. *Korean Circ J* 2010; 40(6): 260-265.
- Arounlangsy P., Sawabe M., Izumiya N., Koike M. Histopathogenesis of Early-stage Mitral Annular Calcification. *J Med Dent Sci* 2004; 51:35-44.
- Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. *J Clin Path* 1970;23: 354-36.
- Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99(10):1044-59.
- Sell S., Scully R.E. Aging changes in aortic and mitral valves. Histologic and histochemical studies, with observations on the pathogenesis of calcific aortic stenosis and calcification of the mitral annulus. *Am J Pathol* 1965;46:345-65.
- Sherif H.M. Calcification of left-sided valvular structures: evidence of a pro-inflammatory milieu. *J Heart Valve Dis* 2009;18(1):52-60.
- Chu H., Chen J., Guo R. The association between cardiac calcification and coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2009;64(4):531-5.
- Atar S., Jeon D.S., Luo H., Siegel R.J. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161-164.
- Fox C.S., Vasan R.S., Parise H. et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492-6.
- Kohsaka S., Jin Z., Rundek T. et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community. The Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(5): 617-23.
- Chipigina N.S., Urvacheva G.M., Shostak N.A. Clinical importance of idiopathic mitral annular calcification. *Rational Pharmacother Card* 2011;7(4):483-486. Russian (Чипигина Н.С., Урвачева Г.М., Шостак Н.А. Клиническое значение кальциноза кольца митрального клапана. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии 2011; 4:483-485).
- Gorokhova S.G., Arakelians A.A. Calcinoses of the heart valves – a chance finding or serious diagnosis? *Ter Arkh* 2005;77(4):87-90. Russian (Горохова С.Г., Аракелянц А.А. Кальциноз клапанов сердца – случайная находка или серьезный диагноз? Терапевтический архив 2005; 4: 87-90).
- Muddassar S.M., Pressman G.N. Mitral annular calcification as a cause of mitral valve gradients. *Int J Cardiol* 2007;123(1):58-62.
- Adler Y., Fink N., Spector D. et al. Mitral annulus calcification – a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001;155(1):1-8.
- Pressman G.S., Crudu V., Parameswaran-Chandrika A. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *Int J Cardiol* 2011;146(2):202-6.
- Utsunomiya H., Yamamoto H., Kunita E. et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;213(1):166-72.
- Bischof T., Schneider J. Degenerative calcification of mitral and aortic valves. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81(19):626-31.
- Allison M.A., Cheung P., Criqui M.H., Langer R.D., Wright C.M. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 861–866.
- Adler Y., Levinger U., Koren A. et al. Association between mitral annulus calcification and peripheral arterial atherosclerotic disease. *Angiology* 2000;51(8):639-46.
- Benjamin E.J., Plehn J.F., D'Agostino R.B. et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-9
- Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116:6–12.
- Gardin J.M., McClelland R., Kitzman D. et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1051–1057.
- Rodriguez C.J., Bartz T.M., Longstreth W.T. et al. Association of Annular Calcification and Aortic Valve Sclerosis With Brain Findings on Magnetic Resonance Imaging in Community Dwelling Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2172-2180.
- Mellino M., Salcedo E.E., Lever H.M. et al. Echographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J* 1982;103(2):222-5.
- Ariyaratnam V., Apiyasawat S., Barac I., Spodick D.H. Is the presence of mitral annular calcification associated with poor left atrial function? *Echocardiography* 2009;26(8):877-84.
- Sahasakul Y., Edwards W.D., Naessens J.M., Tajik A.J. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol* 1988;62(7):424-30.
- Fulkerson P.K., Beaver B.M., Auseon J.C., Graber H.L. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations and therapy. *Am J Med* 1979; 66(6):967-977.
- Foppa M., Duncan B.B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005; (3):17.
- Balyabin A.A. The atrioventricular conduction disorders at a calcification of the mitral valve ring. *Trudy Instituta LenGIDUV im. S.M.Kirova* 1986:38-41. Russian (Бальябин А.А. Нарушения атриовентрикулярной проводимости при кальцинозе кольца митрального клапана. Труды института ЛенГИДУВ им. С.М.Кирова 1986:38-41).

Поступила 23.07. 2011

Принята в печать 05.12.2011

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВОДИМЫХ ПРЕПАРАТОВ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

В.П. Воронина<sup>1\*</sup>, С.Н. Толпыгина<sup>1</sup>, Н.П. Кутишенко<sup>1,2</sup>, Н.А. Дмитриева<sup>1</sup>, Ю.В. Лукина<sup>1,2</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

## Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатинов у больных гиперлипидемией

В.П. Воронина<sup>1\*</sup>, С.Н. Толпыгина<sup>1</sup>, Н.П. Кутишенко<sup>1,2</sup>, Н.А. Дмитриева<sup>1</sup>, Ю.В. Лукина<sup>1,2</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

**Цель.** Изучить эффективность и переносимость оригинального и дженерического симвастинов у больных гиперлипидемией.

**Материал и методы.** В открытое, перекрестное, рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатинов включены 30 пациентов (6 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 38 до 77 лет, которым показано применение гиполипидемических препаратов. Оценивали влияние препаратов на уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также переносимость терапии. Длительность приема препаратов (со сменой препарата) составила 12 нед.

**Результаты.** Через 8 нед лечения как дженерическим, так и оригинальным симвастином (20 мг/сут) целевые уровни ХС ЛПНП были достигнуты у 10 (71,4%) человек в каждой группе. Общий ХС за 8 нед терапии снизился с  $6,4 \pm 0,8$  до  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) при приеме дженерического симвастатинов и с  $6,0 \pm 0,7$  до  $4,1 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) при приеме оригинального симвастатинов. Уровни ХС ЛПНП снизились, соответственно, с  $4,4 \pm 0,7$  до  $2,4 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и с  $4,2 \pm 0,7$  до  $2,2 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Изменения липидного спектра при приеме обоих препаратов и их переносимость оказались сопоставимыми.

**Заключение.** Изучаемый дженерический симвастин по гиполипидемическому эффекту соответствует оригинальному симвастину, т.е. является терапевтически эквивалентным.

**Ключевые слова:** атеросклероз, статины, оригинальный препарат, дженерик.

РФК 2011;7(6):698-702

## A comparative study of efficacy and tolerability of original and generic simvastatin in patients with hyperlipidemia

V.P. Voronina<sup>1\*</sup>, S.N. Tolpygina<sup>1</sup>, N.P. Kutishenko<sup>1,2</sup>, N.A. Dmitrieva<sup>1</sup>, Yu.V. Lukina<sup>1,2</sup>, S.Yu. Martsevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

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

**Aim.** To study efficacy and tolerability of original and generic simvastatin in patients with hyperlipidemia.

**Material and methods.** Patients (6 men and 24 women) aged 38 to 77 years, which needed in lipid-lowering therapy were included into the open, crossover, randomized, comparative study of efficacy and tolerability of original and generic simvastatin. The drug effects on the blood levels of total cholesterol (TC), high density cholesterol (HDC), triglycerides (TG), low density cholesterol (LDC), and tolerability of treatment were evaluated. The treatment duration (with a change of medications) was 12 weeks.

**Results.** The target levels of LDC after 8 weeks of treatment with both generic and original simvastatin (20 mg/day) were achieved in 10 (71.4%) patients in each group. After 8 weeks of therapy with generic and original simvastatin TC decreased from  $6.4 \pm 0.8$  to  $4.4 \pm 0.6$  mmol/l ( $p < 0.001$ ) and from  $6.0 \pm 0.7$  to  $4.1 \pm 0.7$  mmol/l ( $p < 0.001$ ), respectively. LDC levels decreased from  $4.4 \pm 0.7$  to  $2.4 \pm 0.4$  mmol/l ( $p < 0.001$ ) and from  $4.2 \pm 0.7$  to  $2.2 \pm 0.6$  mmol/l ( $p < 0.001$ ), respectively. Both simvastatin medications led to similar changes in blood lipid spectrum and had comparable tolerability.

**Conclusion.** The lipid-lowering effect of the generic simvastatin is comparable to this of original simvastatin. That means generic medication is therapeutically equivalent to original one.

**Key words:** atherosclerosis, statins, the original drug, generics.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):698-702**

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

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности населения ев-

ропейских стран, в том числе и в России. Резкому снижению развития атеросклероза способствуют разработанные во многих странах мира специальные программы его профилактики и лечения, составной частью которых является использование гиполипидемической терапии [1].

В настоящее время доказано, что факторами повышенного риска заболеваний, связанных с атеросклерозом, являются нарушения в спектре и уровнях липидов плазмы крови человека. На современном рынке среди препаратов, которые реально могут оказывать влияние на атеросклеротический процесс и развитие ИБС, ведущие позиции принадлежат препаратам из группы статинов [2]. Статины являются наиболее перспективным классом гиполипидемических средств – препаратами первой линии, которые радикально изменили подход к профилактике ИБС, атеросклероза и его осложнений, оттеснив на второй план остальные традиционные

Сведения об авторах:

**Воронина Виктория Петровна** – к.м.н., с.н.с. отдела

профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

**Толпыгина Светлана Николаевна** – к.м.н., в.н.с. того же отдела

**Кутишенко Наталья Петровна** – д.м.н., руководитель

лаборатории клинических испытаний профилактических

лекарственных препаратов того же отдела; профессор кафедры

доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Дмитриева Надежда Анатольевна** – к.м.н., н.с. того же отдела

**Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., с.н.с. лаборатории

клинических испытаний профилактических лекарственных

препаратов того же отдела; ассистент кафедры доказательной

медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель

отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор

кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им.

И.М. Сеченова

средства – никотиновую кислоту, фибраты, анионо-обменные смолы. В 2005 г. был проведен проспективный мета-анализ по 90 056 пациентам, участвовавшим в 14 рандомизированных исследованиях. Убедительно показана связь снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме на 1,0 ммоль/л с различными клиническими исходами сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Их широкое применение при лечении дислипидемии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гиполипидемическим действием, имеют хороший профиль безопасности и лучше переносятся больными. Они не влияют на углеводный обмен и совместимы с гипогликемическими препаратами.

По выражению W.C. Roberts, «статины для атеросклероза – то же, чем был пенициллин для инфекционных болезней». Статины по своему химическому строению представляют собой гетерогенную группу препаратов, среди которых наиболее распространенными препаратами являются аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин [4]. Причем лидером по объему продаж среди статинов в России является симвастатин, в то время как в США наибольший объем продаж приходится на аторвастатин [5]. Появление новых дженериков симвастатина в определенной степени решило проблему его доступности, но одновременно поставило проблему клинической эквивалентности [6, 7]. Так, не все дженерики симвастатина продемонстрировали полное соответствие по эффективности и безопасности [8-10]. Поэтому появление новых дженериков, соответствующих по эффективности и безопасности оригинальным препаратам имеет актуальный характер. Хотя симвастатин не самый первый синтезированный статин, наиболее веские доказательства эффективности данной лекарственной группы в отношении клинически значимых исходов ССЗ были получены именно с использованием этого препарата. Многоцентровые клинические исследования (4S, CIS, MAAS, SCAT, A to Z, JUST, IDEAL, J-LIT, HPS и т. д.) доказали эффективность симвастатина не только при вторичной профилактике ССЗ, но и у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, у лиц с дислипидемией.

Целью нашей работы является сравнительное изучение гиполипидемической эффективности и переносимости оригинального симвастатина и одного из его новых дженериков у больных гиперлипидемией.

## Материал и методы

*Характеристика пациентов.* В открытое перекрестное рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатина были включены 30 пациентов (6 мужчин и 24 жен-

щины) в возрасте от 38 до 77 лет (средний возраст  $61,8 \pm 9,8$  года).

Все пациенты удовлетворяли следующим критериям включения:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, которым показано применение гиполипидемических препаратов и которые находятся на гиполипидемической диете: 1) пациенты с подтвержденной гиперлипидемией, удовлетворяющей критерию: ХС ЛПНП  $\geq 115$  мг/дл ( $3,1$  ммоль/л); 2) пациенты, не принимавшие гиполипидемические препараты ранее или прекратившие их прием не менее, чем за 6 нед до включения; 3) суммарный риск смерти от ССЗ [SCORE  $\geq 5\%$ , или установленный диагноз ССЗ атеросклеротического генеза, или сахарный диабет (СД)].

Критерии не включения или исключения из исследования:

- острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт (менее 6 мес до начала исследования);
- хроническая сердечная недостаточность (NYHA III-IV функциональный класс);
- тяжелые нарушения ритма и проводимости;
- известная повышенная чувствительность к ингибиторам ГМГ-КоА;
- отсутствие эффективной контрацепции у женщин детородного возраста;
- выраженные нарушения периферического кровообращения;
- известные поражения печени, почек [повышение печеночных трансаминаз более, чем в 2 раза превышающее верхний предел лабораторной нормы (ВПЛН), повышение уровня креатинина выше  $2,0$  мкмоль/л];
- повышение креатинфосфокиназы (КФК) более, чем в 5 раз выше ВПЛН;
- повышение уровня триглицеридов выше  $400$  мг/дл;
- вторичная гиперлипидемия (гипотиреоз, нефротический синдром и т.д.);
- ожирение [индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup>];
- сахарный диабет (СД) I типа, некомпенсированный СД II типа;
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний;
- вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине;
- невозможность соблюдения ранее установленного диетического режима без какой-либо его коррекции;
- невозможность оставаться на стандартной терапии основного заболевания, не изменяя её в течение всего исследования.

*Протокол исследования.* Всего были включены 30 пациентов. Все пациенты прошли два 4-недельных

курса активного лечения препаратами воспроизведенным симвастатином (Овенкор, ООО «Озон», Россия) и оригинальным препаратом (Зокор, Merck Sharp & Dohme Idea Inc., Швейцария). Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Период включения пациентов составлял не более 4 мес от момента начала исследования. Длительность исследования для каждого пациента составляла 12-16 нед [отмена предыдущей гиполипидемической терапии (4 нед), подбор терапии основными препаратами (4 нед), два курса активного лечения каждым препаратом (по 4 нед)].

Через 4 нед от начала приема препаратов проводился контрольный анализ уровня холестерина. Если целевой уровень холестерина был достигнут на дозе 20 мг/сут, то лечение принимаемым препаратом продолжалось в прежней дозе еще в течение 4-х нед. Если желаемый эффект не был достигнут, то доза препаратов была увеличена и лечение в течение последующих 4-х нед продолжалось дозой 40 мг/сут. Через 4 нед лечения пациенту производилась замена препаратов: оригинального на воспроизведенный и наоборот с последующим приемом в течение 4 нед. Во время исследования пациенты принимали все назначенные ранее препараты без изменения их дозировки и кратности приема.

Пациенты, включенные в исследование, прошли обследование с учетом данных анамнеза. Учитывались следующие показатели: дата рождения, пол, вес, рост, наличие факторов риска (ФР) развития ССЗ, длительность основного заболевания, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, уровень артериального давления (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). Исходно и через каждые 4 нед исследования проводился контроль уровней общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, креатинина, билирубина, глюкозы, а также активность ферментов: аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, КФК.

Проводилась оценка общей переносимости, контроль АД и ЧСС, а также фиксировались возможные побочные действия препарата.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим Комитетом.

Эффективность препаратов оценивали по изменению липидного спектра.

Европейскими рекомендациями в качестве целевых определены уровень общего ХС < 4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л. Концентрации же ХС ЛПВП и ТГ не используются в качестве первичных целевых. Однако уровни ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) и ТГ натощак > 2,0 ммоль/л (180 мг/дл) являются показателями повышенного коронарного риска; это следует

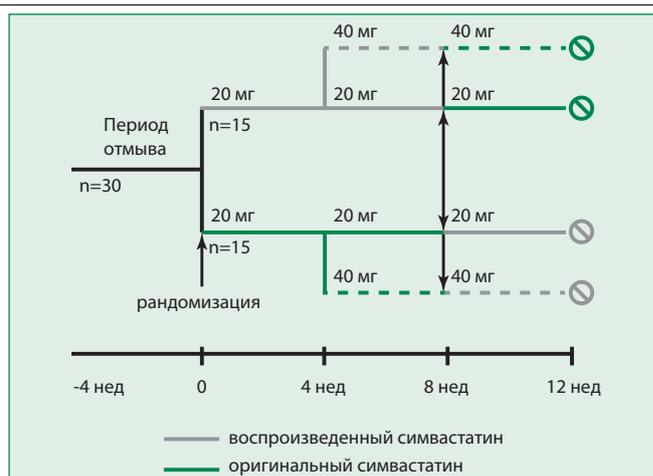


Рисунок 1. Дизайн исследования (описание в тексте).

учитывать при выборе метода лечения пациента.

Статистический анализ. Обработку данных проводили при помощи стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ MS Excel 2003. Они представлены как  $M \pm SD$ . Производилось описание распределений переменных с помощью вычисления средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок средних для непрерывных характеристик. Для демонстрации «успеха» рандомизации применялись стандартные критерии сравнения. Достоверность различий оценивали с использованием парного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исследование завершили 28 больных, двое больных выбыли до начала титрования дозы препаратов по причине отказа от участия в исследовании (полностью курс лечения воспроизведенным и оригинальным статином завершили 28 человек). Группы больных, случайным образом начавших прием одного из исследуемых препаратов (Овенкор или Зокор) были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Контроль показателей гемодинамики в ходе исследования не выявил значимого колебания ЧСС и АД на протяжении всего периода наблюдения. Не менялась также и сопутствующая терапия пациентов.

У больных, принимавших сначала воспроизведенный симвастатин в дозе 20 мг/сут, целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 9 чел., увеличение дозы препарата до 40 мг/сутки потребовалось у 6 чел. В группе пациентов, сначала принимавших оригинальный симвастатин, распределение доз препарата выглядело следующим образом: 20 мг/сут у 11 чел., 40 мг/сут – 4 пациентов.

При оценке степени индивидуальной гиполипидемической эффективности лечения Овенкором в дозе 20 мг/сут в течение 8 нед, оказалось, что целевые

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных из разных групп лечения

Параметр	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	p
Пол (м/ж), n	3/12	3/12	>0,05
Возраст, лет	63,7 ± 7,2	59,9 ± 11,8	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,1 ± 6,2	25,1 ± 7,1	>0,05
САД, мм рт.ст.	132,5 ± 12,6	132,5 ± 5,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	81 ± 7,3	81,1 ± 3,8	>0,05
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	65,8 ± 4,3	68,1 ± 7,1	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 ± 0,8	6,0 ± 0,7	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,3	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4 ± 0,7	4,2 ± 0,7	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,7	>0,05

Группа 1 – воспроизведенный/оригинальный симвастатин; группа 2 – оригинальный/воспроизведенный симвастатин. Данные представлены в виде M±SD

уровни ХС ЛПНП (< 2,5 ммоль/л) были достигнуты у 10 из 14 пациентов. В группе пациентов, получавших Зокор в дозе 20 мг/сут в течение 8 нед, целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут также у 10 чел. Средние арифметические значения уровней липидов в сыворотке крови в трех точках исследования представлены в табл. 2.

Как видно, в группе 1 уровень общего ХС достоверно снизился уже через 4 нед от начала приема Овенкора в дозе 20 мг/сутки, к концу следующих 4-х нед также отмечено значимое снижение уровня общего ХС по сравнению с исходным значением ( $\Delta 1,9 \pm 0,8$  ммоль/л), сохранившееся до конца исследования. К концу 8-й нед приема препарата в 1 группе отмечено значимое снижение уровня ТГ по сравнению с исходным значением ( $p < 0,01$ ). Уровень ХС ЛПВП в 1 группе за 12 нед лечения достоверно не изменился по сравнению с исходным значением (табл. 2).

Во 2 группе уровень общего ХС значимо снизился через 4 нед приема препарата, а к 12-й нед уровень общего ХС снизился на  $2,1 \pm 0,9$  ммоль/л от исходного значения. Снижение уровня ХС ЛПНП во 2 группе к концу исследования достигло  $\Delta 2,02 \pm 0,9$  ммоль/л. Уровни ХС ЛПВП и ТГ на фоне приема препаратов во 2 группе значимо не изменились.

Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра во время исследования.

Показатель	Группа 1 (воспроизведенный/оригинальный симвастатин; n=14)				Группа 2 (оригинальный/воспроизведенный симвастатин; n=14)			
	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
Общий ХС	6,4±0,8	4,8±1,1***	4,4±0,6***	4,4±0,6***	6,0±0,7	4,2±0,6***	4,1±0,7***	4,0±0,6***
ТГ	1,4±0,7	1,2±0,8**	1,2±0,6**	1,2±0,7**	1,6±0,7	1,4±0,7	1,6±0,6	1,4±0,4
ХС ЛПНП	4,4±0,7	2,8±0,9***	2,4±0,4***	2,4±0,4***	4,2±0,7	2,4±0,5***	2,2±0,6***	2,2±0,5***
ХС ЛПВП	1,4±0,3	1,4±0,3	1,4±0,4	1,5±0,3	1,1±0,3	1,2±0,3	1,1±0,3	1,2±0,3

\*-p<0,05; \*\*-p<0,01; \*\*\*-p<0,001 (по сравнению с исходными значениями). Данные представлены в виде M±SD

## Переносимость препаратов и побочные эффекты

Во время исследования только у 2 пациентов было зарегистрировано нежелательное явление (миалгии), возможно, связанное с приемом препаратов: 1 во время приема Зокора и 1 – во время приема Овенкора. Миалгии не сопровождалась изменением активности ферментов, не носили характера серьезных, в связи с чем не требовали коррекции или отмены терапии.

Изменения биохимических показателей крови представлены в табл. 3. В обеих группах отмечалась однонаправленная динамика. Так, хотя уровни АЛТ и АСТ увеличивались к окончанию исследования ( $p > 0,05$ ), однако значения этих показателей, как и КФК, не выходили за пределы референсных значений.

## Обсуждение

В настоящем исследовании проведено изучение клинической эквивалентности по модифицированному протоколу, позволившему сократить время исследования. Разработанный нами протокол стандартного клинического рандомизированного контролируемого исследования, позволяет на небольшой группе сравнивать близкие по действию лекарственные препараты (в частности, оригинальные препараты и дженерики).

Не для каждого зарегистрированного дженерика имеются четкие данные о соответствии его клинического эффекта эффекту оригинального препарата [10]. В связи с этим в нашем исследовании особое внимание уделялось безопасности оригинального симвастатина и его дженерика. Исследование проведено на современном методическом уровне: проведена рандомизация и оценено качество рандомизации [11].

Полученные данные свидетельствуют о вполне сопоставимом гипополипидемическом эффекте двух препаратов симвастатина (Овенкор и Зокор) у пациентов с гиперлипидемией и высоким риском ССЗ. При проведении статистического анализа с использованием стандартных методов описательной статистики оказалось, что по влиянию на основные показатели (общий ХС, ХС ЛПНП), также как и на ХС ЛПВП, между препаратами достоверных отличий выявлено не было.

Не было выявлено также значимых отличий в от-

Таблица 3. Динамика активности ферментов во время исследования

Показатель	Группа 1 (воспроизведенный/оригинальный симвастатин; n=14)				Группа 2 (оригинальный/воспроизведенный симвастатин; n=14)			
	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
АЛТ, ед/л	24,1±15,5	20,0±8,7	23,6±12,2	24,4±13,8	29,2±16,6	27,6±10,9	32,7±24,8	33,4±20,7
АСТ, ед/л	22,8±9,3	20,8±5,8	22,8±9,1	25,2±11,3	20,9±5,8	22,0±5,7	23,6±8,9	24,1±7,9
КФК, ед/л	149,1±54,3	148,3±68,0	141,3±60,6	163,9±85,4	120,1±39,8	135,9±59,5	123,4±65,3	117,4±44,0

Данные представлены в виде M±SD

ношении переносимости обоих препаратов и регистрации побочных явлений в группах, различавшихся по последовательности назначавшихся препаратов. Зарегистрированные побочные эффекты были типичны для этого класса препаратов и были неоднократно описаны другими исследователями [8]. Таким образом, можно считать, что изучаемый воспроизведенный симвастатин по основному критерию эффективности, в первую очередь по способности добиваться целевых цифр ХС ЛПНП, соответствует оригинальному препарату симвастатина, т.е. является терапевтически эквивалентным.

## Литература

- Aronov DM. Atherosclerosis: current status and prospects of prevention and treatment. *Ter Arkh* 1999;71(8):5-9. Russian (Аронов Д.М. Современное состояние и перспективы профилактики и лечения атеросклероза. *Терапевтический Архив* 1999; 71(8):5-9).
- Keller R. et al. Defined daily doses in relation to hypolipidemic effect of lovastatin, pravastatin and simvastatin. *Lancet* 1994; 343: 1554-55.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(8): 1267-78.
- Dobordzhiginidze L.M., Gratsianskiy N.A. Statins: Achievements and new perspectives. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2001; 9(18):15. Russian (Доборджигинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: Достигновения и новые перспективы. *Русский Медицинский Журнал* 2001; 9(18):15).
- Malhotra H.S., Goa K.L. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. *Drugs* 2001; 61 (12): 1835-81.
- Martsevich S.Y. Problem of treatment with statins in Russia: will generics help? *Rational Pharmacother Card* 2006; 2: 57-60. Russian (Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: Помогут ли дженерики? *РФК* 2006;(2):57-60).
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Primary prevention of cardiovascular complications: value of statins. *Rational Pharmacother Card* 2009;4:80-84. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. *РФК* 2009;(4):80-4).
- 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).
- Martsevich S.Yu., Perova N.V., Kutishenko N.P. et al. The open clinical trial of efficacy and safety of a new generic simvastatin - simvastol. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2005;14(3):55-7. Russian (Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – симвастола. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2005;14(3):55-7).
- Aronov D.M.; Bubnova M.G., Nikitin Yu.P. et al. Efficacy and safety of Simla (simvastatin) in patients with coronary artery disease with hypercholesterolemia (the results of a multicenter clinical trial). *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2003;11(19):1088-1092. Russian (Аронов Д.М.; Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Русский Медицинский Журнал* 2003;11(19):1088-1092).
- Oganov RG, editor. *News of Cardiology*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2010. Available at: [http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/Vestnikardologii2010\\_2.pdf](http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/Vestnikardologii2010_2.pdf). Russian (Оганов Р.Г., редактор. *Вести кардиологии*. М.: ВНОК; 2010. Доступно на: [http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/Vestnikardologii2010\\_2.pdf](http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/Vestnikardologii2010_2.pdf)).

Поступила 19.12.2011  
Принята в печать 21.12.2011



“ Единственный отечественный симвастатин с доказанной терапевтической эквивалентностью оригиналу\* ”

# Овенкор

Симвастатин

Проверенный регулятор  
уровня холестерина



\* Источник: Отчет "Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатина Овенкор (ООО "Озон", Россия) и Зокор® (Merck Sharp&Dohme, Нидерланды) у больных гиперлипидемией". ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздравсоцразвития России, отдел профилактической фармакотерапии.

Производство: ООО "Озон". ЛС-000527 от 28.05.2010. Реклама.

 **OZON**  
ФАРМАЦЕВТИКА



# Забота о главном



- ЗОКОР – мощная защита



- РЕНИТЕК – оригинальный эналаприл



- КО-РЕНИТЕК – две силы в одной таблетке



000 "МСД Фармасьютикалс" Россия, 115093, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, тел.: +7 (495) 916-71-00, Факс: +7 (495) 916-70-94, [www.merck.com](http://www.merck.com)  
Перед применением любых препаратов, упомянутых в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по применению, предоставляемыми компаниями-производителями.  
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.  
05-2013-ZCR-05-2011-RUS-004-ЖА



Забота о главном

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина\*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул.К.Маркса, 112

**Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа**

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина\*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул.К.Маркса, 112

**Цель.** Сравнить эффективность фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в достижении целевого уровня артериального давления (АД), оценить динамику эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и выраженности микроальбуминурии (МАУ), определить отношение стоимости к эффективности (ОСЭ).

**Материал и методы.** Обследованы 75 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 2 степени в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Пациенты группы А (n=25) получили фиксированную комбинацию оригинального периндоприла+индапамида; группы В (n=30) – фиксированную комбинацию дженерического эналаприла+индапамида; группы С (n=20) – фиксированную комбинацию оригинального эналаприла+гидрохлортиазида. АД контролировали через 4, 8 и 12 нед, ЭЗВД и МАУ – исходно и через 12 нед. Рассчитывали ОСЭ.

**Результаты.** Максимальный антигипертензивный эффект отмечен в группе С (снижение систолического АД (САД) на  $46,6 \pm 1,3$  мм рт.ст.), затем следовали группы А (снижение САД на  $43,1 \pm 0,8$  мм рт.ст.) и В (снижение САД на  $40,0 \pm 0,8$  мм рт.ст.). По приросту ЭЗВД порядок групп был следующим: А ( $\Delta 4,52\%$ ), С ( $\Delta 3,14\%$ ), В ( $\Delta 3\%$ ); по снижению частоты МАУ у больных: А (с 48% до 8%), В (с 40% до 23%) и С (с 40% до 25%). При фармакоэкономическом анализе выявлено, что комбинация С обеспечивает наименьшую стоимость снижения АД (12,33 руб/мм рт.ст.) и коррекции одного случая МАУ (1 514 руб/случай). По улучшению ЭЗВД наименьшим показателем ОСЭ обладает комбинация А (2 805 руб/случай).

**Заключение.** У пациентов с АГ, эндотелиальной дисфункцией и/или МАУ с точки зрения фармакоэкономики целесообразно использовать комбинацию оригинального эналаприла+гидрохлортиазида и комбинацию оригинальных периндоприла+индапамида.

**Ключевые слова:** оригинальный, дженерический, антигипертензивная терапия.

**РФК 2011;7(6):703–707**

**Comparative efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with moderate arterial hypertension accompanied by type 2 diabetes**

E.I. Tarlovskaya, Yu.A. Balandina\*, I.E. Sapozhnikova, N.S. Maksimchuk

Kirov State Medical Academy. K. Marx ul. 112, Kirov, 610027 Russia

**Aim.** To compare efficacy of different fixed antihypertensive combinations in achievement of the target level of blood pressure (BP), to evaluate the dynamics of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) and microalbuminuria (MAU) and to calculate cost-effectiveness ratio (CER).

**Material and methods.** Patients (n=75) with moderate hypertension (HT) accompanied by type 2 diabetes (DM) were studied. The patients were randomized in groups A, B or C. Patients of group A (n=25) received a fixed combination of the original perindopril+indapamide, patients of group B (n=30) – a fixed combination of the generic enalapril+indapamide, patients of group C (n=20) – a fixed combination of the original enalapril+hydrochlorothiazide. Office BP was examined within the 4, 8 and 12 weeks, EDVD and MAU were determined initially and after 12 weeks of therapy. CER was also calculated.

**Results.** The maximal antihypertensive effect was observed in group C (systolic BP (SBP) decreased in  $46.6 \pm 1.3$  mm Hg), followed by group A (SBP decreased in  $43.1 \pm 0.8$  mm Hg) and B (SBP decreased in  $40.0 \pm 0.8$  mm Hg). The groups were distributed as follows (in descending order): according to EDVD rise - group A ( $\Delta 4.52\%$ ), C ( $\Delta 3.14\%$ ) B ( $\Delta 3\%$ ); according to MAU prevalence rate reduction - group A (from 48% to 8%), B (from 40% to 23%) and C (from 40% to 25%). The "C" combination provided the lowest cost of BP reduction (12.33 rubles/mm Hg) and correction of MAU prevalence rate (1 514 rubles/case). According to EDVD improvement combination "A" had the lowest CER (2 805 rubles/case).

**Conclusion.** According to pharmacoeconomic analysis the fixed combination of original enalapril+hydrochlorothiazide and the fixed combination of original perindopril+indapamide should be used in patients with moderate arterial hypertension, endothelial dysfunction and/or MAU.

**Key words:** original drug, generic drug, antihypertensive therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):703–707**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 650397@mail.ru.

К реалиям нашего времени относится тот факт, что сахарный диабет (СД) стал одной из важнейших медико-социальных проблем современности. Количество больных прогрессивно увеличивается во всём мире и по прогнозам к 2030 г. составит около 366 млн [1]. Недаром СД определен ВОЗ как «неинфекционная эпидемия». В структуре заболеваемости СД 2 типа составляет 85-90% всех случаев диабета. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у данной категории пациентов. Около 65-75% всех случаев смерти от СД типа 2 приходится на долю поражений сердечно-сосудистой системы [2]. Артериальная гипертензия (АГ) является веду-

щим фактором развития и прогрессирования ССЗ. По данным Национального государственного регистра больных СД, распространенность АГ среди лиц с СД 2 типа составляет 80%, хотя фактически эта цифра выше. Обнадуживает тот факт, что АГ является модифицируемым фактором риска. Поэтому при адекватном контроле артериального давления (АД) возможно снизить частоту осложнений, случаев инвалидизации и сохранить трудоспособность пациентов. Таким образом, необходимость лечения АГ у лиц с СД 2 типа сложно недооценить. Кроме того, при развитии нефропатии рекомендованы более жесткие цифры целевого давления, а именно < 130/80 мм рт.ст. [3]. Чтобы достичь поставленной цели, необходимо при выборе антигипертензивной терапии учитывать механизм развития АГ при СД 2 типа. В связи с необходимостью достижения более низких цифр целевого АД наиболее актуальной уже на старте лечения становится комбинированная терапия, особенно ее фиксированные комбинации. Учитывая ведущие патогенетические механизмы, а именно гипер-

*Сведения об авторах:*

**Тарловская Екатерина Иосифовна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

**Баландина Юлиана Алексеевна** – ассистент той же кафедры

**Сапожникова Ирина Евгеньевна** – к.м.н., ассистент той же кафедры

**Максимчук Надежда Сергеевна** – ассистент той же кафедры

активацию РАС, объемзависимый и солечувствительный характер АГ, обоснованной будет являться терапия комбинацией ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и метаболически нейтрального низкодозового диуретика (индапамида или гидрохлортиазида в дозе 12,5-25 мг/сут). Обоснованным является назначение фиксированной комбинации иАПФ периндоприла, который в силу высокой тканевой специфичности помимо антигипертензивного оказывает также органопротективное действие, и диуретика индапамида, обладающего вазодилатирующими свойствами и не оказывающего негативного влияния на обмен углеводов и липидов [4,5]. Нельзя забывать тот факт, что одним из наиболее изученных иАПФ в лечении пациентов с СД 2 типа является эналаприл [6]. В настоящее время ко всем антигипертензивным препаратам предъявляются повышенные требования: помимо достоверного снижения давления они проходят проверку для оценки их влияния на эндотелиальную функцию, которая является непосредственным предиктором сердечно-сосудистых осложнений [7].

Целью исследования явилось сравнение эффективности разных комбинаций антигипертензивных препаратов в достижении целевого уровня АД, оценка динамики эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и выраженности микроальбуминурии (МАУ) на фоне лечения, определение показателей затратной эффективности CER (Cost-effectiveness ratio) каждого варианта.

## Материал и методы исследования

Обследованы 75 пациентов с АГ 2 степени в сочетании с СД 2 типа.

Критерии включения в исследование: АГ 2 степени при отсутствии регулярной антигипертензивной терапии, документированный диагноз СД 2 типа.

Критериями невключения являлись непереносимость иАПФ; серьезные нарушения функции почек (креатинин сыворотки  $>220$  мкмоль/л); серьезные нарушения функции печени [увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы]; некоррегированные электролитные нарушения (калий  $<3,5$  ммоль/л или  $>5,5$  ммоль/л); подагра; вторичная или злокачественная АГ; бронхиальная астма; тахикардия; синкопе неизвестной этиологии; острые сердечно-сосудистые катастрофы в предшествующие 3 мес; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК по NYHA; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; серьезные сопутствующие заболевания, включая онкологические; беременность и лактация.

Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Участники исследования рандомизированы в группы А, В или С с помощью таблицы случайных чисел, что определило численное неравенство по группам.

Пациенты группы А (n=25) получали фиксированную комбинацию периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел А форте, Servier, Франция), пациенты группы В (n=30) — фиксированную комбинацию эналаприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Энзикс, Hemofarm, Сербия), а пациенты группы С (n=20) — фиксированную комбинацию эналаприла 10 мг и гидрохлортиазида 6,25 мг (1/2 таблетки Ко-ренитек, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды).

Целевым уровнем считали АД  $<130/80$  мм рт.ст. Пациенты вели дневник самоконтроля АД, офисное АД контролировали через 4 нед с возможным удвоением дозы иАПФ при необходимости. К 8-й нед наблюдения при недостижении целевого уровня для дальнейшего лечения добавлялся амлодипин 5 мг.

Исходно и через 12 нед лечения у пациентов оценивали ЭЗВД по методике Celermajer [8] на аппарате Acuson 128XP\ 10с (США) в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц и выраженность МАУ полуколичественным способом с помощью тест-полосок Акку-Чек Микраль-Тест. Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом анализаторе Vitalit 1000 с определением уровней общего холестерина (ОХС), креатинина (энзиматическим колориметрическим методом), АСТ, АЛТ (кинетическим методом), концентрации гликозилированного гемоглобина (иммунотурбидиметрическим методом), калия (турбидиметрическим методом без депротеинизации). Кровь забиралась утром натощак в вакуумную систему для забора венозной крови.

Оценку безопасности проводили по частоте зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) во время каждого визита.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat-Soft Inc.). Применяли стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартной ошибки среднего  $M \pm m$ ), для сравнения данных использовали параметрические (парный t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии ( $\chi^2$ , точный критерий Фишера). За критический уровень значимости принят 0,05. Для фармакоэкономического анализа выбран метод «затраты-эффективность», где показатель затратной эффективности CER определен как отношение стоимости к эффективности:  $CER = DC / Ef$ , где DC — прямые затраты на фармакотерапию; Ef — эффективность.

## Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Исходно группы А, В и С не различались по всем приведенным параметрам ( $p > 0,05$ ).

К 12-й нед лечения все пациенты достигли целевого уровня АД. В группе А 15 (60%) пациентов достигли целевого уровня АД на начальной дозе препаратов, 9 (36%) — на удвоенной, а 1 (4%) пациенту потребовалось дополнительное назначение амлодипина на 8-й нед лече-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование (n=75)

Признак	Группа А (n=25)	Группа В (n=30)	Группа С (n=20)
Возраст, годы	55,2±1,4	56,1±0,9	56,7±1,9
Индекс массы тела, кг/см <sup>2</sup>	32,4±1,4	33,1±0,8	33,4±1,5
Систолическое АД, мм рт.ст.	163,4±0,7	165,0±0,8	164,5±0,9
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,0±0,7	95,2±0,7	94,5±0,9
Гликированный гемоглобин, %	8,3±0,5	8,4±0,5	8,9±0,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,88±0,18	5,96±0,18	5,53±0,20
АЛТ, МЕ/л	26,4±1,9	27,4±1,9	25,4±2,2
АСТ, МЕ/л	28,0±2,5	29,5±2,5	28,2±1,9
Калий, мэкв/л	4,48±0,10	4,51±0,10	4,41±0,17
Креатинин, мкмоль/л	73,1±3,3	70,5±2,7	71,7±5,1

данные представлены в виде M±m

Таблица 2. Динамика АД в исследуемых группах

	Группа А (n=25)			Группа В (n=30)			Группа С (n=20)		
	Исходно	Через 12 нед	Δ мм рт.ст.	Исходно	Через 12 нед	Δ мм рт.ст.	Исходно	Через 12 нед	Δ мм рт.ст.
САД, мм рт.ст.	163,4±0,7	120,28±0,5*	43,1±0,8	165,0±0,8	125,0±0,5* <sup>aa</sup>	40,0±0,8	164,5±0,9	117,0±0,5* <sup>abbb</sup>	46,6±1,3
ДАД, мм рт.ст.	94,0±0,70	71,4±0,4*	22,6±0,6	95,16±0,7	76,4±0,2* <sup>aaa</sup>	18,7±0,7	94,5±0,9	71,2±0,5* <sup>bbb</sup>	23,2±1,1

\*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе;  
<sup>a</sup> p<0,05, <sup>aa</sup> p<0,01, <sup>aaa</sup> p<0,001 по сравнению с группой А; <sup>bbb</sup> p<0,001 по сравнению с группой В

ния. В группе В 18 (60%) пациентов достигли целевого уровня АД на начальной дозе препаратов, 10 (33%) — на удвоенной дозе иАПФ, а 2 (7%) — с дополнительным назначением амлодипина. В группе С 12 (60%) пациентов достигли целевого АД на начальной дозе препаратов, а 8 (40%) — на удвоенной. Назначение амлодипина пациентам данной группы не потребовалось.

При сравнении групп А и С они оказались сопоставимы по степени динамики ДАД (p>0,05), однако в группе С достигнуто большее снижение САД (p<0,05), причём на двухкомпонентной терапии для всех испытуемых. Динамика АД представлена в табл. 2.

Сопроводительная терапия была сопоставима во всех группах и проводилась согласно клиническим рекомендациям, поэтому динамика АД оценивалась с позиции эффективности именно антигипертензивных препаратов.

При изучении ЭЗВД у исследуемых пациентов за норму принимали прирост диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией более 10%. О наличии эндотелиальной дисфункции свидетельствовал вазоспазм или прирост менее 10% [10]. Пациенты были сопоставимы по исходным показателям среднего значения ЭЗВД в группах (p>0,05). Причём в группе А у 22 (88%) пациентов наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ (0<ЭЗВД<10%), у 2 (8%) — диаметр артерии без динамики (ЭЗВД=0), у 1 (4%) — норма. В группе В: неадекватная ЭЗВД у 24 (80%), ЭЗВД<0 у 2 (7%), ЭЗВД=0 у 2 (7%), норма у 2 (6%) пациентов. В группе С: 15 (75%), 0, 2 (10%) и 3 (15%), соответственно. К 12-ой нед (рис. 1) удалось добиться достоверного прироста ЭЗВД во

всех группах: в группе А с 6,52±0,51 до 11,04±0,59% (Δ 4,52±0,13%), в группе В с 5,82±0,67 до 8,86±0,56% (Δ 3±0,32%), в группе С с 6,26±0,75 до 9,4±0,79% (Δ 3,14±0,29%) (p<0,05).

Исходно утренняя МАУ в диапазоне 20-50 мг/л выявлена у 12 (48%) пациентов в группе А, у 12 (40%) в группе В и у 8 (40%) в группе С. К концу наблюдения среди лиц с исходной МАУ экскреция альбумина сохранилась у 2 (8%) пациентов в группе А, у 7 (23%) в группе В и у 5 (25%) в группе С. Доля лиц, достигших положительного эффекта, в группе А оказалась больше, чем в группах В и С (φ\*эмп=2,195 при сравнении групп А и В, φ\*эмп=2,151 при сравнении групп А и С, т.е. нулевая гипотеза об отсутствии различий по группам отвергается).

В фармакоэкономическом анализе при определении затрат была учтена только стоимость антигипертензивных препаратов, так как во всех группах проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. Для расчёта средней стоимости используемых лекарственных средств анализировались цены 5-ти аптек г. Кирова на 01.10.2011. Затраты на фармакотерапию рассчитывались за 12-недельный период наблюдения на всех представителей данной группы с учетом изменения дозировок и по необходимости добавления амлодипина. Общая стоимость лечения за 12 нед составила: группа А — 50 505 руб, группа В — 19 282 руб, группа С — 11 492 руб. Средняя стоимость 12-недельного лечения на 1 человека: группа А — 2 020,20 руб, группа В — 642,73 руб, группа С — 574,60 руб.

Стоимость снижения САД на 1 мм рт.ст. составила в группе А 46,87 руб, в группе В — 16 руб, в группе С — 12,33 руб.

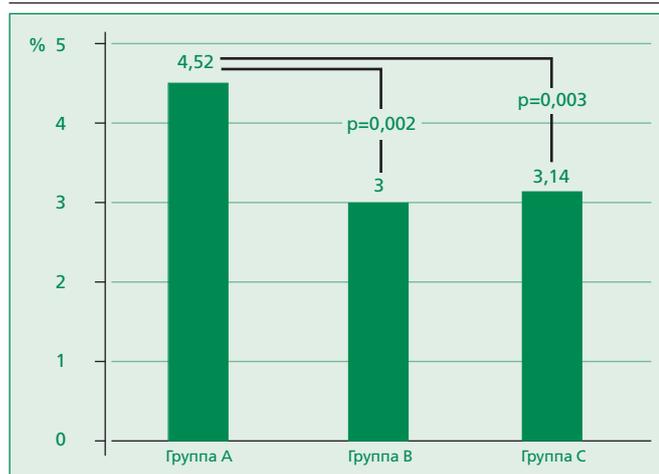


Рисунок 1. Прирост показателя ЭЗВД в исследуемых группах за 12 нед терапии

Стоимость снижения ДАД на 1 мм рт.ст. составила в группе А 89,39 руб, в группе В — 34,37 руб, в группе С — 24,71 руб. В результате проведенного анализа выявлено, что комбинация оригинального эналаприла и гидрохлортиазида обеспечивает наименьшую стоимость снижения как САД, так и ДАД у одного больного за 12 нед лечения.

Согласно данным литературы, результатом успешного терапевтического воздействия на эндотелий является прирост ЭЗВД на 4,5% от исходной у конкретного больного [10]. В нашем наблюдении максимальный эффект достигнут в группе А (различия с группами В и С достоверны,  $p < 0,05$ ). Стоимость достоверного улучшения ЭФ, то есть увеличение ЭЗВД на 4,5% и более от исходной, составила в группе А 2 805 руб/случай, в группе В — 3 214 руб/случай, в группе С — 2 873 руб/случай. Наименьшим показателем «затраты-эффективность» в данном случае обладает комбинация оригинальных периндоприла и индапамида, что даёт право рассматривать её как более предпочтительный вариант. Лишь немного уступает ей по затратной эффективности комбинация оригинального эналаприла и гидрохлортиазида. Затраты на успешную коррекцию одного случая МАУ среди лиц, имевших её в начале наблюдения, составили в группе А 2 553 руб, в группе В — 1 685 руб, в группе С — 1 514 руб. Таким образом, наибольшей рентабельностью при коррекции МАУ обладал препарат группы С (Ко-ренитек).

Зарегистрированные НЯ во время контрольных визитов не потребовали отмены терапии. В первый мес приёма препаратов в группе А наблюдались 2 случая тошноты, 1 метеоризма, в группе В — 2 случая гастралгии (в анамнезе хронический гастродуоденит), 1 тошноты, 2 сухого кашля (связь с бронхолегочной патологией не выявлена), в группе С — 1 случай тошноты. Связь симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта с изучаемыми классами препаратов маловероятна. Возникновение кашля на фоне приёма иАПФ возможно вследствие накопления брадикинина. Учитывая слабую выраженность и частоту данного НЯ, а также согласие пациентов, было решено продолжить наблюдение.

## Обсуждение

Больные СД 2 типа+АГ являются непростой категорией пациентов, что обусловлено более тяжелыми и частыми поражениями органов-мишеней, сложностью адекватного контроля АД, зачастую невысоким комплаенсом, связанным с необходимостью приема большого числа препаратов. Так, для пациентов с СД 2 типа характерны грубые нарушения функции эндотелия в виде парадоксальной вазоконстрикторной реакции или отсутствие должного прироста диаметра артерии при проведении пробы. В условиях накопления конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и вследствие нарушения липидного обмена происходит снижение выработки и избыточное разрушение оксида азота, который является вазодилататором. С другой стороны, известно, что в патогенезе АГ при СД лежит повышенная активность симпатической нервной системы, что увеличивает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям [9].

В ряде исследований было установлено, что иАПФ улучшают функцию эндотелия. Особенно это относится к представителям, обладающим высокой аффинностью к тканевой РАС, в частности периндоприлу [11], рамиприлу [12], реже — эналаприлу [13]. По данным исследований М.Е. Safar et al., известно, что максимальное увеличение диаметра плечевой артерии происходит под влиянием терапии эналаприлом [14] и периндоприлом [15]. По сведениям О.М. Моисеева и соавт., лечение эналаприлом в течение 12 нед увеличивало объемную скорость кровотока плечевой артерии и улучшало функцию эндотелия [16]. Сходные данные получены В.Ф. Мордовиним и соавт. [17]. В исследовании TREND было доказано восстановление ЭЗВД коронарных артерий на терапии квинаприлом по сравнению с группой плацебо [18]. В исследовании BANFF сравнивались эффекты квинаприла 20 мг, эналаприла 10 мг, амлодипина 5 мг и лозартана 50 мг на кровоток и дилатацию плечевой артерии. Квинаприл вызвал статистически значимое ( $p < 0,02$ ) улучшение функции эндотелия по сравнению с исходной [19]. Препараты класса иАПФ подавляют активность циркулирующей и сосудистой РАС, что сопровождается снижением ангиотензин II-опосредованного образования супероксидных анионов и увеличением брадикинин-опосредованного высвобождения NO.

Известно, что МАУ является отражением генерализованной эндотелиальной дисфункции [7]. Итак, что касается нефропротективных свойств иАПФ, то они доказаны для фиксированной комбинации Нолипрела (престариум+индапамид) в условиях рандомизированного клинического исследования PREMIER (Preterax in albuminuria regression) [20]. Достоверное уменьшение МАУ на фоне терапии эналаприлом продемонстрировало исследование NESTOR [21]. Сравнительное изучение фозиноприла и эпросартана у больных с СД 2 типа показало, что оба препарата вызывают снижение МАУ, но эпросартан уступал фозиноприлу [22]. В исследовании PREVENT-IT статистически достоверное уменьшение экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, при-

нимавших фозиноприл, по сравнению с контрольной группой было отмечено уже через 3 мес после начала лечения [23]. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании BENEDICT было выявлено, что лечение АГ комбинацией трандолаприл/верапамил достоверно снижает частоту МАУ у пациентов с СД 2 типа по сравнению с плацебо [24]. По результатам исследования ИРИС установлено, что монотерапия лизиноприлом и его фиксированной комбинацией с гидрохлортиазидом оказывает нефропротективное действие, заключающееся в значимом уменьшении выраженности МАУ [25]. Полученные данные подчеркивают значимость медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции с целью предупреждения развития сосудистых осложнений у больных с АГ и СД 2 типа. Это нашло подтверждение в проведенном нами исследовании. Именно комбинация, в составе которой присутствует иАПФ периндоприл, имеющий высокое сродство к тканевому звену РАС, продемонстрировала большие возможности по модификации вазорегулирующей функции эндотелия, а также оказалась наиболее эффективной в отношении снижения уровня экскреции альбумина с мочой у больных с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии.

Целью проведения фармакоэкономического анализа явилось определение оптимального соотношения клинической эффективности и экономической целесообразности применения той или иной комбинации. В результате проведения фармакоэкономического анализа выявлено, что с целью снижения АД фиксированная комбинация энала-

прил+гидрохлортиазид (Ко-ренитек) является наименее затратной. В отношении нормализации эндотелиальной функции наибольшей рентабельностью обладает фиксированная комбинация периндоприл+индапамид (Нолипрел А форте), лишь ненамного превосходя предыдущую. В отношении ликвидации МАУ фиксированная комбинация, применяемая в группе С, оказалась наиболее выгодной. Особо обращает на себя внимание тот факт, что менее дорогостоящая фиксированная комбинация группы В (комбинация дженерических препаратов) не лидирует в фармакоэкономическом анализе. Это ставит под сомнение терапевтическую взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при лечении АГ у пациентов с СД 2 типа, для которых характерно нарушение вазорегулирующей функции эндотелия и более вероятно возникновение МАУ, целесообразно с точки зрения фармакоэкономики использовать комбинацию оригинального эналаприла+гидрохлортиазид (Ко-ренитек) или комбинацию оригинальных периндоприла+индапамида (Нолипрел А форте). Обе антигипертензивные комбинации обладают высокой эффективностью и независимыми органопротективными свойствами. Что касается комбинации дженерических эналаприла+индапамида, то ее применение у пациентов с АГ, наличием эндотелиальной дисфункции и/или МАУ нецелесообразно с точки зрения фармакоэкономики.

## Литература

- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–53.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and hypertension. Moscow: MIA; 2006. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА; 2006).
- National guidelines for diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7 (6) suppl 2: 1–42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6) приложение 2: 1–42).
- Kaplan N., editor. Noliiprel (Scientific dossier). Moscow: Publishing group "Servier"; 2003. Russian (Каплан Н., редактор. Нолипрел (Научное досье). М.: Издательская группа "Сервье"; 2003).
- Galiavich A.S., Khamidullina A.R., Galiavich R.A. Effect of antihypertensive drugs on some humoral parameters of endothelial function. *Kardiologiya* 2009;49(5):30–3. Russian (Галаявич А.С., Хамидуллина А.Р., Галаявич Р.А. Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия. Кардиология 2009;5:30–33).
- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
- Ochodnický P., Henning R.N., van Dokkum R.P., de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 Suppl 2:S151–62.
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111–1115.
- Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. Importance of endothelial dysfunction in patients with diabetes type 2. *Fundamentalnye Issledovaniya* 2011; (7): 248–252. Russian (Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Фундаментальные исследования 2011; (7): 248–252).
- Muesan M.L., Salvetti M., Painsi A. et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008; 26(8):1612–1618.
- Antony I., Lerebours G. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilatations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115–22.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Prasad A., Husain S. et al. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 1996; 94 (suppl I): I-61. Abstract.
- Simon A.C.H., Levenson J.A., Safar A.M., Bouthier J.D., Safar M.E. ACE inhibition and brachial artery haemodynamics in Hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 243S–246S.
- Safar M.E. Treatment for one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S33–9.
- Moiseev O.M., Berkovich O.A., Vileval'de S.V., Emel'yanov I.V. Effect of enalapril on the development of thrombotic and inflammatory changes in hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2005;(4):76–80. Russian (Моисеев О.М., Беркович О.А., Вилевальде С.В., Емельянов И.В. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни. Российский Кардиологический Журнал 2005;(4):76–80).
- Mordovin V.F., Ripp T.M., Pekarskiy S.E. et al. Assessment of antihypertensive effect EDNITa. *Gedeon Richter v SNG* 2001; 4(8): 15–17. Russian (Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., и др. Оценка антигипертензивного эффекта ЭДНИТа. Геден Рихтер в СНГ 2001; 4(8): 15–17).
- Mancini G., Henry G., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND Study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
- Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60–6.
- Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
- Marre M., Puig J.G., Kokot F. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22(8):1613–22.
- Crescenzi G., Derosa G., Muggellini A. et al. Fosinopril vs eprosartan in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl 1): 1131: A 365.
- Asselbergs F.W., Dierks G.F.H., Hillege H.L. et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004; 110: 2809–2816.
- Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial for (BENEDICT). Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2004; 351(19):1941–51.
- Chazova I.E., Ratova L.G., Kolos I.P. et al. Nephroprotection in the treatment of patients with hypertension (the IRIS study). *Sistemnye Gipertenzii* 2005; 7(1):3–8. Russian (Чацова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. и др. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией (результаты исследования ИРИС). Системные гипертензии 2005; 7(1):3–8).

Поступила 15.11.2011  
Принята в печать 29.11.2011

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ И КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Л.Р. Мирзаханова\*

Центральная больница нефтяников. Азербайджан, AZ1025 Баку, ул. Сафарова Юсифа, 17

**Эффективность коронарного стентирования и консервативной терапии у больных пожилого и старческого возраста: результаты длительного проспективного наблюдения**

Л.Р. Мирзаханова\*

Центральная больница нефтяников. Азербайджан, AZ1025 Баку, ул. Сафарова Юсифа, 17

**Цель.** Провести сравнительную оценку выживаемости и качества жизни у больных гериатрического возраста после стентирования коронарных артерий и при консервативной терапии.

**Материал и методы.** Обследованы 135 пациентов гериатрического возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС), 70 из которых было выполнено стентирование коронарных артерий с последующей консервативной терапией, а 65 - назначена только консервативная терапия. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования пациентов в течение 12 мес наблюдения по показаниям выполняли дополнительные методы исследования (эхокардиография, коронаровентрикулография, тредмил-тест). Анализировали общую смертность, частоту возникновения инфаркта, показатели качества жизни, а также данные инструментальных методов исследования.

**Результаты.** В течение первого года после коронарного стентирования отмечено снижение риска общей смертности на 3,3% и вероятности повторного нефатального инфаркта на 2%. Также установлено достоверное снижение частоты госпитализации, улучшение клинического течения стабильной стенокардии, прирост коронарного резерва сердца после реваскуляризации в сравнении со стандартной базисной терапией. По данным эхокардиографии, после коронарного стентирования отмечен достоверный прирост фракции выброса левого желудочка в течение года (с  $47,5 \pm 6,65\%$  до  $52,2 \pm 4,27\%$ ;  $p < 0,01$ ), чего не наблюдалось при назначении консервативной терапии (изменение с  $48,3 \pm 6,40\%$  до  $49,1 \pm 5,86\%$ ;  $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Коронарное стентирование у больных ИБС старшего возраста является эффективным методом лечения, способствует повышению качества жизни в виде снижения частоты госпитализации и улучшения клинического течения стабильной стенокардии.

**Ключевые слова:** коронарное стентирование, стенокардия, пожилые больные, смертность, госпитализация, качество жизни.

**РФК 2011;7(6):708-712**

**Efficacy of coronary stenting and basic pharmacotherapy in elderly and senile patients: the results of long-term prospective follow-up**

L.R. Mirzakhanova\*

Central Hospital of Oil Industry Workers. Safarova Yusifa ul. 17, AZ1025 Baku, Azerbaijan

**Aim.** To compare survival rate and quality of life in geriatric patients after coronary stenting or after basic pharmacotherapy only.

**Material and methods.** 135 patients of geriatric age with ischemic heart disease (IHD) were included into the study. Coronary stenting with the subsequent basic pharmacotherapy was carried out in 70 patients, other 65 patients received basic pharmacotherapy only. Additional examinations (echocardiography, coronaroveniculography, treadmill test) were performed during the 12 months follow-up for indications other than standard clinical and laboratory examinations. Total mortality and myocardial infarction rate, quality of life indices, and instrumental examinations data were analyzed.

**Results.** During one year after coronary stenting the overall mortality risk reduced in 3.3% and risk of non-fatal myocardial re-infarction decreased in 2.0%. Besides significant reduction in hospitalization rate, clinical improvement in stable angina course, increase in coronary heart reserve were observed in patients after PCI in comparison with these in patients received only standard pharmacotherapy. At the end of follow-up according to echocardiography data patients undergone coronary stenting shown increase in the left ventricle ejection fraction (from  $47.5 \pm 6.65\%$  to  $52.2 \pm 4.27\%$ ;  $p < 0.010$ ). This was not observed in patients with pharmacotherapy only (from  $48.3 \pm 6.40\%$  to  $49.1 \pm 5.86\%$ ).

**Conclusion.** Coronary stenting in geriatric IHD patients is an effective method of treatment. It increases quality of life due to reduction in the hospitalization rate and improves clinical course of stable angina.

**Key words:** coronary stenting, angina, elderly patients, mortality, hospitalization, quality of life.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):708-712**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): A-editor@yandex.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важной проблемой медицины. Невзирая на современные методы лечения, показатели смертности, частота возникновения кардиоваскулярных осложнений при длительном наблюдении остается очень высокой. Следовательно, не вызывает сомнений необходимость не только совершенствования уже существующих, но и поиск новых методик лечения. Также одной из актуальных проблем кардиологии остается выбор объема и тактики лечения пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца. В этом аспекте перед лечащим врачом открываются три возможности: медикаментозная терапия, аортокоронар-

ное шунтирование или эндоваскулярные вмешательства. Лечение стенокардии преследует две основные цели: первая — улучшение конечного прогноза (предупредить осложнения, улучшить выживаемость), вторая — повышение качества жизни (уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии). И, фактически, за последние 50 лет была разработана новая стратегия лечения, основанная на доказательной медицине [1]. Именно по таким жестким критериям, как общая смертность от болезней системы кровообращения, частота инфаркта, частота госпитализации, была доказана возможность влиять на течение ИБС и ее последствия [2]. Так, на сегодняшний день лечение больного со стабильной стенокардией основывается на ABSD-принципе (A — antiaggregantes, B — beta-blockers, S — statins, D — due to situation). Принцип D предполагает длительное «титрование» и приём различных групп препаратов (нитраты, блокаторы кальциевых

Сведения об авторе:

**Мирзаханова Лала Рауф** — интервенционный кардиолог отдела интервенционной кардиологии и ангиографии Центральной больницы нефтяников

каналов и др.) [3]. В то же время, принцип D — это все чаще чрескожные коронарные вмешательства, хотя данная проблема у больных старшего возраста остается открытой.

Цель исследования — провести сравнительную оценку выживаемости, частоты госпитализаций, кардиоваскулярных осложнений и качества жизни у больных гериатрического возраста при проведении коронарного стентирования по сравнению с консервативной терапией.

## Материал и методы

Для оценки эффективности стентирования коронарных артерий у больных пожилого и старческого возраста было выполнено проспективное рандомизированное исследование с участием 135 пациентов гериатрического возраста с ИБС, которые находились на стационарном лечении в отделениях кардиологии и кардиохирургии Центральной больницы нефтяников г. Баку в период с 2004 по 2008 гг.

Критерии включения: возраст >65 лет; наличие стабильной стенокардии с множественным поражением и кальцинозом коронарного русла.

Критерии невключения: поражение ствола левой коронарной артерии; больные, не предоставившие согласия на участие в исследовании; наличие онкологических заболеваний; заболеваний крови; хронических заболеваний дыхательной и пищеварительной систем в стадии декомпенсации.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования пациентам за время наблюдения (12 мес) по показаниям выполнялись дополнительные методы исследования, представленные в табл. 1.

Объективизация наличия ИБС проводилась согласно общепринятым рекомендациям [3,4]. Тредмил-тест проводили на аппарате Cardio Control Workstation (Germany), эхокардиографию (ЭхоКГ) — на сонографе Acuson Supress (США, 2004). Всем пациентам проводилась селективная полипозиционная коронарография (AXIOM ArtisFA, Siemens, Германия) как метод, рекомендованный Европейским обществом кардиологов для верификации поражений коронарного русла у больных стабильной стенокардией [3].

Поскольку исследование было наблюдательным, повторные визиты пациентов к исследователю до 12 мес были связаны с медицинскими показаниями и совершались при необходимости. В среднем, время второго визита было через  $6 \pm 1,5$  месяцев после включения в исследование.

После первичного обследования 70 больным была выполнена реваскуляризация миокарда методом эндоваскулярного стентирования коронарных артерий (1-я группа; основная) [4,5]. Остальные пациенты (n=65), отказавшиеся от чрескожного коронарного вме-

Таблица 1. Схема наблюдения за пациентами в течение 12 мес после коронарного стентирования в сравнении с базисной терапией

Обследование	1	2	3
Время проведения	2-3 день	При необходимости	12 мес
Скрининг	+		
Согласие пациента	+		
Физикальное обследование	+	+	+
ЭхоКГ	+		+
Тредмил-тест	+		+
Коронаро-вентрикулография	+		+
Клинические исходы	+	+	+

шательства (ЧКВ), составили 2-ю группу (контрольная). Причиной отказа от ЧКВ в нашем исследовании был, в первую очередь, психологический фактор, т.е. настроенность пациента на консервативную терапию. У всех больных стентирование коронарных артерий проводилось впервые.

Для чрескожного коронарного вмешательства использовали голые металлические стенты «MedTronic», а также стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием «Cypher» и «ENDEAVOR» [4]. До и после оперативного вмешательства, а также в группе контроля больным назначалась базисная терапия, где А — клопидогрел (75 мг/сут)+аспирин (100 мг/сут); В — бисопролол в дозе 2,5-10 мг/сут; С — аторвастатин в дозе 20 мг/сут [6]. Нитраты назначались ситуационно, в соответствии с клиникой стабильной стенокардии. Также назначался ингибитор АПФ рамиприл в суточной дозе 2,5-10 мг. Приверженность лечению в течение периода наблюдения была абсолютной. Основными критериями коррекции дозы бисопролола и рамиприла были ЧСС и АД. В двух выборках анализировали общую смертность, частоту возникновения инфаркта, показатели качества жизни (частоту госпитализаций, уменьшение класса стенокардии), а также данные тредмил-теста и ЭхоКГ.

Для оценки значимости «клинических исходов» использовали программный пакет для эпидемиологических исследований Epi Info (TM) 3.5.1. [1]. Анализировали показатели абсолютного риска (АР; %), относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ), с расчетом доверительного интервала (ДИ) для ОР и ОШ, а также достоверности частотного распределения по критерию  $\chi^2$  с поправкой Мантеля-Хенцеля. Для анализа цифровых данных использовали пакет программ обработки данных общего назначения Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). При параметрическом распределении данные представлены в виде  $M \pm m$  (достоверность — по t-критерию Стьюдента) [7].

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика исследуемых пациентов

Параметр	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=65)	p
Возраст больных, лет	71,1±4,78	70,3±4,92	p>0,5
Мужчины/женщины, n	60/10	55/10	p>0,5
ХСН, n (%)	28 (40)	20 (30,8)	p>0,5
Средний функциональный класс стенокардии	3,22±0,75	3,19±0,75	p>0,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	38 (54,3)	34 (52,3)	p>0,5
Сахарный диабет, n (%)	16 (22,9)	13 (20)	p>0,5
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (55,7)	36 (55,4)	p>0,5
Дислипидемия, n (%)	30 (42,9)	29 (44,6)	p>0,5
Атеросклероз периферических сосудов, n (%)	15 (21,4)	12 (18,5)	p>0,5
Нарушения ритма сердца, n (%)	15 (21,4)	13 (20)	p>0,5
Поражение клапанного аппарата, n (%)	6 (8,6)	6 (9,2)	p>0,5
Хроническое обструктивное заболевание легких, n (%)	14 (20)	14 (21,5)	p>0,5
Заболевания почек, n (%)	14 (20)	12 (18,5)	p>0,5

p – достоверность различия по критерию Фишера одностороннему

## Результаты

При первичном обследовании пациенты были разделены на основную (1-я) и контрольную (2-я) группы. Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Опираясь на тот факт, что использование принципов доказательной медицины является основной методологией современного исследователя, на большинство вопросов, которые возникают перед клиницистами, можно получить ответ, исходя из анализа частоты клинических событий. Эффективность двух разных подходов лечения мы оценивали, в первую очередь, путем подсчета частоты «положительных» и «отрицательных» исходов в течение периода наблюдения. Исходя из принципа расчета, при всех доверительных интервалах ОР и ОШ более «1» можно утверждать о преимуществах реваскуляризации по данному клиническому исходу

(медикаментозное лечение – это метод контроля по отношению к реваскуляризации в нашем случае).

При анализе частоты сердечно-сосудистой смертности и, соответственно, вероятности выживаемости в течение 1-го года после реваскуляризации можно отметить, что в группе 1 (основной) абсолютный риск общей смертности снизился на 3,3% по сравнению с контролем, что составило так называемую «терапевтическую пользу» данного метода [1].

Преобладание «относительной вероятности» и «шансов выживаемости» пациентов после реваскуляризации составило, соответственно, 1,04 (0,96-1,11) и 2,23 (0,39-12,6), что свидетельствует о некотором преимуществе хирургического вмешательства перед консервативным (табл. 3).

Вероятность нефатального инфаркта после коронарного стентирования составила 4% (абсолютный эф-

Таблица 3. Вероятность выживаемости больных герiatricкого возраста в течение 1 года после коронарного стентирования в сравнении с базисной терапией

Группа	АР, %	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Группа 1 (n=70)	97,1%	1,04 (0,96-1,11)	2,23 (0,39-12,6)
Группа 2 (n=65)	93,8%	p>0,05	p>0,05

p – достоверность по критерию  $\chi^2$  с поправкой Мантеля-Хенцеля

Таблица 4. Вероятность предупреждения нефатального инфаркта больных герiatricкого возраста в течение 1 года после коронарного стентирования в сравнении с базисной терапией

Группа	АР, %	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Группа 1 (n=70)	96,0%	1,01 (0,92-1,10);	1,12 (0,22-5,63);
Группа 2 (n=65)	94,0%	p>0,05	p>0,05

p – достоверность по критерию  $\chi^2$  с поправкой Мантеля-Хенцеля

Таблица 5. Вероятность повышения качества жизни больных гериатрического возраста в течение 1 года после коронарного стентирования в сравнении с базисной терапией

Группа	АР, %	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
<b>Уменьшение частоты госпитализации</b>			
Группа 1 (n=70)	86%	1,44 (1,15-1,81);	4,11 (1,78-9,47);
Группа 2 (n=65)	59%	p<0,001	p<0,001
<b>Уменьшение ФК стенокардии</b>			
Группа 1 (n=70)	93%	9,46 (4,11-21,85);	117,8 (32,3-432,1);
Группа 2 (n=65)	10%	p<0,001	p<0,001

p – достоверность по критерию  $\chi^2$  с поправкой Мантеля-Хенцеля

фект – 96%) против 6% контрольной группы, т.е. «терапевтическая польза» метода составила 2%, что подтверждается показателями ОР – 1,01(0,92-1,10) и ОШ – 1,12 (0,22-5,63) (табл. 4).

Выраженный абсолютный эффект был установлен относительно улучшения качества жизни больных пожилого и старшего возраста в виде существенного снижения частоты госпитализации на 27% после коронарного стентирования в сравнении с классической терапией (табл. 5), что подтверждается достоверным ОР 1,44 (1,15-1,81) и ОШ 4,11 (1,78-9,47) в пользу хирургического метода и более высоким риском и «шансами» на повторную госпитализацию у больных с базисной терапией (p<0,001).

Клинически важным исходом для анализа качества жизни больных пожилого и старческого возраста считался переход стенокардии в более низкий функциональный класс (IV в III, IV в II, III в II) [8]. Таким образом, больные анализировались по принципу эффекта «есть-нет». В итоге нами получены результаты, свидетельствующие об абсолютной пользе реваскуляризации миокарда по данному исходу. Так, положительные результаты в группе 1 были отмечены в 93% клинических наблюдений, в то время как в группе 2 – только 10%,

т.е. эффект хирургического метода составил 83%. Вероятность улучшения класса стенокардии была достоверной: ОР 9,46 (4,11-21,85) и ОШ 117,8 (32,3-432,1); p<0,001.

Эффективность реваскуляризации миокарда оценивалась также с позиции влияния на некоторые дополнительные клинико-инструментальные показатели. По таким показателям, как уровень АД, ЧСС, уровень общего холестерина, достоверных различий достигнуто не было (табл. 6). Целевое АД было достигнуто у 70% пациентов 1-й группы и 72,3% больных 2-й группы (p>0,05).

По данным ЭхоКГ, через 12 мес (табл. 6) можно отметить достоверный прирост фракции выброса ЛЖ в конце периода наблюдения у пациентов после коронарного стентирования в противовес больным, которым назначалась стандартная терапия (p<0,05). И хотя данный показатель не является «жесткой» конечной точкой, этот эффект можно также рассматривать в качестве клинически значимого, так как существует прямая причинно-следственная связь между фракцией выброса и системной гемодинамикой и, следовательно, прогрессированием ИБС.

Противоишемический эффект в обеих группах ана-

Таблица 6. Динамика исследуемых показателей через 12 мес после коронарного стентирования в сравнении с базисной терапией

Параметр	Группа 1 (n=70)		Группа 2 (n=65)	
	Исходно	Через 12 мес	Исходно	Через 12 мес
САД, мм рт. ст.	150,7±14,2	130,1±7,8*	158,6±12,7	129,7±9,4*
ДАД, мм рт. ст.	95,6±8,0	84,1±5,4*	89,4±6,3	85,2±6,7*
ЧСС, уд/мин	82,5±10,7	72,4±8,2*	86±7,2	67,5±7,8*
ОХС, ммоль/л	5,17±1,20	4,67±2,34	5,28±1,19	4,78±1,98
ФВ ЛЖ, %	47,5±6,65	52,2±4,27**	48,3±6,40	49,1±5,86
ТФН, МЕТ	2,78±1,3	5,41±1,5**	2,91±1,31	3,04±1,55
Время ПФН, сек	206,3±72,5	319,1±100,3**	209,4±69,6	223,4±94,3
ДП	177,4±41,9	253,9±29,3**	180,2±40,0	176,8±44,5

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01 (по сравнению с исходным значением); по всем показателям межгрупповое сравнение исходных значений и в динамике p>0,05. САД=систолическое АД, ДАД=диастолическое АД, ОХС=общий холестерин, ФВ ЛЖ=фракция выброса левого желудочка, ТФН=толерантность к физической нагрузке, время ПФН=время пороговой физической нагрузки, ДП=двойное произведение

лизовался по данным стресс-теста (табл. 6). Оценивались данные: толерантность к физической нагрузке (ТФН), время пороговой физической нагрузки (ПФН, сек.), двойное произведение (ДП).

После реваскуляризации миокарда (группа 1) можно отметить достоверный прирост показателей ТФН — на 94% ( $p < 0,01$ ), времени ПФН — на 59,2% ( $p < 0,01$ ) и ДП — на 44,9% ( $p < 0,01$ ), что является показателем прироста коронарного резерва сердца адекватно уровню физической нагрузки.

## Обсуждение

Следует сказать, что подобные данные о преимуществе коронарного стентирования перед базисной терапией получены также в ряде крупных исследований [9, 10]. Так, в исследовании ACIP в течение двухгодичного наблюдения смертность в группах больных, получавших медикаментозное лечение, составила 6,6%, в группе больных, которым была проведена реваскуляризация миокарда; этот показатель был равен 1,1% [9]. В исследовании RITA 2 за период наблюдения количество смертей и инфарктов миокарда в группе ЧКВ составили 6,3%; в группе медикаментозного лечения — 3,3% ( $p = 0,02$ ), также выполнение перкутанных вмешательств вызывало более значительное уменьшение симптоматики у больных с выраженной стенокардией [10]. С другой стороны, по данным исследования TIME, долгосрочная выживаемость у больных со стабильной стенокардией класса II и выше (по Канадской классификации) в возрасте более 75 лет была схожей в группах ЧКВ и медикаментозного лечения, хотя в обеих группах наблюдалось уменьшение симптоматики стенокардии и улучшение качества жизни [11]. В исследовании COURAGE, одном из наиболее крупных из завершенных к данному времени исследований, не было выявлено достоверных отличий в частоте развития основных ССО за исключением меньшей частоты

приступов стенокардии в группе инвазивного лечения в первые годы наблюдения. Однако необходимо отметить, что в исследование COURAGE не включали пациентов с высоким риском. Таким образом, возможность распространения данных исследования COURAGE на общую популяцию больных с хронической формой ИБС представляется весьма ограниченной [12].

## Заключение

При анализе частоты сердечно-сосудистой смертности и вероятности выживаемости в течение первого года после реваскуляризации миокарда можно отметить снижение риска «общей смертности» на 3,3% и снижение вероятности нефатального инфаркта на 2%. За период 12 мес было установлено достоверное снижение частоты госпитализаций, улучшение клинического течения стабильной стенокардии, прирост коронарного резерва сердца после реваскуляризации в сравнении со стандартной базисной терапией. По данным эхокардиографии, после коронарного стентирования отмечен достоверный прирост фракции выброса левого желудочка в конце периода наблюдения у пациентов против больных, где назначалась стандартная терапия.

В собственном исследовании можно сказать о незначительном преимуществе коронарного стентирования в предупреждении сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта. Данная проблема требует дальнейшей разработки с целью выработки четкой клинической оценки, и, если польза стентирования коронарных артерий превышает риск, пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения можно рекомендовать данный метод. Основными факторами, которые определяют выбор метода лечения, все же должны оставаться индивидуальный сердечно-сосудистый риск и выраженность симптомов ИБС [13, 14].

## Литература

- Fletcher R.W., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology. 3 Sub ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
- Grinhal't T. Fundamentals of Evidence-Based Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. Russian (Гринхальх Т. Основы доказательной медицины М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006).
- Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology Eur Heart J 2006; 27 Suppl 11; 1391-1398.
- Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31: 2501-2555.
- Katritsis G., Siontis G.C., Kastrati A. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2011; 32: 32-40.
- Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 166-81.
- Rebrova O.Ju. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. М.: Медиа-сфера; 2004. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-сфера; 2004).
- Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. Development and evaluation of Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995; 78: 333-341.
- Pepine C.J., Bourassa M.G., Chaitman B.R. et al. Factors influencing clinical outcomes after revascularization in the asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP). ACIP Study Group. J Card Surg 1999; 14(1): 1-8.
- Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C. et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1161-1170.
- Pfisterer M; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). Circulation 2004; 110(10): 1213-8.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. Am J Cardiol 2007; 99(2): 208-12.
- Min S.Y., Park D.W., Yun S.C. Major predictors of long-term clinical outcomes after coronary revascularization in patients with unprotected left main coronary disease: analysis from the MAIN-COMPARE study. Circ Cardiovasc Interv 2010; 3: 127-133.
- Long-Term Comparison of Drug-Eluting Stents and Coronary Artery Bypass Grafting for Multivessel Coronary Revascularization: 5-Year Outcomes From the Asan Medical Center-Multivessel Revascularization Registry. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 128-137.

Поступила 01.04. 2011  
Принята в печать 10.10.2011

# ОПЫТ РАБОТЫ «ШКОЛЫ ЗДОРОВЬЯ» И РОЛЬ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В БОРЬБЕ С ФАКТОРАМИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.М. Нуриллаева\*, А.Г. Гадаев

Ташкентская Медицинская Академия. Узбекистан, 100109 Ташкент, Олмазарский район, ул. Фароби, 2

## Опыт работы «Школы здоровья» и роль врача общей практики в борьбе с факторами риска ишемической болезни сердца

Н.М. Нуриллаева\*, А.Г. Гадаев

Ташкентская Медицинская Академия. Узбекистан, 100109 Ташкент, Олмазарский район, ул. Фароби, 2

**Цель.** Оценить динамику факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях «Школы здоровья», проводимой врачами общей практики в сельском врачебном пункте (СВП) и семейной поликлинике (СП).

**Материал и методы.** Были обследованы 67 больных стабильной стенокардией с наличием факторов риска ИБС. Средний возраст пациентов составил  $56,1 \pm 0,9$  лет. Все больные были обучены в трех «Школах здоровья» г. Ташкента и Сурхандарьинской области. Длительность наблюдения составила 2 года (2008-2010).

**Результаты.** В течение 2-х лет среди пациентов отмечено значимое снижение влияния ведущих факторов риска ИБС в соответствие с разработанной математической моделью: гиперхолестеринемии – на 40,3%, нерационального питания – на 25,3%, тревожно-депрессивного синдрома – на 14,6%, гиподинамии – на 7,4%, курения – на 6,6%.

**Заключение.** Организация «Школ здоровья» врачами общей практики при СВП и СП оправданна, а применение ими обучающих программ по борьбе с факторами риска ИБС эффективно.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, факторы риска, профилактика, врач общей практики, первичное звено здравоохранения.

**РФК 2011;7(6):713-717**

## Experience of «School of health» and a role of the general practitioner in the struggle with risk factors of ischemic heart disease

N.M. Nurillaeva\*, A.G. Gadaev

Tashkent Medical Academy. Farobi ul. 2, Olmazarsky district, 100109 Tashkent, Uzbekistan

**Aim.** To study dynamics of risk factors of ischemic heart disease (IHD) in patients trained in "School of Health" by general practitioners (GP) of rural medical office (RMO) and family outpatient clinic (FOC).

**Material and methods.** Patients ( $n=67$ , aged  $56.1 \pm 0.9$ ) with stable angina and IHD risk factors were examined. All patients were trained in 3 "Schools of Health" in the city of Tashkent and rural Surkhandarya region. Follow-up duration was 2 years (2008-2010).

**Results.** During 2 years of follow-up significant reduction in influence of IHD risk factors was found in patient according to elaborated mathematic model: dyslipidemias in 40.3%, improper feeding in 25.3%, anxiety-depressive disorders in 14.6%, low physical activity in 7.4%, smoking in 6.6%.

**Conclusion.** Organization of the "School of Health" by GP in RMO and FOC is rational and usage of training programs for struggle with IHD risk factors is effective.

**Key words:** coronary heart disease risk factors, prevention, general practitioner, primary care.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):713-717**

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются самым распространенным заболеванием во всем мире, в том числе и в Узбекистане [1, 2]. Более 50% смертности выпадает на долю именно этой патологии. Особую тревогу вызывает тот факт, что наряду с ростом ИБС значительно выросли заболеваемость и смертность от них у лиц молодого и трудоспособного возраста [3]. Поэтому борьба с данной патологией имеет общегосударственное значение.

Среди населения Узбекистана ССЗ, являющиеся наиболее частой причиной смертности (56%) и инвалидизации (25%), наносят ощутимый вред здоровью нации и бюджету государства. Согласно результатам популяционных исследований, среди населения Республики более 26% лиц в возрасте старше 40 лет страдают гипертонической болезнью (ГБ), около 11% — ИБС [4].

Сведения об авторах:

**Нуриллаева Нургиза Мухтархановна** — к.м.н., доцент, зав. кафедрой по подготовке врача общей практики лечебного факультета ТМА

**Гадаев Абдигаффор Гадаевич** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой по подготовке врача общей практики медико-педагогического факультета ТМА

В рамках многоцентрового исследования, проведенного Республиканским Специализированным Центром Кардиологии Республики Узбекистан с использованием строго стандартных методов и унифицированных критериев оценки результатов (ВОЗ) среди неорганизованного населения (мужчины 40-59 лет) одного из районов г. Ташкента, установлена истинная распространенность ИБС. Выявлено, что 10,8% обследованных страдают ИБС, из которых 1,5% перенесли инфаркт миокарда, 4,4% имеют стенокардию напряжения и 4,9% — безболевые формы, при этом 2/3 больных не знали о наличии патологии [4].

Решающее значение в снижении распространенности ИБС отводится проведению широких профилактических мероприятий по борьбе с факторами риска (ФР) в амбулаторном звене. Проводимые реформы здравоохранения в Республике Узбекистан, в частности организация сельского врачебного пункта (СВП) и семейной поликлиники (СП), создали реальную возможность для проведения первичной и вторичной профилактики всех заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [5, 6]. Важнейшими проводниками этой идеи становятся медицинские работники первичного звена здравоохранения, в частности врачи общей практики (ВОП).

В Узбекистане процесс развития общеврачебной практики начался с первых дней обретения республикой независимости. В Постановлении Кабинета Министров «О программе развития социальной инфраструктуры села Республики Узбекистан на период до 2000 г.» (1996) и Указе Президента «О реформировании системы здравоохранения» (1998) [7], была разработана и принята к действию программа поэтапного реформирования всей системы здравоохранения.

Цель исследования — оценить динамику факторов риска ИБС в условиях «Школы здоровья», проводимой ВОП в СВП и СП.

## Материал и методы

Для достижения цели были обследованы 67 пациентов с ИБС — стабильной стенокардией напряжения различных функциональных классов (ФК). Все пациенты, получив стационарное лечение по основному заболеванию, были выписаны и оставлены под наблюдением ВОП с рекомендациями, выданными врачом в стационаре. Длительность наблюдения составила 2 года (2008-2010 гг.). В исследование включены больные ИБС с наличием ФР. Пациенты одобрили информированное согласие на участие в исследовании и следование протоколу исследования по основному заболеванию. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. У всех больных с ИБС путем сбора жалоб, анамнеза, оценки клинического статуса определены факторы риска благодаря несложным методам исследования, приведенным ниже.

Для классифицирования признаков тревожно-депрессивного синдрома использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) с определением суммарного показателя по арифметической сумме баллов по каждому из 14 утверждений: 0-7 баллов — отсутствие признаков тревоги/депрессии; 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия. Для определения степени ожирения использовалась общепринятая формула Кетле для вычисления индекса массы тела (ИМТ):  $\text{вес(кг)}/\text{рост(см)}^2$ . Уровень дислипидемии определялся в биохимической лаборатории Республиканского Специализированного Центра Кардиологии РУз. У всех курящих пациентов с ИБС определена оценка никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема: 8-10 — очень высокая зависимость; 6-7 — высокая зависимость; 5 — средняя зависимость; 3-4 — слабая зависимость; 0-2 — очень слабая зависимость.

«Школа здоровья» организована согласно приказу ректора ТМА №187 от 20.08.2008 на кафедре по подготовке ВОП медико-педагогического факультета в г. Ташкенте и двух СВП («Кахрамон», «Янги Хаёт»)

Сурхандарьинской области Республики. Обучение в «Школе здоровья» состояло из 5 практических занятий, проводимых в течение 1 нед по 45 мин двукратно в течение года. Занятия были посвящены понятию ИБС и факторам риска заболевания: табакокурению, ожирению, основам диетотерапии, физической активности и роли дозированных физических нагрузок, ГБ, понятию психоэмоционального стресса.

Занятия в «Школе здоровья» научили пациентов измерению артериального давления, расчету индекса Кетле, окружности талии и бедер, измерению тренировочного пульса, составлению индивидуальных диет с учетом калоража, приемам аутотренинга и оказания само- и взаимопомощи в экстренных случаях. Слушатели знакомились со специальной методологической литературой (банеры, стенды, методические рекомендации и пособия), с раздаточным материалом (буклеты, информационные листки). Обучение и составление индивидуальных методов борьбы с факторами риска решались путем чтения лекций с показом слайдов (мультимедийные презентации) с проведением дискуссий. Основные аспекты обучения с учетом менталитета пациентов и квалификационной характеристики ВОП представлены в методических рекомендациях на темы «Что должен знать больной ишемической болезнью сердца?» (на русском и узбекском языках), «Новые профилактические технологии при ишемической болезни сердца в первичном звене здравоохранения на современном этапе» и «Основы проведения профилактических мероприятий при ишемической болезни сердца в условиях первичного звена здравоохранения».

Исследование было проведено в рамках прикладного гранта ИДСС 31.1 «Оптимизация многофакторной профилактики основных заболеваний сердечно-сосудистой системы в условиях сельского врачебного пункта и семейной поликлиники» (УДК 116.12-084-005.4-073.97).

По материалам работы построена математическая модель индекса тяжести ИБС «IndIBS (Ишемическая болезнь сердца: оценка степени тяжести)» для ВОП первичного звена здравоохранения (программа-калькулятор), по результатам которой получено авторское свидетельство Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан за № DGU 02292 от 19.08.2011 года.

Обучающий материал был создан на основе научного и практического опыта «Школ здоровья», действующих в России [8-10], других странах мира, и адаптирован в нашей Республике с учетом деятельности ВОП (т.е. оказываемой категории медицинских услуг в СВП и СП).

Обработка исходного массива данных была произведена при помощи статистического пакета Statis-

tica 6.0 (StatSoft Inc.). Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$ -критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . При несоответствии закону нормальности распределения дополнительно приведены  $Me$  (медиана или срединное значение) с 25-м и 75-м перцентилями. Для установления взаимосвязи нами проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной связи Пирсона ( $r$ ).

## Результаты

В условиях «Школы здоровья» 67 больных выразили готовность в получении достоверной медицинской информации и индивидуальной разработке адекватных немедикаментозных и медикаментозных мер по изменению образа жизни с помощью структурированных обучающих программ. Средний возраст пациентов составил  $56,1 \pm 0,9$  лет, среди них были 49 (73,1%) мужчин и 18 (26,8%) женщин. Жители города составили 28 (41,8%) человек, областей Республики 39 (58,2%) пациентов. Больные страдали основным заболеванием в среднем 5,3 года.

Ниже приводится динамика ФР у больных ИБС под влиянием процесса обучения и лечения в «Школе здоровья» (2-летние наблюдения) с 2008 по 2010 гг.

**Тревожно-депрессивный синдром.** Всем больным ИБС предложено было ответить на вопросы опросника по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), они распределились следующим образом: 19 (28,4%) – отсутствие признаков тревоги/депрессии, 20 (30%) – субклинически выраженная тревога/депрессия (8,4 балла), 28 (41,6%) – клинически выраженная тревога/депрессия (11,2 балла).

После обучения в «Школе здоровья» психоэмоциональным статусом стали управлять 19 чел, из них 11 чел (55%) перешли из субклинической группы в отсутствие признаков депрессии, а 8 респондентов (28,6%) из клинически выраженной группы в субклиническую.

**Ожирение, гиперхолестеринемия и привычки питания.** При изучении конституциональных данных оказалось, что 39 (58,2%) пациентов ИБС страдали выраженным ожирением. После 2-летнего наблюдения лишь у 11 пациентов отмечалось снижение веса от 1 до 2,5 кг массы тела. ИМТ в среднем у данных рес-

пондентов до и после обучения в «Школе здоровья» составил, соответственно, 30,1 и 28,7 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует избыточной массе тела. Информированность пациентов о вреде повышенной массы тела, влиянии ее на здоровье и соблюдении необходимых рекомендаций по их снижению сыграла положительную роль у 16,4% больных ИБС.

Сегодня в большинстве случаев потребление пищи не соответствует правилам рационального питания. Это подтверждает отношение наших пациентов к правилам соблюдения диетических рекомендаций: практически 92% больных ИБС и члены их семей употребляют высококалорийную жирную, мучную и мясную пищу, богатую содержанием холестерина. Употребление овощей и фруктов в малом количестве (в среднем 150-200 гр/сутки) отмечено у 42% человек. Соответственно, знания и навыки о соблюдении диетических рекомендаций до обучения знали и соблюдали – 14 (21%) человек, после обучения стали придерживаться диетических рекомендаций – 38 (56,7%) пациентов. На наш взгляд, было достигнуто улучшение пищевых привычек у больных, обучавшихся в «Школе здоровья» путем разработки индивидуальных методов пищевого поведения.

Также получены доказательства значительного увеличения исходного уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также коэффициента атерогенности у 60,3% пациентов ИБС. У пациентов, обученных ВОП в условиях «Школы здоровья», при соблюдении диетических рекомендаций отмечено значимое снижение уровня общего ХС на 32,3 мг/дл, ТГ – на 63,5 мг/дл, ХС ЛПОНП – на 10 мг/дл, коэффициента атерогенности на – 1,1 ( $p < 0,05$ ).

При выраженном изменении липидных фракций, несмотря на известные патоморфологические звенья патогенеза ИБС, из 29 больных с повышенным уровнем ХС статины принимали до обучения всего лишь 11 (38%) человек из числа опрошенных, а после обучения – 27 (93,1%). Наиболее значимое уменьшение уровня атерогенных липопротеидов отмечено после приема статинов в индивидуально подобранных дозах.

**Двигательная активность.** Согласно проведенным исследованиям, подтверждается наличие малоподвижного образа жизни у 10,4% пациентов, т.е. в среднем наши респонденты до обучения проходили  $886,8 \pm 71,2$  м/сутки. После обучения физическая активность 5 (7,4%) пациентов из 7 возросла в среднем до  $1630 \pm 91,4$  м/сутки. В ходе обучения больные научились рассчитывать свой тренировочный пульс и согласно ему придерживаться некоторых видов физических нагрузок. Пациентам выданы таблицы по до-

пустимым видам и объемам двигательной активности на улице, в быту и на садовом участке больных ИБС с различными ФК стенокардии, разработанные ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий (профессором Д.М. Ароновым в 2008 г.) [11,12].

Положительное влияние дозированных физических нагрузок со слов респондентов в основном выразилось в снижении приступов стенокардии у 39 (58,2%) пациентов, снижении уровня АД у 16 (23,9%) в среднем с 142/83 до 116/73 мм рт.ст. и улучшении настроения у 32 (47,8%) больных.

**Курение.** Из 14 (23%) курящих пациентов, по тесту Фаргерстрема, исходно 5 (35,7%) респондентов имели очень высокий уровень (8,4 баллов) никотиновой зависимости и 9 (64,3%) респондентов высокий (6,8 баллов). В ходе 2-летнего наблюдения 3 (21,4%) человека бросили курить, а 5 (35,7%) человек перешли в «строку» со слабой никотиновой зависимостью, что составило 57,1%. Согласно тесту Фаргерстрема, уровень никотиновой зависимости у курящих до лечения был в среднем 7,6 балла, а после лечения составил 3,8 балла, что соответствует слабой степени никотиновой зависимости.

Анализ данных показал, что за 2 года число плановых и экстренных госпитализаций у пациентов до обучения составило 1,4 раза и после обучения 0,7 раза. Число вызовов бригады скорой помощи до информационного вмешательства в среднем составляло 2,1 обращения на каждого пациента, а через 2 года наблюдений снизилось до 0,5 раз на пациента.

Отмечена положительная динамика в отношении факторов риска у больных ИБС, которая была следующей: исходно — один фактор риска у 6%, два — у 41,8%, три у — 41,8%, четыре — у 10,4%, а после 2-х лет наблюдения и лечения 9%, 55,2%, 31,3% и 4,5%, соответственно. Увеличение количества пациентов с одним и двумя факторами риска произошло за счет уменьшения количества больных с тремя и четырьмя факторами риска.

Снижение суммарного количества факторов риска у больных привело к уменьшению ФК стенокардии. Переход из большего ФК в меньший доказывает эффективность проводимых профилактических мероприятий. Например, после обучения 4 больных со стабильной стенокардией напряжения I ФК уменьшились до 2 чел; группа из 17 пациентов со II ФК увеличилась до 23 чел; группа из 36 пациентов с III ФК увеличилась до 38 чел, а группа из 10 пациентов с IV ФК уменьшилась до 2 чел по группе. Несмотря на относительно положительную динамику стенокардии, 2 пациента перешли в группу с нестабильной стенокардией. Динамика конечных точек ФК стенокардии в течение 2-х лет показала, что у пациентов, обученных в «Школе здоровья», он снизился с 3,1 до 2,7.

## Обсуждение

В ряде стран мира мониторинг поведенческих ФР осуществляется на основе представительных (репрезентативных) случайных выборок, сформированных на национальном и региональном уровне. Это позволяет получать точную и оперативную информацию и целенаправленно влиять на здоровье населения.

Было показано, что такие исследования являются экономически оправданными, а полученные в них данные достаточно информативными, что позволяет использовать их для оценки состояния здоровья населения, прогнозирования риска заболеваний и смертности, а также для планирования и оценки профилактических программ.

Оптимизация профилактических мероприятий ВОП путем обучения больных ИБС в «Школе здоровья» привела к значимому снижению влияния следующих факторов риска: гиперхолестеринемии (на 40,3%), нерационального питания (на 25,3%), тревожно-депрессивного синдрома (на 14,6%), гиподинамии (на 7,4%), курения (на 6,6%).

Современные литературные данные свидетельствуют о значительном влиянии курения в развитии острого ИМ. Никотин повышает потребность миокарда в кислороде и усиливает агрегацию тромбоцитов, провоцируя тромбообразование в коронарных сосудах и сосудах нижних конечностей. Наименьшую распространенность среди факторов риска имело курение. Лишь 19,7% мужчин курили, а отсутствие курения среди женщин, страдающих ИБС, определяется местным менталитетом. Гиподинамия заняла по распространенности одно из последних мест и составила в среднем по группам 6,7%.

Возрастание интереса к проблеме взаимосвязи депрессивных, тревожных нарушений и ССЗ связано с широкой распространенностью этих расстройств, их социальной значимостью, неблагоприятным влиянием на трудоспособность, с высокой степенью их коморбидности [13]. По современным оценкам, распространенность депрессивных состояний у больных ССЗ варьирует от 18 до 60% [13,14] не только у страдающих ССЗ, но и здоровых лиц. Эти результаты нашли свое подтверждение в ходе нашего исследования. Полученные данные дают противоположную информацию о распространенности поведенческих ФР. По-видимому, исследование в этом направлении может быть продолжено на более весомом количестве пациентов с ИБС.

Оценка поведенческих факторов риска у пациентов с ИБС показала, что доминирующее значение среди управляемых факторов риска как до, так и после обучения в «Школе здоровья» имеют тревожно-депрессивный синдром (в среднем 64%), избыточ-

ный вес (57,3%), неправильное питание (66,3%), повышенный уровень липидных фракций (23,2%).

ВОП, имеющие мало свободного времени, не всегда уделяют достаточное внимание профилактике факторов риска ИБС. Настаивая на том, чтобы больной изменил образ жизни, врач должен приложить к этому определенные усилия, должен иметь знания и уметь вести профилактическое консультирование с применением специальных обучающих программ с учетом наиболее часто встречающихся факторов риска ИБС. Вместе с этим, повышение информированности пациентов позволяет повысить их приверженность выполнению врачебных назначений через проведение эффективных профилактических мероприятий.

Полученные в ходе исследования данные дают противоречивую информацию о частоте встречаемости факторов риска по сравнению с показателями других регионов. Современная концепция связывает развитие любого заболевания с влиянием целого ряда факторов, но не отвечает на вопрос о том, какой из факторов риска является ведущей причиной болезни.

## Литература

- Kurbanov R.D. Prospects for the development of cardiology in Uzbekistan. *Meditinskiy Zhurnal Uzbekistana* 2002; (2-3):10-12. Russian (Курбанов Р.Д. Перспективы развития кардиологии в Узбекистане. *Медицинский журнал Узбекистана* 2002; (2-3):10-12).
- Chazov E.I. Problems of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in Russia and CIS. *Kardiologiya Uzbekistana* 2006;(1):15-17. Russian (Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России и СНГ. *Кардиология Узбекистана* 2006;(1):15-17).
- Oganov R.G. Prevention of cardiovascular disease-GP. *Kardiologiya Uzbekistana* 2006;(1):17-20. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний врача общей практики. *Кардиология Узбекистана* 2006;(1):17-20).
- Kurbanov R.D., Mamutov R.Sh., Umarov R.T. State of cardiac services in the country of Uzbekistan at present. *Kardiologiya Uzbekistana* 2007;(4):10-12. Russian (Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Ш., Умаров Р.Т. Состояние кардиологической службы республики Узбекистан на современном этапе. *Кардиология Узбекистана* 2007;(4):10-12).
- Alimov A.V. The principles of family medicine and general practice training in Uzbekistan. *Zhurnal Teoreticheskoy i Klinicheskoy Meditsiny (Tashkent)* 2006; (5):15-18. Russian (Алимов А.В. Принципы семейной медицины и подготовка врача общей практики в Узбекистане. *Журнал теоретической и клинической медицины (Ташкент)* 2006; (5):15-18).
- Gadaev A.G., Gulyamova Sh.S. Education of hypertensive patients as an effective method of secondary prevention. *Meditinskiy Zhurnal Uzbekistana* 2006;(4):108-113. Russian (Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С. Обучение больных гипертонической болезнью как эффективный метод вторичной профилактики. *Медицинский журнал Узбекистана* 2006;(4):108-113).
- Saidova G.K., Asadov D.A., Safaeva K.S. The main directions of the current stage of health reforms in Uzbekistan. *Meditinskiy Zhurnal Uzbekistana* 2007; (3): 2-8. Russian (Саидова Г.К., Асадов Д.А., Сафаева К.С. Основные направления современного этапа реформ в здравоохранении Узбекистана. *Медицинский журнал Узбекистана* 2007; (3): 2-8).
- Oganov R.G., Kalinina A.M., Pozdnyakov Yu.M. Preventive cardiology, a guide for physicians. Moscow: MED-press-inform; 2007. Russian (Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология, руководство для врачей. Москва: МЕД-пресс-информ; 2007).
- Oganov R.G., ed. Health education for patients with coronary heart disease. Moscow: Obrazovanie; 2006. Russian (Оганов Р.Г., редактор. Школа здоровья для больных с ишемической болезнью сердца. Москва: Образование; 2006).
- Mikhaylova N.V., Kalinina A.M., Oleynikov V.G. et al. Health education for patients – a key factor in quality of care. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya* 2004; 7(2): 3-10. Russian (Михайлова Н.В., Калинина А.М., Олейников В.Г. и др. Школа здоровья для пациентов – важнейший фактор качества медицинской помощи. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2004; 7(2): 3-10).
- Aronov D.M. Prevention of atherosclerosis in patients with risk factors in patients with coronary heart disease. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2000.;7(8):351-359. Russian (Аронов Д.М. Профилактика атеросклероза у лиц с факторами риска и у больных ишемической болезнью сердца. *Русский медицинский журнал* 2000.;7(8):351-359).
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moscow: Izdatel'skiy dom Sinergiya; 2002. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: Издательский дом Синергия; 2002).
- Pogosova G.V. Recognition of emotional stress as a cardiovascular risk factor first order. *Kardiologiya* 2007; (2): 65-72. Russian (Погосова Г.В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка. *Кардиология* 2007; (2): 65-72).
- Ragino Yu.I., Polonskaya Ya.V., Semaeva E.V. et al. Atherogenic oxidative and structural modification of low density lipoproteins in men with coronary atherosclerosis. *Kardiologiya* 2007; (11): 14-18. Russian (Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Семаева Е.В. и др. Атерогенные окислительная и структурная модификация липопротеинов низкой плотности у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Кардиология* 2007; (11): 14-18).

Поступила 24.11. 2011

Принята в печать 24.11.2011

# ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФАКТОРОВ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.Ю. Платонов<sup>1,2\*</sup>, Т.А. Костюк<sup>1</sup>, А.И. Брандт<sup>1</sup>, О.В. Цыганкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тверская государственная медицинская академия.  
170100, Тверь, ул. Советская, 4 корп.1

<sup>2</sup> Тверская областная клиническая больница.  
170036, Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, 105А

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет.  
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

**Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца**

Д.Ю. Платонов<sup>1,2\*</sup>, Т.А. Костюк<sup>1</sup>, А.И. Брандт<sup>1</sup>, О.В. Цыганкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тверская государственная медицинская академия. 170100, Тверь, ул. Советская, 4 корп.1

<sup>2</sup> Тверская областная клиническая больница. 170036, Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, 105А

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

**Цель.** Провести анализ потенциальных детерминант профилактического поведения (ПП) больных гипертонической болезнью (ГБ) и хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), установить их значимость и иерархию.

**Материал и методы.** Обследованы 285 больных ГБ и 223 больных ХИБС; проведено анкетирование всех больных с целью оценки особенностей их ПП. Методом пошаговой обратной логистической регрессии проведен дифференцированный многофакторный анализ детерминант активности и эффективности ПП больных ГБ и ХИБС.

**Результаты.** У больных ГБ среди детерминант активности ПП наиболее значительную роль играла информированность о своем заболевании и его профилактике (отношение шансов [ОШ] 6,08) на фоне достаточно высокого уровня общего образования (ОШ 2,29). У пациентов с ХИБС наиболее важными детерминантами активности ПП были достаточная социальная поддержка (ОШ 3,77) и информированность о сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и их профилактике (ОШ 3,16). Эффективность ПП у больных ГБ и ХИБС в наибольшей степени зависела от удовлетворенности медицинской службой (ОШ 10,2 и 6,63, соответственно), социальной поддержки (ОШ 6,25 и 10,5, соответственно), адекватной информированности о ССЗ и их профилактике (ОШ 6,92 и 6,64, соответственно).

**Заключение.** У больных ГБ и ХИБС активность и эффективность ПП зависят от множества разнородных способствующих и препятствующих факторов, без учета которых трудно рассчитывать на успех профилактических мероприятий как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, профилактическое поведение, детерминанты.

РФК 2011;7(6):718–724

**Determinants of preventive behavior regarding cardiovascular diseases and risk factors in patients with essential hypertension and chronic ischemic heart disease**

D.Yu. Platonov<sup>1,2\*</sup>, T.A. Kostjuk<sup>1</sup>, A.I. Brandt<sup>1</sup>, O.V. Tsygankova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tver State Medical Academy. Sovetskaya ul. 4-1, Tver, 170100 Russia

<sup>2</sup> Tver Regional Clinical Hospital. St.-Petersburg shosse 105A, Tver, 170036 Russia

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University. Krasny prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

**Aim.** To analyze potential determinants of preventive behavior (PB) in patients with essential hypertension (HT) and chronic ischemic heart disease (CIHD), and to establish their significance and hierarchy.

**Material and methods.** Patients with HT (n=285) and CIHD (n=223) were studied. Questioning of all patients was performed to assess the characteristics of their PB. Differentiated multivariate analysis of activity and efficacy of PB determinants was performed in HT and CIHD patients by the method of step-by-step backward logistic regression.

**Results.** Awareness of the cardiovascular diseases (CVD) and its prevention (odds ratio [OR] 6.08) as well as high level of general education (OR=2.29) were the most significant determinants of active PB in HT patients. Sufficient social support (OR=3.77), awareness of CVD and its prevention (OR=3.16) were the most significant determinants of active PB in patients with CIHD. Efficacy of PB in patients with HT and CIHD mostly depends on satisfaction of medical service (OR=10.2 and 6.63, respectively), social support (OR=6.25 and 10.5, respectively), adequate awareness of CVD and its prevention (OR, 6.92 and 6.64, respectively).

**Conclusion.** PB activity and efficacy in patients with HT and CIHD depends on many contributing and impeding factors. Disregarding these factors can result in failure in preventive efforts at both individual and population levels.

**Key words:** cardiovascular diseases, preventive behavior, determinants.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):718–724**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): diplato64@mail.ru

Сведения об авторах:

**Платонов Дмитрий Юрьевич** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ТГМА; заведующий кардиологическим отделением ТОКБ

**Костюк Татьяна Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ТГМА

**Брандт Анна Ивановна** — аспирант кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ТГМА

**Цыганкова Оксана Васильевна** — к.м.н., доцент кафедры неотложной терапии НГМУ

С точки зрения организации эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), большую научную и практическую ценность представляют концепции профилактического поведения (ПП) и приверженности (комплаенса) лечебно-профилактическим рекомендациям [1–5]. В теории под ПП понимаются любые действия, предпринятые человеком для поддержания здорового образа жизни с целью профилактики заболеваний и для выявления болезни на ранней стадии [2]. Одним из важнейших компонентов ПП является приверженность лечению (комплаенс) —

степень соответствия поведения человека (в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни) рекомендациям врача или медицинского работника [4].

Установлено, что на комплаенс оказывает влияние (подчас разнонаправленное и весьма переменное) целый ряд факторов, которые условно можно объединить в несколько групп: 1) факторы, связанные с особенностями пациента, 2) факторы, связанные с особенностями лечебно-профилактических рекомендаций, 3) факторы, связанные с особенностями заболевания, 4) факторы, связанные с медицинскими работниками и социальным окружением [6-11].

Одним из способов анализа и прогнозирования индивидуальных особенностей профилактической активности пациента и ее результативности является моделирование ПП в отношении ФР ССЗ с использованием большого количества указанных выше разнородных факторов, влияющих на поведение человека. Нами на моделях больных гипертонической болезнью (ГБ) и хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) предпринята попытка разработки подобных математических моделей.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Областная клиническая больница» и ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» г. Твери. Одним независимым исследователем проводилась сплошная выборка в исследование больных ГБ, другим независимым исследователем — ХИБС, соответствующих критериям включения и исключения. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Тверской ГМА.

Критерии включения пациентов с ГБ были: возраст  $\geq 18$  лет; уровень систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов в течение 2-х последних нед независимо от уровня АД.

Критерии включения пациентов с ХИБС: возраст  $\geq 18$  лет; инфаркт миокарда в анамнезе, подтвержденный документально, и/или стенокардия напряжения с наличием транзиторной ишемии миокарда, доказанной в нагрузочном тесте.

Общие критерии исключения: вторичная АГ; аритмии, требующие дополнительной антиаритмической терапии; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет; скорость клубочковой фильтрации  $\leq 30$  мл/мин; АСТ и АЛТ выше трех нормы; дисциркуляторная энцефалопатия III степени. Нозологически специфичными критериями исключения были: для пациентов с ГБ — наличие ИБС, требующей дополнительной антиангинальной терапии; а для пациентов с ХИБС —

острые формы ИБС и стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК).

Источниками информации служили медицинская документация, результаты обследования и данные опроса по оригинальной комплексной анкете. Помимо регистрации демографических показателей обследование включало стандартное физикальное исследование с обязательной антропометрией (измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер) и оценкой АД, лабораторные (включая холестерин сыворотки крови) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия) исследования.

Оригинальная комплексная анкета была составлена на основе анкет, применявшихся в эпидемиологических исследованиях [12-16], и содержала следующие разделы: I — паспортные данные и сведения о семейном положении, социально-экономическом статусе, образовании, трудоспособности; II — вопросы о пищевых и вредных привычках; III — сведения об отягощенной наследственности по АГ и ССЗ; IV — вопросы о физической активности; V — вопросы об осведомленности о ФР, осложнениях, способах профилактики ССЗ; VI — вопросы о регулярности контроля состояния здоровья, проявлениях заболевания; VII — вопросы об осведомленности о собственном лечении и выполнении лекарственных назначений и рекомендаций по коррекции ФР, сведения о доверии медицинским работникам и об удовлетворенности медицинской помощью; VIII — сведения о социальной поддержке; IX — сведения о сопутствующих ССЗ, субъективной оценке состояния своего здоровья и сердечно-сосудистого риска.

Кроме того, пациентам предлагалось заполнить вопросник SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) для оценки качества жизни и СМОЛ (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности) для оценки психологических и психопатологических особенностей личности.

Все изучаемые переменные были разделены на три группы: 1) компоненты ПП (зависимые переменные), отражающие его активность и разносторонность при субъективной оценке самого пациента, 2) объективные и субъективные показатели (зависимые переменные) эффективности профилактических мер согласно общепринятым лечебно-профилактическим целям, 3) факторы, потенциально влияющие на ПП (независимые переменные). Все переменные, отражавшие ПП, были объединены в однородные группы, характеризующие: 1) здоровое питание, 2) отказ от курения, 3) ограниченное употребление алкоголя, 4) регулярную физическую активность, 5) самоконтроль состояния здоровья, 6) приверженность (комплаенс) врачебным рекомендациям по медикаментозному и немедикаментозному лечению, 7) динамику профилактиче-

ской активности за последний год.

Общая оценка активности ПП проводилась с учетом всех вышеописанных семи компонентов, в рамках каждого из которых создавалась бинарная переменная, отражавшая случаи адекватного ПП согласно установленным критериям. В дальнейшем на основании этих семи переменных была рассчитана суммарная композитная шкала активности ПП. Минимально возможное количество баллов по данной шкале равнялось 1 (отсутствие ПП по всем семи составляющим), максимальное – 8 (адекватное ПП по всем семи составляющим).

Оценка эффективности ПП основывалась на общепринятых критериях и их целевых нормативах для лечебно-профилактических мероприятий [17-20], в качестве которых у больных ГБ служили уровни САД и ДАД, ХС крови, индекса массы тела, отсутствие привычки курить или стойкий отказ от курения, физические упражнения в свободное время, отсутствие привычки потребления алкоголя либо его умеренное потребление; у больных ХИБС дополнительно оценивались наличие и тяжесть стенокардии напряжения, а также уровень пульса в покое.

Многочисленные факторы, потенциально влияющие на ПП, были также сгруппированы в несколько разделов: 1) демографические характеристики, 2) характер заболевания с учетом его общей тяжести, выраженности жалоб и симптомов, 4) социально-экономический статус (СЭС) с учетом семейного положения, образования, профессиональной занятости и материального достатка, 5) отягощенная наследственность по основным ССЗ, 6) информированность в вопросах профилактики ССЗ, 7) самооценка здоровья, 8) качество жизни, 9) отношение к медицинской службе, 10) социальная поддержка ПП, 11) психологические и психопатологические особенности личности. В рамках каждой подгруппы создавались интегральные факторы (ИФ) ПП, представлявшие собой ранговые композитные шкалы, которые, в свою очередь, трансформировались в переменные с ограниченным числом категорий (как правило, тремя в соответствии с терцилями распределения признака либо двумя в соответствии с его медианой) для дальнейшего использования в логистическом регрессионном анализе.

Для создания математических моделей ПП мы использовали многофакторный пошаговый обратный логистический регрессионный анализ. Данная аналитическая процедура позволила последовательно выбрать все переменные, имевшие самостоятельную, независимую от других факторов связь с показателями ПП, и создать многофакторные достаточно легко интерпретируемые математические модели активного и эффективного ПП с возможностью расчета отношения шансов (ОШ) для каждой установленной детерминанты

и сравнительной оценки иерархии всех детерминант. Уровень  $\alpha$ -ошибки всех статистических тестов был принят за 0,05.

## Результаты

Из 285 больных ГБ, включенных в исследование, были 126 (44,2%) мужчин и 159 (55,8%) женщин в возрасте от 28 до 75 лет (медиана – 54 года). Количество больных с ГБ 1-й стадии было 12 (4,2%) человек, 2-й – 206 (72,6%), 3-ей – 67 (23,2%). Критериями 3-й стадии чаще всего служили перенесенные транзиторные ишемические атаки и мозговой инсульт, не приведшие к тяжелой хронической дисциркуляторной энцефалопатии. Самостоятельно заполнили анкеты 203 (71,2%) человека, а 82 (28,8%) были опрошены врачом.

Из 223 больных ХИБС, включенных в исследование, были 121 (54,3%) мужчина и 102 (45,7%) женщины в возрасте от 38 до 75 лет (медиана – 56 лет). Все пациенты имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ; медиана возраста при первом ИМ – 52 года). У 47 (21,1%) пациентов в анамнезе отмечались повторные ИМ. Стенокардия напряжения имела у 174 (78%) пациентов [1 ФК – у 8 (3,6%), 2 ФК – у 67 (30%), 3 ФК – у 99 (44,4%)], АГ – у 165 (74%). Самостоятельно заполнили анкеты 154 (69,1%) пациента, а 69 (30,9%) были опрошены врачом. Во всех случаях неполного или неправильного заполнения анкет больными ГБ и ХИБС при повторной встрече с респондентами врачами внесились соответствующие дополнения и исправления.

Анализ шкал активности ПП показал, что комплексная и многофакторная профилактическая активность пациентов с ГБ и ХИБС была достаточно редким явлением. С учетом минимального критерия адекватной суммарной профилактической активности в 6 баллов шкалы только 3,2% больных ГБ и 13,6% больных ХИБС имели активное ПП, тогда как частично активное (значения шкалы в 4-5 баллов) отмечалось, соответственно, у 37,9% и 56,8%.

Анализ шкал эффективности ПП не выявил больных ГБ и ХИБС с полноценным и всесторонним контролем своего заболевания. Из числа оптимальных целевых показателей у всех без исключения больных ГБ не были достигнуты, как минимум, два из семи, а у больных ХИБС – три из девяти. При этом только каждый четвертый больной ГБ смог достичь, как минимум, четырех, а каждый второй – трех из целевых показателей. Среди больных ХИБС только каждый третий больной смог достичь, как минимум, четырех целевых показателей, а трое из пяти – трех. По критериям частичной эффективности ПП, почти каждый второй больной ГБ смог достичь как минимум четырех целевых показателей, а двое из трех больных ХИБС – как минимум пяти.

Таблица 1. Детерминанты активности профилактического поведения больных ГБ с отношениями шансов (с 95% ДИ) и итоговыми математическими моделями (приведены все факторы, тестировавшиеся в пошаговом обратном логистическом регрессионном анализе)

Факторы (кодирование независимых переменных)	Код	ОШ	95% ДИ
Пол (женский – 1, мужской – 0)	X <sub>1</sub>	6,13	2,72-13,8
Возраст (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>2</sub>	–	–
Образование (выше среднего – 1, другое – 0)	X <sub>3</sub>	2,29	1,16-4,53
Семейный статус (проживание с семьей – 1, нет – 0)	X <sub>4</sub>	2,30	1,10-4,81
ИФ тяжести болезни (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>5</sub>	1,27	1,01-1,58
ИФ кардиальных жалоб (жалобы есть – 1, нет – 0)	X <sub>6</sub>	–	–
ИФ общей информированности (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>7</sub>	3,17	1,68-5,98
ИФ адекватной информированности (да – 1, нет – 0)	X <sub>8</sub>	6,08	1,38-26,8
ИФ адекватной самооценки здоровья (да – 1, нет – 0)	X <sub>9</sub>	–	–
ИФ отношения к мед. службе (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>10</sub>	–	–
ИФ социальной поддержки (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>11</sub>	2,74	1,41-5,32
ИФ качества жизни (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>12</sub>	0,58	0,35-0,98
Шкала гипомании (верхняя терциль – 1, нет – 0)	X <sub>13</sub>	1,65	1,05-2,59
Итоговое уравнение регрессии: P(Активность ПП = 1) = 1/[1+exp(3,653-1,813*X <sub>1</sub> -0,830*X <sub>3</sub> -0,833*X <sub>4</sub> -0,235*X <sub>5</sub> -1,153*X <sub>7</sub> -1,806*X <sub>8</sub> -1,010*X <sub>11</sub> +0,540*X <sub>12</sub> -0,499*X <sub>13</sub> )].			
Кодирование зависимой переменной – Активность ПП: адекватная – 1, нет – 0			
Характеристики модели: Псевдо-R <sup>2</sup> по Нагелькерке – 0,540, чувствительность – 85,9%, специфичность – 87,6%			

Таблица 2. Детерминанты активности профилактического поведения больных ХИБС с отношениями шансов (с 95% ДИ) и итоговыми математическими моделями (приведены все факторы, тестировавшиеся в пошаговом обратном логистическом регрессионном анализе)

Факторы (кодирование независимых переменных)	Код	ОШ	95% ДИ
Пол (женский – 1, мужской – 0)	X <sub>1</sub>	2,22	1,19-4,16
Возраст (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>2</sub>	1,36	1,08-1,70
Образование (выше среднего – 1, другое – 0)	X <sub>3</sub>	–	–
Доход (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>14</sub>	–	–
ИФ тяжести болезни (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>5</sub>	1,45	1,05-2,00
ИФ кардиальных жалоб (жалобы есть – 1, нет – 0)	X <sub>6</sub>	–	–
ИФ наследственности (> 1 ССЗ – 1, ≤ 1 ССЗ – 0)	X <sub>15</sub>	2,58	1,29-5,17
ИФ общей информированности (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>7</sub>	3,16	1,55-6,44
ИФ адекватной информированности (да – 1, нет – 0)	X <sub>8</sub>	2,32	1,09-2,89
ИФ адекватной самооценки здоровья (да – 1, нет – 0)	X <sub>9</sub>	–	–
ИФ отношения к мед. службе (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>10</sub>	–	–
ИФ социальной поддержки (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>11</sub>	3,77	1,97-7,20
ИФ качества жизни (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>12</sub>	–	–
Шкала гипомании (верхняя терциль – 1, нет – 0)	X <sub>13</sub>	–	–
Итоговое уравнение регрессии: P(Активность ПП = 1) = 1/[1+exp(3,414-0,798*X <sub>1</sub> -0,304*X <sub>2</sub> -0,370*X <sub>5</sub> -0,947*X <sub>15</sub> -1,149*X <sub>7</sub> -0,842*X <sub>8</sub> -1,326*X <sub>11</sub> )].			
Кодирование зависимой переменной – Активность ПП: адекватная – 1, нет – 0			
Характеристики модели: Псевдо-R <sup>2</sup> по Нагелькерке – 0,443, чувствительность – 65,5%, специфичность – 92,2%			

В результате регрессионного логистического анализа было установлено (табл. 1), что основными детерминантами активности ПП больных в многофакторных моделях в группе ГБ оказались (в порядке убывания ОШ) женский пол (ОШ 6,13), ИФ адекватной информированности (ОШ 6,08), ИФ общей информированности

(ОШ 3,17), ИФ социальной поддержки (ОШ 2,74), проживание с семьей (ОШ 2,3), уровень образования выше среднего (ОШ 2,29), принадлежность к верхней терцили по шкале гипомании СМОЛ (ОШ 1,65), ИФ тяжести ГБ (ОШ 1,27), ИФ качества жизни (ОШ 0,58). Основными детерминантами активности ПП больных

Таблица 3. Гипотетическая динамика детерминант активности профилактического поведения в группах больных ГБ и ХИБС

Способствующие факторы	ГБ	Динамика ХИБС	
Женский пол	++++	↓	++
Возраст выше медианы	-	↑	+
Образование выше среднего	++	↓	-(Т+)
Проживание с семьей	++	↓	-
Доход выше медианы	-	↑	-(Т+)
Более выраженная тяжесть болезни	+	↔	+
Более выраженные кардиальные жалобы	-	↑	-(Т+)
Отягощенная наследственность по ССЗ	-	↑	++
Лучшая общая информированность	+++	↔	+++
Адекватная информированность	++++	↓	++
Адекватная самооценка здоровья	-	↔	-
Удовлетворенность медицинской службой	-(Т+)	↔	-(Т+)
Лучшая социальная поддержка	++	↑	+++
Лучшее качество жизни	+	↓	-
Верхняя терциль по шкале гипомании	+	↓	-
Статистически достоверное влияние фактора (ранжированное по величине отношения шансов):			
++++	очень выраженное (ОШ>5)		
+++	выраженное (3<ОШ<5)		
++	умеренное (2<ОШ<3)		
+	слабое (1<ОШ<2)		
-	отсутствует		
Тенденция влияния фактора при отсутствии статистической достоверности:			
Т+	тенденция к позитивной связи		
Т-	тенденция к негативной связи		
Гипотетическая динамика роли детерминант при эволюции болезни от ГБ к ХИБС:			
↑	значение фактора возрастает		
↓	значение фактора уменьшается		
↔	значение фактора не меняется		

в группе ХИБС (табл. 2) – ИФ социальной поддержки (ОШ 3,77), ИФ общей информированности (ОШ 3,16), ИФ отягощенной наследственности (ОШ 2,58), ИФ адекватной информированности (ОШ 2,32), женский пол (ОШ 2,2), ИФ тяжести ХИБС (ОШ 1,45), возраст выше медианы распределения (ОШ 1,36). У больных ГБ среди детерминант активности ПП наиболее значительную роль играли факторы информированности о своем заболевании и его профилактике на фоне достаточно хорошего общего уровня образования. Профилактической активности способствовали адекватная социальная поддержка (в том числе семейная), большая тяжесть заболевания, худшее качество жизни и большая выраженность черт гипомании (оптимизма). У пациентов с ХИБС наиболее важными детерминантами активности ПП были достаточная со-

циальная поддержка и информированность о ССЗ и их профилактике. Дополнительными способствующими факторами оказались отягощенная наследственность по ССЗ, большая тяжесть заболевания, принадлежность к женскому полу и более старший возраст. Гипотетическая динамика детерминант активности ПП при эволюции заболевания от ГБ к ХИБС приведена в табл. 3.

Основными детерминантами эффективности ПП больных ГБ в многофакторных регрессионных моделях (в порядке убывания ОШ) оказались (табл. 4): ИФ отношения к медицинской службе (ОШ 10,2), ИФ адекватной информированности (ОШ 6,92), ИФ социальной поддержки (ОШ 6,25), женский пол (ОШ 4,01), ИФ адекватной самооценки состояния здоровья (ОШ 3,46), семейная поддержка (ОШ 2,09), ИФ кардиальных жалоб (ОШ 1,76), принадлежность к верхней терцили по шкале депрессии СМОЛ (ОШ 0,33), ИФ тяжести ГБ (ОШ 0,15). Основными детерминантами эффективности ПП больных ХИБС (табл. 5) были ИФ социальной поддержки (ОШ 10,5), ИФ адекватной информированности (ОШ 6,64), ИФ отношения к медицинской службе (ОШ 6,63), ИФ адекватной самооценки состояния здоровья (ОШ 3,61), ИФ социально-экономического статуса (ОШ 1,97), женский пол (ОШ 0,83), принадлежность к верхним терцилям по шкале социальной дезадаптации (ОШ 0,32) и депрессии СМОЛ (ОШ 0,25), ИФ тяжести ХИБС (ОШ 0,14). Эффективность ПП больных ГБ и ХИБС в наибольшей степени зависела от удовлетворенности медицинской службой, социальной поддержки, превентивных мероприятий и адекватной информированности о ССЗ и их профилактике. Существенным способствующим фактором была адекватная самооценка пациентом состояния здоровья, а у больных ГБ также семейная поддержка профилактического поведения. Менее значимыми детерминантами эффективности у больных ГБ стали наличие кардиальных жалоб, а у больных ХИБС – более высокий социально-экономический статус. Принадлежность к женскому полу заметно способствовала эффективности ПП только у больных ГБ; у больных ХИБС она, напротив, выступала как фактор, препятствующий эффективной профилактике, правда, относительно малозначимый. Существенными негативными детерминантами эффективного ПП в обеих нозологических группах были более выраженная тяжесть заболевания и более выраженные черты депрессивности как психопатологической характеристики личности, а у больных ХИБС – также более выраженные проявления социальной дезадаптации. Концептуальная схема иерархии детерминант ПП больных ГБ и ХИБС приведена в табл. 6.

Таблица 4. Детерминанты эффективности профилактического поведения больных ГБ с отношениями шансов (с 95% ДИ) и итоговыми математическими моделями (приведены все факторы, тестировавшиеся в пошаговом обратном логистическом регрессионном анализе)

Факторы (кодирование независимых переменных)	Код	ОШ	95% ДИ
Пол (женский – 1, мужской – 0)	X <sub>1</sub>	4,01	1,80-8,95
Возраст (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>2</sub>	–	–
Образование (выше среднего – 1, другое – 0)	X <sub>3</sub>	–	–
Семейный статус (проживание с семьей – 1, нет – 0)	X <sub>4</sub>	–	–
ИФ тяжести болезни (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>5</sub>	0,15	0,06-0,38
ИФ кардиальных жалоб (жалобы есть – 1, нет – 0)	X <sub>6</sub>	1,76	1,08-2,86
ИФ адекватной информированности (да – 1, нет – 0)	X <sub>8</sub>	6,92	2,83-16,9
ИФ адекватной самооценки здоровья (да – 1, нет – 0)	X <sub>9</sub>	3,46	1,45-8,27
ИФ отношения к мед. службе (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>10</sub>	10,2	3,38-30,6
ИФ социальной поддержки (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>11</sub>	6,25	2,47-15,8
Семейная поддержка (верхняя терциль – 1, нет – 0)	X <sub>16</sub>	2,09	1,02-4,29
ИФ качества жизни (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>12</sub>	–	–
Шкала депрессии (верхняя терциль – 1, нет – 0)	X <sub>17</sub>	0,33	0,15-0,71
Итоговое уравнение регрессии: $P(\text{Эффективность ПП} = 1) = 1/[1 + \exp(6,491 - 1,389 \cdot X_1 + 1,893 \cdot X_5 - 0,564 \cdot X_6 - 1,935 \cdot X_8 - 1,242 \cdot X_9 - 2,319 \cdot X_{10} - 1,833 \cdot X_{11} - 0,736 \cdot X_{16} + 1,125 \cdot X_{17})]$			
Кодирование зависимой переменной – Эффективность ПП: адекватная – 1, нет – 0			
Характеристики модели: Псевдо-R <sup>2</sup> по Нагелькерке – 0,568, чувствительность – 77,2%, специфичность – 91,7%			

Таблица 5. Детерминанты эффективности профилактического поведения больных ХИБС с отношениями шансов (с 95% ДИ) и итоговыми математическими моделями (приведены все факторы, тестировавшиеся в пошаговом обратном логистическом регрессионном анализе)

Факторы (кодирование независимых переменных)	Код	ОШ	95% ДИ
Пол (мужской – 1, женский – 0)	X <sub>1</sub>	1,21	1,01-1,45
Возраст (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>2</sub>	–	–
ИФ СЭС (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>18</sub>	1,97	1,12-3,47
ИФ тяжести болезни (> медианы – 1, ≤ – 0)	X <sub>5</sub>	0,14	0,06-0,36
ИФ адекватной информированности (да – 1, нет – 0)	X <sub>8</sub>	6,64	2,18-20,2
ИФ адекватной самооценки здоровья (да – 1, нет – 0)	X <sub>9</sub>	3,61	1,64-7,92
ИФ отношения к мед. службе (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>10</sub>	6,63	2,59-17,0
ИФ социальной поддержки (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>11</sub>	10,5	3,42-32,2
Семейная поддержка (верхняя терциль – 1, нет – 0)	X <sub>16</sub>	–	–
ИФ качества жизни (высокий – 1, нет – 0)	X <sub>12</sub>	–	–
Шкала депрессии (верхняя терциль – 1, нет – 0)	X <sub>17</sub>	0,25	0,10-0,62
Шкала соц. дезадаптации (верхняя терциль – 1, нет – 0)	X <sub>19</sub>	0,32	0,15-0,69
Итоговое уравнение регрессии: $P(\text{Эффективность ПП} = 1) = 1/[1 + \exp(4,944 - 0,187 \cdot X_1 - 0,677 \cdot X_{18} + 1,941 \cdot X_5 - 1,892 \cdot X_8 - 1,282 \cdot X_9 - 1,891 \cdot X_{10} - 2,350 \cdot X_{11} + 1,352 \cdot X_{17} + 1,139 \cdot X_{19})]$			
Кодирование зависимой переменной – Эффективность ПП: адекватная – 1, нет – 0			
Характеристики модели: Псевдо-R <sup>2</sup> по Нагелькерке – 0,552, чувствительность – 83,4%, специфичность – 90,6%			

## Заключение

Таким образом, исследование показало, что активность и эффективность ПП зависят от множества разнородных способствующих и препятствующих факторов, несколько по-разному проявляющих себя у больных ГБ и ХИБС, без учета которых трудно рассчитывать на успех профилактических мероприятий как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. Важнейшими предпосылками успеха профилактической ак-

тивности следует считать удовлетворенность медицинской службой, достаточный уровень социальной поддержки (в том числе семейной) ПП, адекватную информированность в вопросах профилактики ССЗ и ФР, а также адекватную самооценку состояния здоровья. Основными препятствующими факторами выступают тяжесть имеющегося заболевания и некоторые психологические черты личности, такие как склонность к депрессии и социальная дезадаптация.

Таблица 6. Концептуальная схема иерархии детерминант профилактического поведения больных АГ и ХИБС

Градации по ОШ	Активность профилактического поведения		Эффективность профилактического поведения	
	Больные ГБ	Больные ХИБС	Больные ГБ	Больные ХИБС
<b>Способствующие факторы</b>				
10,0 < ОШ			Удовлетворенность медицинской службой	Социальная поддержка
6,0 < ОШ ≤ 10,0	Женский пол Адекватная информированность		Адекватная информированность Социальная поддержка	Адекватная информированность Удовлетворенность медицинской службой
4,0 < ОШ ≤ 6,0			Женский пол	
3,0 < ОШ ≤ 4,0	Общая информированность	Социальная поддержка	Адекватная самооценка здоровья	Адекватная самооценка здоровья
2,0 < ОШ ≤ 3,0	Социальная поддержка Проживание с семьей Образование	Отягощенная наследственность Адекватная информированность Женский пол	Семейная поддержка	
1,0 < ОШ ≤ 2,0	Черты гипомании Тяжесть заболевания	Тяжесть заболевания Большой возраст	Кардиальные жалобы	Большой социально-экономический статус
<b>Препятствующие факторы</b>				
ОШ < 0,25			Тяжесть заболевания	Тяжесть заболевания
0,25 ≤ ОШ < 0,33				Депрессивные черты Черты социальной дезадаптации
0,33 ≤ ОШ < 0,50			Депрессивные черты	
0,50 ≤ ОШ < 1,0	Лучшее качество жизни			Женский пол

## Литература

- Kalinina A.M., Koncevaja A.V., Omel'janenko N.G. Evaluation models of preventive behavior of patients in primary care with regard to major risk factors for cardiovascular disease. *Profilaktika Zabolevanij i Ukreplenie Zdorov'ja* 2008; 4: 3-8. Russian (Калинина А.М., Концевая А.В., Омеляненко Н.Г. Оценка моделей профилактического поведения пациентов первичного звена здравоохранения в отношении факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2008; 4: 3-8).
- Glanz K., Lewis F.M., Rimer B.K., eds. *Health behavior and health education*. San-Francisco: Jossey-Bass Publishers; 1997.
- Hill M.N. AHA President's Address. Behavior and Biology: The Basic Sciences for AHA Action. *Circulation* 1998; 97: 807-810.
- Neutel J., Smith D. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 127-132.
- Leenen F.H.N., ed. *Patient compliance and the long-term management of hypertension*. Montreal: STA Communications; 1996.
- Akimova E.V., Gakova E.I., Dracheva L.V. Attitude towards their health and readiness for preventive measures based on the results of the regional program "Monitoring of major cardiovascular diseases and risk factors in the open population of Tyumen". *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2005;(4): 56-60. Russian (Акимова Е.В., Гакова Е.И., Драчева Л.В. Отношение к своему здоровью и готовность к профилактическим мероприятиям по результатам региональной программы «Мониторинг основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в открытой популяции г. Тюмени». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005;(4): 56-60).
- Galjovich A.S., Davydov S.V. Quality of life and adherence to treatment of hypertensive patients. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal* 2001; (3): 198-202. Russian (Галевич А.С., Давыдов С.В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. *Казанский медицинский журнал* 2001; (3): 198-202).
- Konradi A.O., Polunicheva E.V. Lack of adherence to treatment of hypertension: Causes and correction. *Arterial'naja Gipertenzija* 2004; 10(3): 137-143. Russian (Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия* 2004; 10(3): 137-143).
- Koncevaja A.V., Kalinina A.M., Omel'janenko N.G. et al. Characteristics of quality of life and self-health as a token of readiness of patients to participate in prevention activities. *Profilaktika Zabolevanij i Ukreplenie Zdorov'ja* 2006; (6): 21-23. Russian (Концевая А.В., Калинина А.М., Омеляненко Н.Г. и др.

- Характеристика качества жизни и самооценки здоровья как маркеров готовности пациентов к участию в профилактических мероприятиях. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2006; (6): 21-23).
- McGinnis B., Olson K.L., Magid D., et al. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1805-1811.
- Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z., 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.
- Потемкина Р.А., Глазунов И.С. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2007; (2): 7-11.
- Chazova L.V., Glazunov I.S. Prevention of coronary heart disease: Guidelines for the conduct of scientific research. Moscow; 1983. Russian (Чазова Л.В., Глазунов И.С. Профилактика ишемической болезни сердца: Методические указания по проведению научного исследования. М.; 1983).
- Abramson J.H., Abramson Z.H. *Survey methods in community medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
- Rose G., Blackburn H., Prineas R.J. *Cardiovascular survey methods*. Geneva: WHO; 1982.
- Willett W. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1998.
- Belenkov JN, Oganov RG, eds. *Cardiology: Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR Media; 2009. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. *Кардиология: Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
- Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K., et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-168.
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

Поступила 13.10.2011  
Принята в печать 18.10.2011

## КАЧЕСТВО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ДАННЫЕ РЕГИСТРА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

О.М. Посненкова<sup>1\*</sup>, А.Р. Киселев<sup>1</sup>, В.И. Гриднев<sup>1</sup>, В.А. Шварц<sup>1</sup>, П.Я. Довгалецкий<sup>1</sup>, Е.В. Ощепкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии.  
410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

<sup>2</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс.  
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

**Качество медикаментозной терапии у больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. Данные регистра артериальной гипертонии**

О.М. Посненкова<sup>1\*</sup>, А.Р. Киселев<sup>1</sup>, В.И. Гриднев<sup>1</sup>, В.А. Шварц<sup>1</sup>, П.Я. Довгалецкий<sup>1</sup>, Е.В. Ощепкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

<sup>2</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

**Цель.** Оценить с позиций Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) 2004 г. качество мероприятий медикаментозной терапии, проводимых среди пациентов с АГ, наблюдающихся в учреждениях первичного звена.

**Материал и методы.** В исследование включены данные 12 604 пациента с АГ (7 819 женщин и 4 785 мужчин) из 13 регионов РФ, в возрасте 59,5±12,0 лет, которые находились на амбулаторном наблюдении по поводу АГ в 2007 г. Оценивали выполнение рекомендаций о необходимости проведения медикаментозной терапии (определение категории риска) и адекватности выбора гипотензивных препаратов.

**Результаты.** В 2007 г. 64% больных с диагнозом АГ не имели лекарственных назначений в амбулаторной карте. Данные для определения категории риска имелись у 4 880 из 12 604 пациентов с АГ (38,7%). Показания для назначения медикаментозной терапии (высокий или очень высокий риск) имелись у 3 920 больных (31% от общей численности исследуемой группы больных АГ). Назначенная схема гипотензивной терапии полностью соответствовала клиническому статусу у 819 больных АГ (6,5% от общего числа включенных пациентов).

**Заключение.** Качество мероприятий медикаментозной терапии АГ, проводимых в первичном звене в 2007 г., не соответствовало рекомендациям.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, первичное звено здравоохранения, медикаментозная терапия, рекомендации, качество.

РФК 2011;7(6):725–732

**Pharmacotherapy quality in patients with arterial hypertension observed in primary care practice. Hypertension register data**

O.M. Posnenkova<sup>1\*</sup>, A.R. Kiselev<sup>1</sup>, V.I. Gridnev<sup>1</sup>, V.A. Shvartz<sup>1</sup>, P.Ya. Dovgalevsky<sup>1</sup>, E.V. Oschepkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia.

<sup>2</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia.

**Aim.** To assess (on the basis of Russian national guidelines on arterial hypertension (HT), 2004) quality of pharmacotherapy measures among hypertensive patients observed in primary care practice.

**Material and methods.** Data on 12 604 patients with HT (7 819 women, 4 785 men, aged 59.5±12.0 years) from 13 regions of Russia observed in primary care units during 2007 were enrolled in the study. Compliance with recommendations on decision making about pharmacotherapy need (risk category assessment) and adequacy were evaluated.

**Results.** 64% of patients with HT had no drug prescriptions in their outpatient card in 2007. 4 880 patients from 12 604 enrolled HT patients (38.7%) had all data necessary for risk assessment. 3920 patients (31% of the whole studied group) had pharmacotherapy indications (high or very high risk). Only 819 HT patients (6.5% of the whole number of enrolled patients) had antihypertensive pharmacotherapy completely corresponding to their clinical status.

**Conclusion.** The quality of pharmacotherapy measures carried out in primary care practice during 2007 did not conform to HT guidelines.

**Key words:** arterial hypertension, primary care unit, pharmacotherapy, guidelines, quality.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):725–732**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kolizhirina@hotmail.ru

Артериальная гипертония (АГ) в силу значительной распространенности и тяжести осложнений является одной из важнейших проблем как в России, так и во всем

мире. Контроль давления у больных АГ является важнейшей задачей здравоохранения, поскольку уровень артериального давления (АД) — одна из основных составляющих персонального риска (ПР) сердечно-сосудистых осложнений [1]. Несмотря на наличие широкого спектра высокоэффективных антигипертензивных препаратов, целевой уровень давления достигается нечасто. Даже в развитых странах частота контроля АД не превышает 50% [2,3]. Согласно данным И.Е. Чазовой [4], в 2007 г. АД соответствовало целевым значениям у 9,4% российских мужчин и у 13,7% женщин. По данным Российского регистра АГ, в 2006 г. АД поддерживалось на целевом уровне у 20% больных АГ [5,6].

Сведения об авторах:

**Посненкова Ольга Михайловна** — к.м.н., с.н.с. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий СарНИИК

**Киселев Антон Робертович** — к.м.н., с.н.с. того же центра  
**Гриднев Владимир Иванович** — д.м.н., руководитель того же центра

**Шварц Владимир Александрович** — аспирант СарНИИК  
**Довгалецкий Павел Яковлевич** — д.м.н., профессор, директор СарНИИК

**Ощепкова Елена Владимировна** — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертонии РКНПК

Одной из причин неадекватного лечения и контроля артериального давления являются ошибки в лекарственных назначениях. Большинство больных АГ имеют в лекарственных назначениях хотя бы одну ошибку [7-9], определяемую как несоответствие между врачебным назначением и клиническими рекомендациями по АГ. До 27% всех ошибок, допускаемых во врачебных назначениях, являются следствием неполноценного анализа клинического статуса пациента [10]. Ошибки могут быть обусловлены неправильным назначением препарата, неадекватной дозировкой, ошибочным определением клинического статуса пациента, невыполнением пациентом схемы приема препарата и т.п. [11-13]. Установлено, что около 41% ошибок в лекарственных назначениях имеют клиническую значимость [14], обусловленную тем, что часть из них потенциально может быть отнесена к причиняющим умеренный или серьезный дискомфорт или вызывающим ухудшение состояния пациента [13]. Необходимо отметить, что только 22% потенциально вредных для пациента ошибок допускаются при проведении медикаментозной терапии в условиях стационара, тогда как в амбулаторно-поликлиническом звене частота увеличивается до 59% [15]. Ошибки назначений кардиологических препаратов занимают одну из ведущих позиций в общей структуре ошибок лекарственных назначений [7,8,13,16,17]. Таким образом, ошибки в медикаментозных назначениях, несущие в себе потенциальную опасность для пациентов и препятствующие достижению клинических целей терапии АГ, являются актуальной проблемой современной кардиологии.

Структура ошибок в лекарственных назначениях при лечении больных АГ в учреждениях первичного звена здравоохранения в настоящее время точно не определена, что препятствует разработке системы организационных мероприятий для их предотвращения. Наблюдаемый в последние годы переход к системе медицинского страхования способствует переориентации задач практического здравоохранения с обеспечения доступности медицинской помощи на повышение ее качества [18,19], что обуславливает необходимость изучения структуры и причин лекарственных ошибок. Анализ и исправление ошибок медикаментозной терапии целесообразно проводить с позиций рекомендаций по лечению АГ как универсальной доказательной точки знания о качественной медикаментозной терапии. Целью настоящей работы было оценить с позиций Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ (2004) [20] (далее — Рекомендации) качество мероприятий медикаментозной терапии, проводимых среди пациентов с АГ, наблюдающихся в учреждениях первичного звена.

## Материал и методы

В исследование включены данные 12 604 пациентов с АГ (7 819 женщин и 4 785 мужчин; средний возраст  $59,5 \pm 12,0$  лет) из 13 регионов РФ, которые находились на амбулаторном наблюдении по поводу АГ в 2007 г.

Критериями включения были:

1. возраст старше 18 лет;
2. наличие в амбулаторной карте хотя бы одного результата измерения АД за 2007 г.

Данные получены из Российского Регистра АГ (Свидетельство Роспатента об официальной регистрации программы для ЭВМ №2005611088 от 05.05.2005).

Анализировались следующие клинические характеристики:

- 1) факторы риска (отягощенная наследственность, курение, употребление алкоголя);
- 2) поражения органов-мишеней (ПОМ);
- 3) сопутствующие и ассоциированные клинические состояния (АКС);
- 4) лабораторные данные;
- 5) назначения групп антигипертензивных препаратов, предусмотренных Рекомендациями.

Для оценки адекватности индивидуального выбора лечебной тактики использовались индикаторы регистра АГ «Определение потребности в терапии гипотензивными препаратами» и «Адекватность выбора гипотензивных препаратов у пациентов с повышенным АД, нуждающихся в медикаментозной терапии».

Обоснованием индикатора «Определение в потребности терапии лекарственными препаратами» является положение Рекомендаций о том, что для принятия решения о проведении медикаментозной терапии используется величина ПР (класс I, уровень А). Цель индикатора — оценка необходимости проведения медикаментозной терапии у больных АГ и определение потребности в препаратах каждой из рекомендованных фармакологических групп. Условия выполнения индикатора:

1. Наличие в амбулаторной карте данных для оценки ПР по модели SCORE (пол, возраст, статус курения, уровень систолического АД и общего холестерина крови).
2. Наличие в амбулаторной карте записей, свидетельствующих о том, что при обследовании получены данные для выявления ПОМ: гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), протеинурии, нарушения выделительной функции почек (повышенный уровень креатинина крови и/или мочевины крови).
3. Наличие в амбулаторной карте больного АГ данных об АКС: стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, атеросклеротическом поражении периферических сосудов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульте, транзиторной ишемической атаке.

4. Наличие в амбулаторной карте данных о сопутствующих состояниях — показаниях или противопоказаниях к группам антигипертензивных препаратов (сахарном диабете, хронических обструктивных болезнях легких, беременности и пр.).

Индикатор считается выполненным, если у пациента либо имеется хотя бы одно ПОМ или АКС, либо достаточно данных для определения уровня ПР. Наличие ПОМ или АКС относит больного АГ к категории высокого и очень высокого риска по Фремингамской модели. В этом случае медикаментозная терапия абсолютно показана, оценка ПР по модели SCORE не проводится. В зависимости от наличия ПОМ и АКС или уровня ПР формируются две категории больных АГ: 1) пациенты, кому показано назначение антигипертензивных препаратов хотя бы одной из рекомендованных групп; 2) пациенты, не нуждающиеся в антигипертензивной терапии.

Возможны следующие причины невыполнения индикатора: 1) отсутствие необходимых данных для оценки ПР у пациентов, не имеющих ПОМ и АКС: данных измерения АД, данных о статусе курения, данных об уровне общего холестерина (ОХС); 2) отсутствие необходимых данных для оценки наличия или отсутствия ПОМ и АКС: данных для выявления ГЛЖ (электрокардиография, эхокардиография), для выявления протениурии (отсутствие определения белка в суточной моче), для выявления нарушения выделительной функции почек (креатинин, мочевины).

Обоснованием индикатора «Адекватность выбора гипотензивных препаратов» также является положение Рекомендаций о том, что для выбора групп гипотензивных препаратов необходимо проводить индивидуальную оценку ПОМ и АКС, показаний и противопоказаний для гипотензивных препаратов каждой из рекомендованных фармакологических групп (класс I, уровень A).

Цель индикатора — оценка соответствия лекарственных назначений клиническому статусу пациента. Для анализа выполнения индикатора необходимо наличие в амбулаторной карте записей о назначении хотя бы одного антигипертензивного препарата из рекомендованных групп [ингибитор АПФ (иАПФ), блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокатор (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретик] в течение последних 6 мес.

Индикатор выполнен, если все назначенные гипотензивные препараты соответствуют клиническому статусу пациента (учтены имеющиеся у больного ПОМ, АКС, сопутствующие заболевания и состояния, абсолютные и относительные противопоказания к назначенным группам препаратов).

Индикатор не выполнен, если в назначениях присутствует хотя бы один гипотензивный препарат, не соответствующий клиническому статусу больного.

Статистический анализ данных производился при помощи программного пакета «Statistica 6.1». Все данные проверялись на соответствие закону нормального распределения на основе критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех числовых показателей вычислялись значения медианы (Me) и квартильного диапазона (25%-75%), данные представлены в таблицах и в тексте в виде Me (25%; 75%). Для бинарных показателей вида «имеется/отсутствует» (например, перенесенный инфаркт миокарда и др.) определялись частоты их встречаемости в изучаемой популяции и их 95%-доверительные пределы [M (95%ДИ)].

## Результаты

Проанализированы основные данные, характеризующие клинический статус больных АГ, наблюдавшихся в 2007 г. в учреждениях первичного звена здравоохранения (табл. 1).

Выявлено, что в амбулаторных картах больных АГ сведения о наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца (ИБС) присутствовали у

Таблица 1. Основные клинические характеристики больных АГ в первичном звене (n=12 604)

Показатель	Значения
<b>Данные анамнеза, М (ДИ 95%)</b>	
Семейный анамнез ИБС, %	2,8 (2,5–3,1)
Семейный анамнез АГ, %	8,8 (8,3–9,3)
<b>Ассоциированные клинические состояния, М (ДИ 95%)</b>	
ИБС, стенокардия, %	14,7 (14,1–15,3)
ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, %	5,2 (4,8–5,6)
ХСН, %	15,1 (14,4–15,7)
Инсульт геморрагический, %	0,2 (0,1–0,3)
Инсульт неустановленной формы, %	0,8 (0,6–0,9)
Транзиторные ишемические атаки, %	3,0 (2,7–3,3)
<b>Сопутствующие заболевания, М (ДИ 95%)</b>	
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	3,4 (3,1–3,7)
Подагра, %	0,2 (0,1–0,3)
Сахарный диабет, %	5,0 (4,6–5,4)
<b>Инструментальные и лабораторные данные, Me (25%; 75%)</b>	
САД, мм рт.ст.	143 (133; 152)
ДАД, мм рт.ст.	87 (81; 93)
Глюкоза крови	4,9 (4,3; 5,5)
Общий холестерин, мг/дл	197 (177; 232)
Триглицериды крови, мг/дл	105 (104; 149)
Креатинин крови, мг/дл	0,95 (0,80; 1,16)
Мочевина крови, ммоль/л	5,46 (4,10; 6,30)
Калий крови, ммоль/л	4,06 (3,90; 4,10)
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	115,0 (110,0; 133,0)
Персональный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (Score), %	3,40 (1,23; 8,35)

2,8% пациентов, сведения о неблагоприятной наследственности по АГ — у 8,8% больных. Из АКС наиболее часто встречались: ХСН (15,1% больных АГ), стенокардия (14,7%), перенесенный инфаркт миокарда (5,2%) и транзиторная ишемическая атака (3%). Из сопутствующих состояний больные АГ в исследуемой выборке наиболее часто имели сахарный диабет (5%) и хроническую обструктивную болезнь легких (3,4%). Уровень АД в изучаемой группе составил 143/87 мм рт.ст., что выше целевого уровня 140/90 мм рт.ст., обозначенного в Рекомендациях. Лабораторные показатели больных АГ не превышали нормы: уровень глюкозы составил 4,9 ммоль/л, уровень ОХС — 197 мг/дл, уровень триглицеридов — 105 мг/дл, уровень креатинина — 0,95 мг/дл, уровень мочевины — 5,46 ммоль/л, уровень калия — 4,06 ммоль/л. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в группе составил 115 г/м<sup>2</sup>.

Данных для определения уровня ПР (SCORE) оказалось достаточно в амбулаторных картах 17,7% пациентов АГ, включенных в исследование и не имеющих сведений о ПОМ и АКС в амбулаторных картах. Уровень ПР в среднем составил 3,40 (1,23; 8,35), что соответствовало категории низкого риска. При этом 25% больных имели очень высокий риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (>8%).

Проанализировано количество антигипертензивных препаратов, назначенных больным АГ в течение анализируемого года согласно данным амбулаторных

**Таблица 2. Число назначенных антигипертензивных препаратов у больных АГ в 2007 г. (n=12 604)**

Количество препаратов	Частота, %
Нет назначений	64,0
1 препарат	8,7
2 препарата	15,1
3 препарата	10,1
Более 3-х препаратов	2,1

карт (табл. 2). Не имели лекарственных назначений в амбулаторной карте 64% больных с диагнозом АГ, 1 антигипертензивный препарат получали 8,7% больных, 2 препарата — 15,1%, 3 препарата — 10,1%, более 3 препаратов — 2,1%.

Проведен анализ частоты назначений основных групп антигипертензивных препаратов, рекомендованных к применению у больных АГ, и частоты развития побочных эффектов на препараты каждой из фармакологических групп (табл. 3). Выявлено, что наиболее часто в назначениях присутствовали препараты группы иАПФ (30%), тиазидовых диуретиков (18,9%) и БАБ (16,9%). Остальные препараты из рекомендованных групп назначались относительно редко. Дигидропиридиновые БКК назначены 5,6% больных, недигидропиридиновые — 2,3%, калий-сберегающие диуретики — 2%, петлевые диуретики — 1,2%. Только 0,9% пациентов имели назначения БРА. Наиболее часто в амбулаторных картах больных АГ фиксировалось развитие побочных эффектов на иАПФ (0,6%), БАБ (0,5%). Побочные реакции на БКК и диуретики отмечены у 0,3% и 0,1% больных АГ, соответственно.

Проанализирована частота применения основных групп антигипертензивных препаратов при наличии у пациента абсолютных или относительных противопоказаний к их назначению (табл. 4). Было установлено, что в 2007 г. наиболее часто при наличии абсолютных противопоказаний назначались калийсберегающие диуретики и недигидропиридиновые БКК. Так, в 57% случаев калий-сберегающие диуретики были назначены пациентам с повышением уровня сывороточного креатинина, а недигидропиридиновые БКК в 46,9% случаев были назначены больным АГ, имеющим ХСН. У 6,8% больных АГ не было учтено наличие вазоренальной гипертензии при назначении БРА. По 5,7% больных АГ с брадиаритмиями и нарушениями проводимости сердца получали недигидропиридиновые БКК. Абсолютные противопоказания к остальным группам препаратов не учитывались значительно реже — менее чем у 5%

**Таблица 3. Назначение групп антигипертензивных препаратов у больных АГ в первичном звене здравоохранения и частота развития побочных эффектов при их применении**

Фармакологическая группа	Частота назначения, %	Частота побочных эффектов, %
иАПФ	30,0 (29,2–30,8)	0,6 (0,5–0,8)
БРА	0,9 (0,8–1,1)	
БАБ	16,9 (16,3–17,6)	0,5 (0,4–0,6)
БКК дигидропиридинового ряда	5,6 (5,2–6,0)	0,3 (0,2–0,4)
БКК недигидропиридинового ряда	2,3 (2,1–2,6)	
Диуретики тиазидовые	18,9 (18,2–19,6)	0,1 (0,0–0,1)
Диуретики петлевые	1,2 (1,0–1,3)	
Диуретики калий-сберегающие	2,0 (1,7–2,2)	

иАПФ=ингибиторы АПФ, БРА=блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ=бета-адреноблокаторы, БКК=блокаторы кальциевых каналов

Таблица 4. Частота встречаемости абсолютных и относительных противопоказаний при назначении рекомендованных групп гипотензивных препаратов у больных АГ в первичном звене здравоохранения (% от числа назначений препаратов группы)

Противопоказание		Частота встречаемости противопоказаний(%)
<b>иАПФ</b>		
Абсолютные	Уровень калия сыворотки крови $\geq 5,5$ ммоль/л	0,1
	Вазоренальная гипертония	0,4
Относительные	Уровень креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл	57,6
<b>БРА</b>		
Абсолютные	Уровень калия сыворотки крови $\geq 5,5$ ммоль/л	0
	Вазоренальная гипертония	6,8
Относительные	Уровень креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл	68,6
<b>БАБ</b>		
Абсолютные	Брадиаритмии	2,3
	Блокады проведения	4,1
	Обструктивные заболевания легких	2,3
Относительные	Атеросклероз периферических артерий	8,2
	Сахарный диабет	11,2
	Уровень глюкозы плазмы крови $>7,0$ ммоль/л	4,6
<b>БКК недигидропиридинового ряда</b>		
Абсолютные	Брадиаритмии	5,7
	Блокады проведения	5,7
	Сердечная недостаточность	46,9
Относительные	Возраст более 80 лет.	4,4
<b>БКК дигидропиридинового ряда</b>		
Относительные	Тахиаритмии	10,7
	Сердечная недостаточность	43,0
<b>Тиазидовые диуретики</b>		
Абсолютные	Подагра	0,3
Относительные	Общий холестерин сыворотки крови $>250$ мг/дл	12,5
	Триглицериды сыворотки крови $>200$ мг/дл	5,6
<b>Петлевые диуретики</b>		
Абсолютные	Подагра	0
Относительные	Общий холестерин сыворотки крови $>250$ мг/дл	13,1
	Триглицериды сыворотки крови $>200$ мг/дл	0,7
<b>Калийсберегающие диуретики</b>		
Абсолютные	Уровень калия сыворотки крови $\geq 5,5$ ммоль/л	0,4
	Уровень креатинина сыворотки крови $>1,3$ мг/дл для мужчин или $>1,2$ мг/дл для женщин	57,0
	Уровень мочевины сыворотки крови $>8,3$ ммоль/л	3,6

иАПФ=ингибиторы АПФ, БРА=блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ=бета-адреноблокаторы, БКК=блокаторы кальциевых каналов

больных для БАБ, менее чем у 1% больных — для иАПФ, диуретиков. Среди наиболее часто встречающихся относительных противопоказаний было выявлено повышение сывороточного креатинина у 57,6% и 68,6% больных АГ, получавших иАПФ и БРА, соответственно. У 43% больных АГ в сочетании с ХСН были назначены дигидропиридиновые БКК. У 13,1% пациентов с повышением ОХС были назначены петлевые диуретики; 11,2% пациентов с сахарным диабетом получали БАБ.

Для оценки соответствия качества мероприятий первичной медицинской помощи по выбору тактики терапии требованиям Рекомендаций вычислены индикаторы регистра АГ «Определение потребности в терапии гипотензивными препаратами» и «Адекватность выбора гипотензивных препаратов у пациентов с повышенным АД».

Индикатор «Определение потребности в терапии гипотензивными препаратами» выполнен у 4 880 пациентов с АГ из 12 604 больных АГ, включенных в ис-

следование (38,7%). То есть у этих больных в амбулаторных картах было достаточно данных для определения категории риска.

Показания для назначения медикаментозной терапии имелись у 3 920 больных (31% от общей численности исследуемой группы больных АГ). Выявлено, что сведения о ПОМ, АКС, относящиеся больного к категориям высокого и очень высокого риска, присутствовали в амбулаторных картах 3 227 больных АГ (25,6% от общей численности больных АГ, включенных в исследование). Данные для расчета уровня ПР по модели SCORE – критерия, определяющего необходимость антигипертензивной терапии в отсутствие ПОМ и АКС, имелись в амбулаторных картах 1 653 больных АГ (17,7% от всех больных АГ, не имеющих ПОМ и АКС).

Причиной невозможности расчета уровня ПР у 7 685 больных АГ, не имеющих ПОМ и АКС, было отсутствие в амбулаторных картах 4 903 больных АГ (63,8%) данных о курении и отсутствие у 5 318 больных АГ (69,2%) данных об уровне ОХС. Данные о поле, возрасте, уровне САД присутствовали в медицинской документации всех больных АГ.

Среди 1 653 больных АГ, не имеющих ПОМ и АКС, у которых было достаточно данных для расчета ПР, назначение лекарственных средств было необходимо в соответствии с уровнем ПР (уровень  $\text{ПР} \geq 5\%$ ) у 693 пациентов (41,9%), медикаментозное лечение было не показано (уровень  $\text{ПР} < 5\%$ ) у 960 больных АГ (68,1%).

Результат вычисления индикатора «Адекватность выбора гипотензивных препаратов у пациентов с повышенным АД» показал, что из 3 920 больных АГ, кому было показано медикаментозное лечение, назначенная схема терапии полностью соответствовала клиническому статусу у 819 больных АГ (20,9%). Причинами неадекватного выбора препаратов у остальных 3 101 пациентов были следующие: у 378 (12%) больных были назначены препараты из групп, которые отсутствуют в Рекомендациях, у 201 (6%) пациента в схеме лечения присутствовал хотя бы один препарат, назначенный без учета противопоказаний, у 2 522 (82%) больным АГ с показаниями к медикаментозной терапии она не назначалась.

## Обсуждение

В проведенном исследовании на основании данных первичной медицинской документации охарактеризован клинический статус больных АГ, состоящих на диспансерном учете в учреждениях первичного звена здравоохранения; с позиций Рекомендаций по АГ оценено качество медикаментозной терапии, проводимой у этих пациентов.

Анализ клинических характеристик больных АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения, выявил большую распространенность АКС (в частности,

перенесенного инфаркта миокарда), сахарного диабета по сравнению с данными зарубежных исследований [21]. При этом пациенты с АГ, не имеющие установленных ПОМ и АКС, характеризовались сравнительно благоприятным профилем лабораторных показателей и низким уровнем ПР фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Такой благоприятный клинический статус у больных, не имеющих выявленных органических поражений, вызывает сомнения, если учесть, что Россия отнесена в группу стран высокого риска осложнений АГ [1]. Ответ на вопрос заключается в том, что данных для определения уровня ПР достаточно только у 17,7% больных АГ, не имеющих установленных ПОМ и АКС. Это говорит о низком уровне диагностических мероприятий, проводимых в первичном звене. Следовательно, уровень ПР не является объективной характеристикой категории больных АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения. Это также свидетельствует о том, что врачи первичного звена не используют уровень ПР для принятия решения о тактике лечения пациента, в частности, для определения необходимости медикаментозной терапии АГ.

Анализ медикаментозных назначений, отраженных в амбулаторных картах больных АГ, показал, что 64% больных АГ не получают антигипертензивных препаратов. Данный факт требует особого внимания ввиду значительной распространенности АКС и недостаточного уровня обследования больных АГ в первичном звене. Складывается мнение, что до тех пор, пока у больного не разовьются осложнения АГ, его обследование и превентивное лечение проводятся на недостаточном уровне. Наиболее часто (у 15,1% больных АГ) для лечения АГ врачи используют два препарата из рекомендованных групп. Это не противоречит рекомендациям и свидетельствует о большей приверженности практикующих врачей комбинированной терапии, вероятно, с целью более быстрого достижения целевого уровня АД.

Выявлено, что наиболее часто для лечения АГ врачи амбулаторного звена используют иАПФ (30%). Несколько реже в амбулаторной практике применяются БАБ (16,9%) и тиазидовые диуретики (18,9%). Препараты других рекомендованных групп используются амбулаторными врачами значительно реже. Подобное неравномерное распределение частоты назначений между группами препаратов свидетельствует о приверженности врачей выборочному использованию при лечении АГ некоторых групп, тогда как в Рекомендациях по лечению АГ все изучаемые группы могут применяться равновероятно.

Был проведен анализ частоты развития побочных эффектов при применении тех или иных групп гипотензивных препаратов. Результаты данного анализа закономерны: наиболее часто побочные эффекты разви-

ваются в группах препаратов, частота назначения которых наибольшая. Это обусловлено, вероятно, достаточно массовым назначением амбулаторными врачами препаратов, «зареккомендовавших» себя с учетом их личного клинического опыта, без учета противопоказаний.

Показано, что в целом врачи амбулаторного звена достаточно удовлетворительно учитывают абсолютные противопоказания при использовании иАПФ, тиазидовых и петлевых диуретиков, БАБ, БРА. Частота назначений данных лекарственных средств при наличии тех или иных абсолютных противопоказаний меньше 10%. В частности, особенно благоприятной представляется ситуация применения иАПФ, тиазидовых и петлевых диуретиков (частота назначения при наличии абсолютных противопоказаний менее 1%). «Проблемными» группами оказались БКК недигидропиридинового ряда и калий-сберегающие диуретики, частота назначения которых при наличии абсолютных противопоказаний избыточно высока в анализируемой группе больных АГ. То есть врачи амбулаторного звена не учитывают такие важные показатели, как наличие ХСН и повышение уровня креатинина в крови при лечении больных АГ.

Достаточно высокая частота встречаемости относительных противопоказаний при назначении ряда групп препаратов в целом не может, конечно, рассматриваться как несоблюдение основ лекарственной терапии АГ. Однако она может быть также косвенным признаком назначения амбулаторными врачами наиболее эффективных и «привычных» лекарственных препаратов без рассмотрения возможных альтернатив (которых более чем достаточно в настоящее время) с учетом наличия относительных противопоказаний.

Более четкую оценку мероприятий по выбору тактики лечения, проводимых в первичном звене здравоохранения, позволили дать клинические индикаторы регистра АГ «Определение потребности в терапии гипотензивными препаратами» и «Адекватность выбора гипотензивных препаратов у пациентов с повышенным АД», разработанные на основе Рекомендаций. С их помощью было установлено, у какой доли больных АГ в исследуемой группе можно было составить обоснованное суждение о необходимости медикаментозной или немедикаментозной терапии с учетом категории риска и у какой доли больных с объективно установленными показаниями к медикаментозной терапии выбор препарата соответствует клиническому статусу. Показано, что лишь у 38,7% больных АГ в амбулаторных картах было достаточно данных для определения категории риска, то есть присутствовали сведения об установленных ПОМ или АКС, либо было достаточно данных для расчета ПР (SCORE). Большая часть этих больных (66%) соответствовали категориям высокого и очень высокого риска по Фре-

мингемской модели и нуждались в медикаментозной терапии по причине наличия ПОМ или АКС. ПР был рассчитан у 17,7% больных АГ, не имеющих ПОМ и АКС. Из них в соответствии с уровнем ПР (уровень ПР $\geq$ 5%) медикаментозная терапия требовалась 41,9% пациентов, не требовалась (уровень ПР<5%) — 68,1% больных АГ. В амбулаторных картах большинства больных АГ, не имеющих ПОМ и АКС, отсутствовали данные для определения уровня ПР по модели SCORE, несмотря на минимальный набор клинических данных, необходимых для его вычисления. Так, у 63,8% больных АГ, у которых не доставало данных для расчета ПР, в амбулаторной карте отсутствовали сведения о курении, у 69,2% — результаты определения ОХС. Таким образом, результат вычисления индикатора «Определение потребности в терапии гипотензивными препаратами» подтвердил, что врачи первичного звена не опираются на уровень ПР при выборе тактики лечения больных АГ.

Среди 3 920 больных, кому была показана медикаментозная терапия по причине наличия ПОМ, АКС либо в соответствии с установленным уровнем ПР, назначенная схема терапии соответствовала клиническому статусу лишь у 20,9% больных АГ. Не получали лекарственных препаратов, несмотря на наличие объективных показаний к их назначению, 82% пациентов. У 12% больных АГ были назначены препараты из групп, которые отсутствуют в Рекомендациях, у 6% пациентов в схеме лечения присутствовали противопоказанные им препараты.

По итогам проведенного исследования, из 12 604 больных АГ, включенных в исследование, лишь у 819 пациентов можно было с уверенностью сказать о соответствии медикаментозного лечения требованиям рекомендаций. Это составляет всего 6,5% от общего числа включенных пациентов. У большей части больных по причине недостаточного уровня обследования невозможно было судить о соответствии назначенной лекарственной терапии положениям рекомендаций. Таким образом, пока не будет обеспечен адекватный охват больных АГ базовыми методами обследования (опрос о курении, определение ОХС, ЭКГ), невозможно будет сформировать доказательную оценку качества мероприятий медикаментозной терапии, проводимых у больных АГ в первичном звене здравоохранения с позиций Рекомендаций.

## Заключение

Исследование показало, что качество мероприятий медикаментозной терапии АГ не соответствовало Рекомендациям. В результате клиническая цель лечения больных АГ — снижение АД до целевого уровня — не была достигнута: достигнутый уровень АД в исследуемой выборке превышал целевой.

Главная причина неудовлетворительного качества медикаментозной терапии — недостаточный уровень обследования, что не позволяет врачу объективно оценить клинический статус пациента. Врачи амбулаторного звена недостаточно внимания уделяют использованию уровня персонального риска для оценки необходимости проведения медикаментозного лечения АГ.

При лечении больных АГ в амбулаторном звене практикующими врачами недостаточно учитываются противопоказания к назначению групп гипотензивных препаратов. При этом отмечается тенденция к назначению препаратов наиболее «привычных» фармакологических групп, в частности иАПФ и БАБ.

Оптимальным методическим инструментом оценки качества мероприятий терапии АГ в первичном звене

здравоохранения является применение клинических индикаторов регистра АГ, основанных на положениях Рекомендаций, поскольку они воспроизводят процесс формирования суждения о необходимости медикаментозной терапии, изложенный в Рекомендациях.

До тех пор, пока в практическом здравоохранении не будет обеспечен оптимальный уровень рутинного обследования пациентов и не будет реализован доказательный алгоритм анализа медикаментозной терапии с опорой на клинические рекомендации по АГ, не удастся составить объективную картину медикаментозной терапии, проводимой у больных АГ в первичном звене, и предпринять обоснованные меры по избежанию врачебных ошибок в лекарственных назначениях.

## Литература

- Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B. et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999–2004. *Journal of American Heart Association* 2007; 49: 69-75.
- Martino M.D., Veronesi C., Esposti L.D. et al. Adherence to antihypertensive drug treatment and blood pressure control: a real practice analysis in Italy. *Journal of Human Hypertension* 2008; 22: 51-53.
- Chazova I.E. Treatment of arterial hypertension: current conception. *Ter Arkh* 2007; 79(9):5-8. Russian (Чазова И.Е. Лечение артериальной гипертензии: современные представления. *Терапевтический архив* 2007; 79(9): 5-8).
- Oshchepkova E.V. Five-year results of implementation of the federal target program Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in Russian Federation (2002-2006). *Ter Arkh* 2007; 79(9):25-30. Russian (Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002-2006 гг.). *Терапевтический архив* 2007; 79(9): 25-30).
- Evstifeeva S.E., Gridnev V.I., Oshchepkova E.V. 4th School physicians Register hypertension. Evaluation of therapeutic and preventive care to patients with hypertension in primary health care (according to the Register of hypertension). *Atmosfera. Kardiologiya* 2007; (4): 18-20. Russian (Евстифеева С.Е., Гриднев В.И., Ощепкова Е.В. 4-я Школа врачей Регистра АГ. Оценка лечебно-профилактической помощи больным артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным Регистра АГ). *Атмосфера. Кардиология* 2007; (4): 18-20).
- Beers M.H., Munkata M., Storrer M. The accuracy of medication histories in hospital medical records of elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1183-1187.
- Hocking G., Kalyanaraman R., deMello W.F. Better drug history taking: an assessment of the DRUGS mnemonic. *J R Soc Med* 1998; 91: 305.
- Tam V.C., Knowles S.R., Cornish P.L. et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173 (5): 510-515.
- Dobrzanski S., Hammond I., Khan G. et al. The nature of hospital prescribing errors. *Br J Clin Govern* 2002; 7: 187-193.
- Drewett N.M. Stop regular medicine errors. *Pharmacy in Practice* 1998; (8): 193-196.
- Nicholls M., Horler K., Campbell D. et al. Medicines. Peace in a POD (patients' own drug). *Health Serv J* 2001; 111: 35.
- Cornish P., Knowles S., Marchesano R. et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005; 165: 424-429.
- Akwagyriam I., Goodyer L.I., Harding L. et al. Drug history taking and the identification of drug related problems in an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1996; 13: 166-168.
- Gleason K.M., Groszek J.M., Sullivan C. et al. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1689-1695.
- Truitt C.A., Longe R.L., Taylor A.T. An evaluation of a medication history method. *Drug Intell Clin Pharm* 1982; 16: 592-595.
- Lau H.S., Florax C., Porsius A.J. et al. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 597-603.
- Vyalkov A.I., Vorob'ev P.A. State of the system of quality management in health care. *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni* 2005; (12): 3-8. Russian (Вялков А.И., Воробьев П.А. Состояние системы управления качеством в здравоохранении. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2005; (12): 3-8).
- Sinyavskiy V.M., Zhuravlev V.A. The organization of system management, accounting and control in the outpatient service. *Vrach i Informatsionnye Tekhnologii* 2006; (2): 15-19. Russian (Синявский В.М., Журавлев В.А. Организация системного управления, учета и контроля в амбулаторно-поликлинической службе. *Врач и информационные технологии* 2006; (2): 15-19).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2: 1-36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) Приложение 2: 1-36).
- Pocock S.J., McCormack V., Gueyffier F. et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75-81.

Поступила 18.07. 2011  
Принята в печать 20.10.2011

# АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В СТАЦИОНАРАХ РАЗЛИЧНОГО ТИПА

Р.М. Магдеев<sup>1</sup>, О.В. Решетько<sup>1</sup>, Е.Ю. Рудниченко<sup>1</sup>, Н.В. Фурман<sup>2</sup>, П.В. Долотовская<sup>2\*</sup>, Т.Ю. Гроздова<sup>3</sup>, Л.Н. Волкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет. 410012, Саратов, ул. Университетская, 59

<sup>2</sup> Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

<sup>3</sup> Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Саратовской области. 410600, Саратов, пр. Кирова, 10/12

## Анализ особенностей фармакотерапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в стационарах различного типа

Р.М. Магдеев<sup>1</sup>, О.В. Решетько<sup>1</sup>, Е.Ю. Рудниченко<sup>1</sup>, Н.В. Фурман<sup>2</sup>, П.В. Долотовская<sup>2\*</sup>, Т.Ю. Гроздова<sup>3</sup>, Л.Н. Волкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет. 410012, Саратов, ул. Университетская, 59

<sup>2</sup> Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

<sup>3</sup> Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Саратовской области. 410600, Саратов, пр. Кирова, 10/12

**Цель.** Анализ фармакотерапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) в кардиологических отделениях стационаров различного типа Саратова.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование 424 историй болезни больных с ИМПСТ, выписанных в течение года из кардиологического отделения одной из многопрофильных муниципальных больниц (МБ; n=216) и отделения неотложной кардиологии клинической больницы Саратова (КБ; n=208).

**Результаты.** Терапия ИМПСТ в обследованных стационарах в условиях реальной клинической практики не вполне соответствовала современным рекомендациям по оказанию помощи больным ИМПСТ. Четко прослеживается зависимость между «приверженностью» рекомендациям и типом стационара. В МБ чаще назначали дыхательные analeптики (13,4% против 5,3% в КБ) и препараты метаболического действия (63,4% против 37,5% в КБ) на фоне значительно более редкого назначения бета-адреноблокаторов (50% в МБ и 88,9% в КБ) и тромболитической терапии (3,7% против 51% в КБ), в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте в 9,6% случаев использовали дипиридамо, не применяли клопидогрел, для контроля терапии гепарином использовали определение времени свертывания крови. Независимо от типа стационара недостаточно часто использовали статины (26% в МБ против 40% в КБ).

**Заключение.** Реально сложившаяся клиническая практика оказания помощи больным ИМПСТ в стационарах Саратова не вполне соответствует существующим клиническим рекомендациям. Подтверждены различия в лечении больных ИМПСТ, обусловленные типом стационара.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, фармакотерапия, тип стационара.

**РФК 2011;7(6):733-738**

## Pharmacotherapy analysis of acute ST-elevation myocardial infarction in hospitals of various types

R.M. Magdeev<sup>1</sup>, O.V. Reshetko<sup>1</sup>, E.Y. Rudnichenko<sup>1</sup>, N.V. Furman<sup>2</sup>, P.V. Dolotovskaya<sup>2\*</sup>, T.Y. Grozdova<sup>3</sup>, L.N. Volkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University. Universitetskaya ul. 59, Saratov, 410012 Russia

<sup>2</sup> Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

<sup>3</sup> Regional Fund of Compulsory Health Insurance of Saratov Region. Kirova prosp. 10/12, Saratov, 410600 Russia

**Aim.** To evaluate pharmacotherapy of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in cardiology departments of Saratov hospitals of various types.

**Material and methods.** The retrospective pharmacoepidemiological study was carried out with involved of 424 hospital charts of STEMI patients, discharged during the year from the cardiology department of Saratov municipal hospital (MH; n=216) and emergency cardiology department of Saratov clinical hospital (CH; n=208).

**Results.** The real practice in the audited hospitals are not fully consistent with current guidelines for the STEMI patients management. The relationship between guidelines compliance and hospital type is clearly seen. Doctors in MH in comparison with them in CH more often prescribed respiratory analeptics (13.4% vs 5.3% , respectively), metabolic drugs (63.4% vs 37.5% , respectively) and rarer used beta-blockers (50% vs 88.9% , respectively) and thrombolytic therapy (3.7% vs 51% , respectively). In MH dipyridamole was used in 9.6% of patients as an alternative to the acetylsalicylic acid, and clopidogrel was not prescribed. At the same hospital clotting time was determined for monitoring of heparin therapy. Statins were rare used in both hospitals (26% in MH vs 40% in CH).

**Conclusion.** The real clinical practice of STEMI patients management in Saratov hospitals are not completely consistent with current clinical guidelines. There are differences in STEMI patients therapy depending on hospital type.

**Key words:** myocardial infarction, pharmacotherapy, hospital type.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):733-738**

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

## Сведения об авторах:

**Магдеев Рамил Мязгутович** — к.м.н., ассистент кафедры фармакологии Саратовского ГМУ

**Решетько Ольга Вилоровна** — д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой, главный клинический фармаколог Саратовской области

**Рудниченко Елена Юрьевна** — аспирант той же кафедры

**Фурман Николай Викторович** — к.м.н., заведующий лабораторией неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии

**Долотовская Полина Владимировна** — к.м.н., м.н.с. той же лаборатории

**Гроздова Татьяна Юрьевна** — д.м.н., профессор, заместитель директора по защите прав застрахованных граждан ТФОМС Саратовской области

**Волкова Лариса Николаевна** — к.м.н., консультант Управления контроля качества оказания медицинской помощи ТФОМС Саратовской области

Клинические рекомендации являются в настоящее время определяющими в терапии многих заболеваний и содержат методы лечения и диагностики, максимально эффективные при данной патологии, например, при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМПСТ) [1-3]. Как показывают исследования [4-8], рекомендации не всегда выполняются в условиях «повседневной», «реальной» клинической практики, что может ассоциироваться с ухудшением прогноза пациентов.

Большая часть данных об эффективности того или иного метода лечения ИМПСТ получена в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях (РКИ) и регистрах, контингент пациентов в которых отличается от существующего в «реальной практике» контингента больных. Например, описана большая, чем в РКИ и регистрах, смертность «неотобранных» больных с ИМ [9-11], т.к. существуют различия в тактике лечения больных ИМПСТ, в том числе региональные, а также связанные с типом оказывающей помощь стационара, местом работы и специализацией врача, которые могут ассоциироваться с различиями исходов заболевания [4;6-8;12-18]. Ранее нами на основании фармакоэпидемиологического анализа обнаружена четкая зависимость проведения реперфузионной терапии ИМПСТ от типа стационара в медицинских учреждениях Саратовской области [19].

Цель исследования – анализ сложившейся практики лекарственной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМПСТ) в кардиологических отделениях стационаров различного типа г. Саратова.

## Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное сплошное фармакоэпидемиологическое исследование [20], включавшее

анализ 424 историй болезни больных с ИМПСТ, последовательно выписанных в течение 2006 г. Пациенты выписывались из кардиологического отделения одной из многопрофильных муниципальных больниц (МБ) (n=216) и отделения неотложной кардиологии клинической больницы г. Саратова (КБ) (n=208), в которых ранее проводился анализ особенностей реперфузионной терапии [19]. Выбор историй болезни осуществлялся случайным методом. Анализировались только истории болезни, в которых была четко описана типичная клиническая и ЭКГ картина характерная для ИМПСТ [1-3].

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов; основной диагноз, его осложнения, длительность заболевания, сопутствующая патология; препараты, назначенные больному в первые сутки стационарного лечения с указанием режима их применения (доза, кратность, путь введения); адекватность контроля на фоне применяемой терапии.

Лекарственные средства кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), диагнозы – по международной классификации болезней (МКБ 10).

В исследовании проводился описательный анализ для всех больных, включенных в исследование, по некоторым показателям – подгрупповой анализ. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Для оценки достоверности различий применялись t-критерий Стьюдента для количественных переменных и z-критерий – для качественных. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

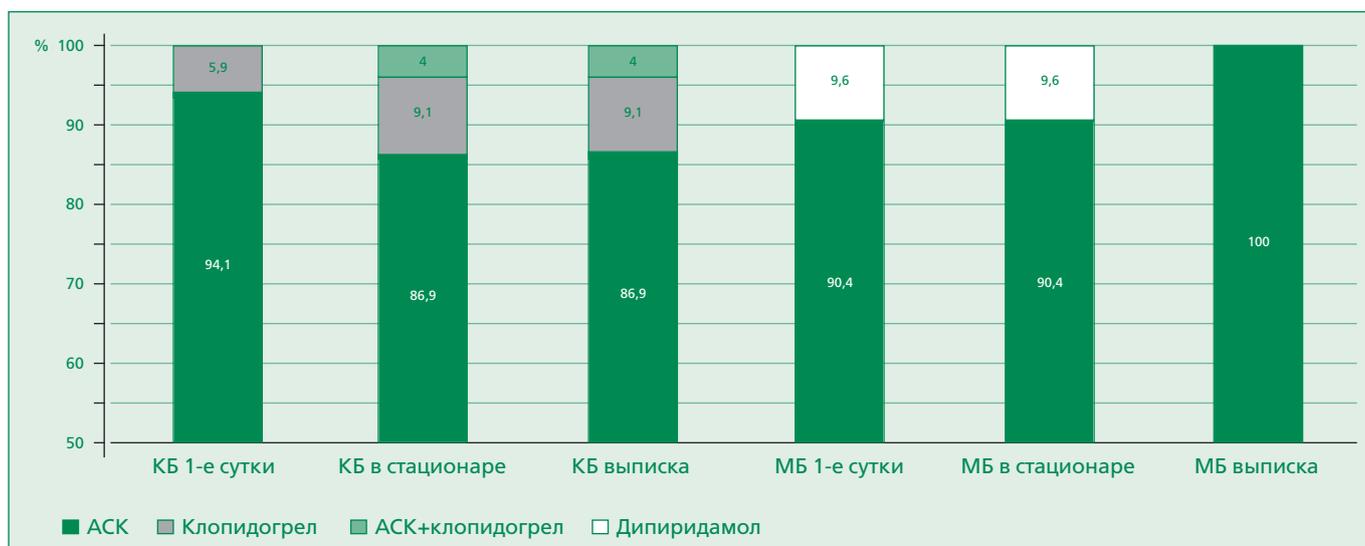


Рисунок 1. Частота назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения пациентам с ИМПСТ в изучаемых стационарах (по МНН)

**Таблица 1. Возрастно-половые, анамнестические показатели больных с ИМПСТ в обследованных стационарах**

Показатель	КБ (n=208)	МБ (n=216)
Средний возраст, лет	65,4±10,7	66,1±10,6
Средний возраст мужчин, лет	60,1±11,2	64,2±12,5
Средний возраст женщин, лет	70,7±10,1	68,1±8,7
Мужчины, %	59,6	68,5
<b>Анамнестические данные</b>		
ИБС. Перенесенный ИМ, %	23,1	29,6
ИБС. Стенокардия, %	60,0	57,4
АГ, %	75,0	83,3
СН, %	8,7	13
Реваскуляризация, %	0,96	0
Курение, %	25,0	29,6
СД, %	13,3	18,5
данные представлены в виде M±m или %		

## Результаты

Клинико-анамнестические данные пациентов представлены в табл. 1. Наиболее часто назначаемым препаратом в обоих стационарах оказалась ацетилсалициловая кислота (АСК) (табл. 2). Противопоказания (аллергические реакции, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе) и возникновение побочных действий (сыпь, изжога/боли в эпигастрии) выявлялись достоверно чаще в МБ (табл. 3), отмена из-за побочных действий проводилась на 7,25±1,7 сут стационарного лечения в КБ и на 6,25±2,5 сут в МБ. У некоторых больных в КБ применялся клопидогрел или двойная (клопидогрел+АСК) антитромбоцитарная терапия. В МБ клопидогрел не применялся, но использовался дипиридамол (рис. 1). При выписке для дальнейшего приема в КБ были

рекомендованы антиагреганты, использовавшиеся в стационаре, в МБ при выписке из стационара всем больным была рекомендована АСК (рис. 1).

При поступлении в КБ гепарин натрия вводился внутривенно капельно в течение 24-48 ч (табл. 2). В дальнейшем после внутривенной инфузии антикоагулянты вводились подкожно в течение 5,0±1,1 сут (в 6,4% случаев, после внутривенного капельного введения гепарина натрия применялись низкомолекулярные гепарины; в 93,6% – гепарин натрия). Во всех случаях внутривенное введение гепарина натрия проводилось под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Необходимо отметить, что в 33,7% случаев при поступлении пациента в стационар гепарин натрия был назначен подкожно и вводился в течение 6,5±1,3 сут. Части пациентов (13,5%) препараты гепарина натрия не вводились в связи с наличием противопоказаний. В МБ г. Саратова из антикоагулянтов применялся только гепарин натрия, который вводился внутривенно капельно в течение 48 ч с последующим подкожным ведением в течение 6,7±1,7 сут. При внутривенном введении гепарина натрия в МБ АЧТВ не определялось, контролировалось только время свертываемости крови. В 57,4% случаев гепарин натрия вводился только подкожно в течение 7,9±0,3 сут. Указаний на наличие противопоказаний для введения гепарина в историях болезней по МБ не было.

В КБ тромболитическая терапия (ТЛТ) была проведена у 51% больных (35,6% больных от общего количества поступили позже 24 ч, а 13,4% имели противопоказания). В МБ г. Саратова ТЛТ проводилась единственным (3,7%) больным (табл. 2). Указаний на наличие противопоказаний для проведения тромболитической терапии в историях болезней из МБ обнаружено не было.

**Таблица 2. Частота назначения основных групп препаратов при ИБПСТ в исследованных стационарах**

Группы препаратов	Первые сутки		С первых 24 часов до выписки		Рекомендации при выписке	
	КБ (n=208)	МБ (n=216)	КБ (n=208)	МБ (n=216)	КБ (n=208)	МБ (n=216)
Анальгетики, %	61,5	70,4	28,4*	48,1	–	–
АК <sup>2</sup> , %	8,2	8,9	10,6	11,6	10,6	11,6
Антиагреганты, %	97,1	96,3	95,2	88,9	95,1	88,9
Антикоагулянты, %	86,5	100	–	–	–	–
БАБ, %	89,9*	27,8	88,9*	50,0	88,9*	50,0
из них внутривенно	4,2	0	–	–	–	–
ИАПФ, %	81,7	76,0	82,7	77,8	82,7	77,8
Нитраты, %						
внутривенно	80,8*	100,0	11,6 <sup>б</sup>	100 <sup>б</sup>	–	–
перорально	71,4 <sup>а</sup>	87,0	35,5*	74,1	4,8	14,8
Статины, %	0	0	40,4*	25,9	48,6	34,7
ТЛП, %	51,0*	3,7	–	–	–	–

\* – p<0,05 при сравнении показателей в КБ и МБ; <sup>а</sup> после прекращения инфузии; <sup>б</sup> при рецидивирующей ишемии миокарда/стенокардии;  
<sup>в</sup> плановая внутривенная инфузия нитратов один раз/сут в течение 3,7±1,4 дн; АК=антагонисты кальция, ТЛП=тромболитические препараты

Таблица 3. Структура причин отсутствия назначений, изменения назначений и отмены препаратов основных групп при ИБПСТ в обследованных стационарах (% от всех пациентов)

Группы препаратов	Отмечены противопоказания		Отменены из-за побочных действий		Отмена/ не назначен без указания причины	
	КБ	МБ	КБ	МБ	КБ	МБ
ТЛП, %	13,4	0*	0	0	0	96,3*
Антиагреганты, %	2,9	3,7	2,0	7,05*	0	0
Антикоагулянты, %	13,5	0*	0	0	0	0
БАБ, %	10,1	0*	1,0	0	0	50,0*
ИАПФ, %	18,3	18,1	0	0	0	0
Статины, %	0	0	0	0	59,6	74,1*

ТЛП=тромболитические препараты  
\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей в КБ и МБ

Таблица 4. Частота применения препаратов других групп, использовавшихся в лечении больных ИМПСТ в обследованных стационарах

Группы препаратов	КБ (n=208)	МБ (n=216)
Антибиотики, %	8,7	12,5
Антигистаминные, %	14,9	22,7
Гастропротекторы, %	7,7	8,8
Гормоны, %	8,7	6,9
Дыхательные analeптики, %	5,3	13,4*
Метаболические препараты, %	37,5	63,4*
Диуретики, %	55,7	62,0
Ноотропы, %	9,1	15,3
НПВС, %	15,9	13,0
Отхаркивающие, %	2,4	5,6
Противоаритмические препараты, %	12,5	8,3
Противорвотные, %	8,2	9,7
Седативные, %	20,2	41,2*
Сердечные гликозиды, %	1,0	10,2*
Слабительные, %	4,3	7,9
Сосудосуживающие, %	34,6	35,2
Спазмолитики, %	22,6	40,3*

\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей в КБ и МБ;  
НПВС=нестероидные противовоспалительные средства

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в первые 24 ч стационарного лечения были назначены 81,7% больных по КБ (табл. 2). Противопоказания для назначения препаратов данной группы, добавление ИАПФ в ходе дальнейшего стационарного лечения отражены в табл. 2 и 3, причины изменений в историях болезней указаны не были. В МБ ИАПФ также получала основная часть больных (табл. 2). Противопоказания по частоте не отличались от таковой в КБ. Во время стационарного лечения ИАПФ были добавлены к лечению еще 4 (1,8%) больных на  $6,5 \pm 1,3$  сут, по данным историй болезней, для усиления антигипертензив-

ной терапии. При выписке препараты этой группы были рекомендованы всем пациентам КБ и МБ, получавшим их во время лечения в стационаре (табл. 2).

Бета-адреноблокаторы (БАБ) в первые 24 ч стационарного лечения намного чаще назначались больным в КБ, чем в МБ. Из них только 4,2% были назначены в КБ внутривенно с последующим переходом на пероральный приём, а в МБ внутривенное введение БАБ не использовалось (табл. 2). Противопоказания при поступлении в стационар для назначения этих препаратов были выявлены у 10,1% больных в КБ, в МБ информация о показаниях и противопоказаниях для назначения препаратов данной группы в историях болезней отсутствовала. В ходе дальнейшего стационарного лечения БАБ были отменены у 2 (1%) больных из-за развития побочных эффектов. У 6,4% больных в ходе госпитализации проведена замена одного БАБ на другой, при этом причина замены не указана. При выписке из стационара БАБ были рекомендованы для дальнейшего приёма всем пациентам, принимавшим их в период госпитализации в КБ. БАБ при поступлении в МБ были назначены 27,8% больным, при этом внутривенно препараты данной группы не назначались. В ходе стационарного лечения БАБ были назначены ещё 48 (22,2%) пациентам на  $6,6 \pm 1,7$  сут, но обоснований для их назначения в историях болезней не отмечено. Этим же пациентам БАБ были рекомендованы для дальнейшего приёма после выписки из стационара.

В МБ достоверно чаще назначались нитраты (табл. 2), при этом в КБ, по данным историй болезни, нитраты назначались для купирования эпизодов стенокардии. Противопоказания для внутривенного применения нитратов были отмечены у 9,6% больных, у 46 (38,3%) на  $6,8 \pm 2,0$  сут нитраты (пероральное применение) были отменены после прекращения приступов стенокардии. При поступлении в МБ нитраты были назначены всем пациентам, при этом проводилась внутривенная инфузия нитратов один раз/сут в течение  $3,7 \pm 1,4$  дн. Противопоказания для внутривенного назначения нит-

ратов в историях болезней не были указаны. Для применения внутрь нитраты назначались чаще, чем в КБ, а после прекращения приступов стенокардии отменялись реже, но на постоянный приём рекомендовались чаще.

Антагонисты кальция были назначены одинаковому количеству больных при поступлении в КБ и МБ (табл. 2). В ходе стационарного лечения изменения в назначении препаратов этой группы по КБ и МБ также были сходными (табл. 3). Во всех случаях антагонисты кальция (представленные амлодипином) назначались в КБ с целью усиления противоишемической терапии у больных, принимающих БАБ. В МБ показания для назначения этих ЛС в историях болезней не указывались (во всех случаях нифедипин пролонгированного действия). При выписке из стационара антагонисты кальция были рекомендованы в КБ и МБ для приема всем пациентам, получавшим их в стационаре.

Статины в МБ назначались достоверно реже, чем в КБ, при этом обоснования для отказа их назначения в МБ также указывались реже (табл. 3). Однако при выписке статины были рекомендованы в КБ и МБ примерно с одинаковой частотой (табл. 2).

Большей части больных (61,5%) в КБ при поступлении назначались анальгетические препараты (в 57,8% случаев — наркотические анальгетики, в 42,2% — ненаркотические). При поступлении в МБ г. Саратова анальгетические препараты были назначены 70,4% пациентам (наркотические анальгетики — в 44,7% случаев, ненаркотические — в 55,3%). Повторное использование обезболивающих препаратов было необходимо 28,4% больным в КБ, что было достоверно реже, чем в МБ (48,1% больных).

В КБ (табл. 4) значимо реже, чем в МБ, назначались препараты метаболического действия, сердечные гликозиды, дыхательные аналептики, спазмолитики.

## Обсуждение

Терапия ИМПСТ в изучаемых нами стационарах в условиях реальной клинической практики не вполне соответствовала современным рекомендациям по оказанию помощи больным ИМПСТ [1], что, на наш взгляд, было обусловлено несколькими группами причин.

Экономическими причинами могут быть объяснены отсутствие экстренных чрескожных коронарных вмешательств, назначения блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и относительно низкая частота назначения статинов и тиаенопиридинов в обоих обследованных стационарах, как и значительно более редкое проведение ТЛТ в МБ.

В то же время, как и в международном регистре GRACE (Global Registry of the Acute Coronary Events) и регистрах MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) и MIR (Myocardial Infarction Reg-

istry) [4, 18] и при ранее проведенном нами анализе особенностей фармакотерапии инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в стационарах Саратовской области [21], а также реперфузионной терапии ИМПСТ [19], четко прослеживается зависимость между «приверженностью» рекомендациям и типом стационара. В нашем случае это особенно наглядно проявляется в большей частоте назначения дыхательных аналептиков и препаратов метаболического действия на фоне значительно более редкого назначения БАБ врачами МБ, а также в структуре назначения антиагрегантов в МБ, где в качестве альтернативы АСК зачастую использовался дипиридамол. При поступлении в МБ нитраты были назначены всем пациентам, при этом проводилась внутривенная инфузия нитратов один раз/сут в течение  $3,7 \pm 1,4$  дн, что является нерациональным.

При сопоставлении данных изученных нами стационаров с данными близкого по времени Российского регистра острых коронарных синдромов [21] можно отметить, что назначения врачей МБ были близки к «среднероссийским», а назначения врачей КБ ближе к назначениям врачей, принимавших участие в международных регистрах, таких как GRACE (2002) [7] (частота назначения АСК — 97,3%, БАБ — 93,7%, низкомолекулярных гепаринов — 49,7%, блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов — 36,8%, тиаенопиридинов — 51,7%, ИАПФ — 77,3%, статинов — 57,4%, антагонистов кальция — 13,6%) и Euro Heart Survey on ACS (2004) [6] (частота назначения АСК — 93%, тиаенопиридинов — 66%, БАБ — 82%, ИАПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II — 75%, статинов — 85%). В то же время, следует учитывать, что данные регистров не полностью отражают реальную картину, что связано с особенностями их организации. Например, регистры не охватывают 100% больных, проживающих на той или иной территории, они ведутся только клиниками, добровольно согласившимися на участие в регистре, а также зачастую не учитывают наиболее тяжелых в плане прогноза пациентов, преимущественно поддерживаются «инвазивными» центрами и т.д. Поэтому летальность в реальной практике выше, чем в регистрах [11]. Это объясняет, например, то, что в Дании ранняя летальность больных инфарктом миокарда в реальной практике в 2002 г. составляла 17,5% [10].

## Заключение

Реально сложившаяся клиническая практика оказания помощи больным ИМПСТ в стационарах Саратовской области не вполне соответствует существующим клиническим рекомендациям, что обусловлено как экономическими (недостаточное финансирование), так и организационными причинами, к которым мы относим явно прослеживающиеся «традиции» лечения больных с ИМПСТ врачами МБ. Подтверждены различия в так-

тике лечения больных с ИМПСТ, в частности обусловленные типом оказывающего помощь стационара. Необходимо проведение фармакоэпидемиологических исследований изменений ведения пациентов с ИМПСТ

в «реальной» клинической практике после выхода в свет рекомендаций ВНОК и в условиях внедрения стандартов лечения больных с ИМПСТ [23].

## Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2007. <http://www.cardiosite.ru>
2. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
3. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945
4. Fox K.A.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: Findings from the Global Registry of the Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189
5. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. L. et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006;27:1298–1304
6. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293
7. Fox K.A.A., Goodman S.G., Anderson F.A. et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1414–1424
8. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in European and Mediterranean basin: The Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190–1201
9. Hordijk-Trion M., Lenzen M., Wijns W. et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2006; 27: 671–678
10. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Nrgaard B.L. et al Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26:18–26
11. Widimsky P. Acute coronary syndromes registries. E-Journal – Volume 5 <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume5/Pages/vol5n40.aspx>
12. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*, 2003, 8:5–11
13. Reed S.D., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. et al. Geographic Variation in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in the VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) Trial. *Am Heart J* 2006;152(3):500–508
14. Kramer J.M., Newby L.K., Chang W.-C. et al. International variation in the use of evidence-based medicines for acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2003; 24:2133–2141
15. Tydén P., Hansen O., Janzon L. Intra-urban variations in incidence and mortality in myocardial infarction. A study from the myocardial infarction register in the city of Malmö, Sweden. *Eur Heart J* 1998;19:1795–1801
16. Giugliano R.P., Levadot J., Wilcox R.G. et al. Geographic variation in patient and hospital characteristics, management, and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. Results from InTIME-II. *Eur Heart J* 2001; 22:1702–1715
17. Mitra S., Findley K., Frohnappe D., Mehta J.L. Trends in Long-Term Management of Survivors of Acute Myocardial Infarction by Cardiologists in a Government University-Affiliated Teaching Hospital. *Clin. Cardiol.* 2002;25:16–18
18. Gottwik M., Zahn R., Schiele R. et al Differences in treatment and outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with compared to without departments of cardiology Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA 1+2) Registries and the Myocardial Infarction Registry (MIR) *Euro Heart J* 2001;22: 1794–1801
19. Решетько О.В., Фурман Н.В., Магдеев Р.М., Довгалевский Я.П. Фармакоэпидемиологический анализ реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в стационарах различного типа Саратовской области. *РФК* 2009;6:7–12
20. Петров В.И., редактор. Прикладная фармакоэпидемиология. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2008
21. Решетько О.В., Фурман Н.В., Магдеев Р.М. Структура назначений лекарственных препаратов в первые сутки стационарного лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. *РФК* 2009;2:6–15
22. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. *Кардиология* 2004;4: 4–13
23. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №548 от 06.09.2005 г.

Поступила 03.11.2011  
Принята в печать 12.11.2011

## ЭМБОЛИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ФРАГМЕНТИРОВАННЫМИ ТРОМБАМИ ИЗ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТА С ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМОЙ

Ю.Ф. Салахова, С.В. Гарькина, Т.В. Кислухин, Д.В. Дупляков\*, В.С. Иванов, Е.Р. Перунова, Э.И. Баженова, С.Е. Бурназян, С.М. Хохлунов

Самарский областной клинический кардиологический диспансер. 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

### Эмболия коронарных артерий фрагментированными тромбами из левого желудочка у пациента с постинфарктной аневризмой

Ю.Ф. Салахова, С.В. Гарькина, Т.В. Кислухин, Д.В. Дупляков\*, В.С. Иванов, Е.Р. Перунова, Э.И. Баженова, С.Е. Бурназян, С.М. Хохлунов  
Самарский областной клинический кардиологический диспансер. 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

Формирование тромба в полости левого желудочка (ЛЖ) — нередкое осложнение инфаркта миокарда (ИМ) и является фактором риска эмболии периферических артерий. Вероятность образования внутрижелудочкового тромба напрямую зависит от локализации ИМ и проводимой терапии.

Подробно рассматривают случай эмболии коронарных артерий у пациента с передним ИМ и тромбом в полости аневризмы ЛЖ. Больному было проведено успешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в первые 90 мин после госпитализации. Учитывая сочетание ИМ, выполненного стентирования передней межжелудочковой артерии, а также наличие аневризмы ЛЖ с пристеночным тромбом на 4-й день от начала заболевания было принято решение о проведении трехкомпонентной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и варфарин). На 9-й день от начала заболевания у пациента возник рецидив ИМ. С учетом признаков тромбоза двух коронарных артерий пациенту была выполнена аспирационная тромбозембоэктомия. В связи с последующим лизисом тромба и развитием немассивного носового кровотечения терапия варфарином была отменена. В последующем динамика ИМ протекала без особенностей.

Продемонстрировано, что, даже несмотря на своевременное проведение ЧКВ и раннее достижение реперфузии, течение ИМ может осложняться тромбозом ЛЖ и развитием последующих тромбоземболических осложнений.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоземболия коронарной артерии.

**РФК 2011;7(6):739–743**

### Coronary embolism with fragmented thrombus from the left ventricle in patient with postinfarction aneurysm

Yu. F. Salakhova, S. V. Gar'kina, T. V. Kisluhkhin, D. V. Duplyakov\*, V. S. Ivanov, E. R. Perunova, E. I. Bazhenova, S. E. Burnazyan, S. M. Khokhlunov  
Samara Regional Clinical Cardiology Centre. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

The thrombus formation in the left ventricle (LV) cavity is a frequent complication of myocardial infarction (MI) as well as a risk factor for peripheral arterial embolism. Probability of intraventricular thrombus depends on MI location and its therapy.

A case of coronary embolism in a patient with anterior MI and thrombus in the LV aneurysm is considered in details. Successful percutaneous coronary intervention (PCI) in the first 90 minutes after admission was performed. Decision to appoint a three-component antithrombotic therapy (acetylsalicylic acid, clopidogrel, warfarin) was made on the 4th day of disease onset taking into account the combination of MI, stent placement in the anterior interventricular artery and the presence of left ventricular aneurysm with parietal thrombus. Recurrence of MI developed on the 9th day of disease onset. Aspiration thromboembolectomy was performed taking into account thrombosis of two coronary arteries. Warfarin therapy was discontinued in connection with subsequent clot lysis and development of not intensive nosebleed. Subsequent MI course was uneventful.

In conclusion, even in spite of the timely achievement of PCI and early reperfusion, MI course can be complicated by thrombosis of the left ventricle and subsequent development of thromboembolic complications.

**Key words:** myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, coronary artery thromboembolism.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):739–743**

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

#### Сведения об авторах:

**Салахова Юлия Федоровна** — врач-кардиолог Самарского областного клинического кардиологического диспансера

**Гарькина Светлана Витальевна** — к.м.н., врач-кардиолог того же диспансера

**Кислухин Темур Владимирович** — зав. отделением рентгенохирургических методов лечения того же диспансера

**Дупляков Дмитрий Викторович** — д.м.н., зам. главного врача того же диспансера; доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии Института последипломного образования

Самарского государственного медицинского университета

**Иванов Владимир Станиславович** — к.м.н., зав. кардиологическим отделением того же диспансера

**Перунова Екатерина Романовна** — к.м.н., врач- того же диспансера

**Бурназян Светлана Емельяновна** — врач-кардиолог того же диспансера

**Баженова Эллина Игоревна** — врач-кардиолог того же диспансера

**Хохлунов Сергей Михайлович** — д.м.н., главный врач того же диспансера; зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета

Течение инфаркта миокарда (ИМ) нередко осложняется формированием тромба в полости левого желудочка (ЛЖ) [1–4]. В отсутствие тромболитической терапии подобное осложнение может регистрироваться у 40% пациентов с передней локализацией ИМ [5–8]. Вместе с тем, риск тромбоза ЛЖ существенно снижается после выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), достигая 11% у пациентов с ИМ с подъемом ST (ИМпST) передней локализации или до 4% всех ИМпST [9–13]. Свежий тромб в ЛЖ является серьезным фактором риска эмболизации периферических артерий, которая возникает у 20% пациентов [12–13].

В данной работе мы хотим представить случай эмболии коронарных артерий, развившейся у пациента с передним ИМ после успешно проведенной ЧКВ, при этом источником эмболии стал свежий тромб из аневризмы ЛЖ.

Пациент Е., 55 лет, доставлен в Самарский областной клинический кардиологический диспансер бри-

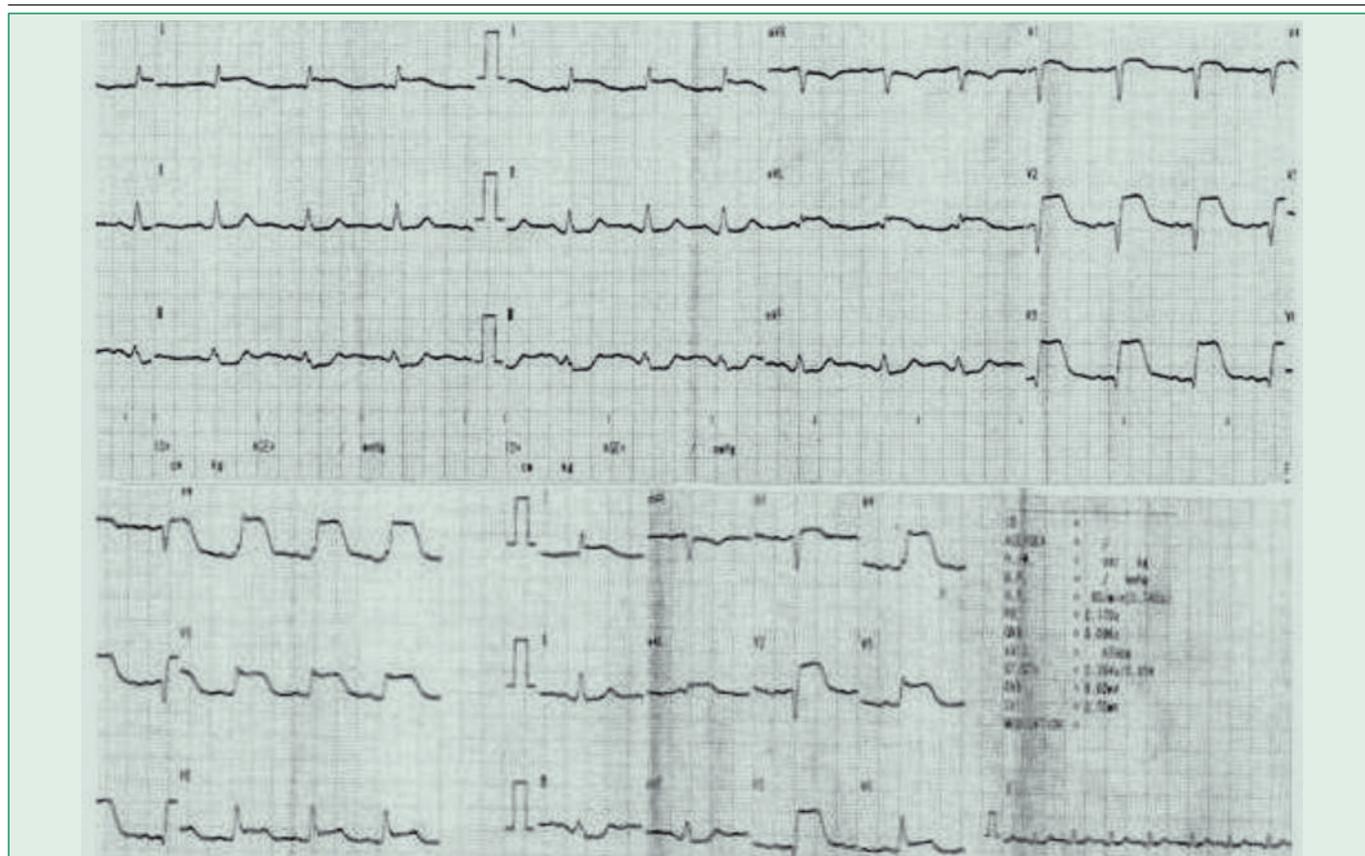


Рисунок 1. ЭКГ при поступлении (описание в тексте)



Рисунок 2. Окклюзия проксимальной трети 2-го сегмента ПМЖВ (описание в тексте)

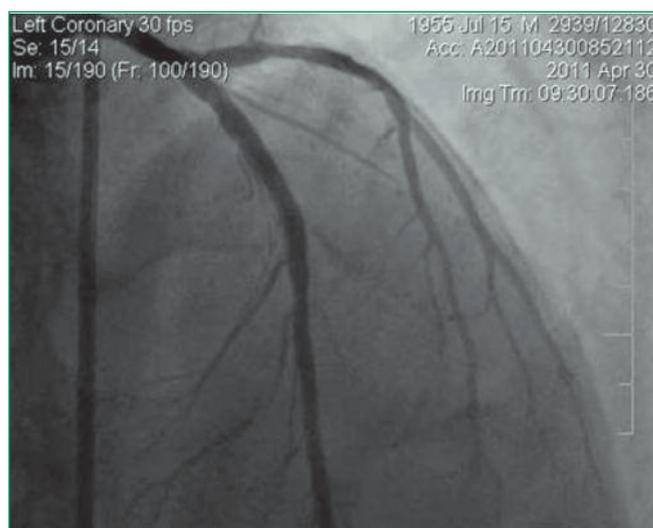


Рисунок 3. Кровоток TIMI III по ПМЖВ без признаков диссекции и дистальной эмболизации после ЧКВ (описание в тексте)

гадой скорой помощи 30 апреля 2011 года в экстренном порядке с жалобами на давящие боли за грудиной, с иррадиацией в эпигастральную область, сопровождающуюся холодным потом. На электрокардиограмме (ЭКГ) на фоне синусового ритма регистрировался подъем сегмента ST в отведениях V1-V6 (рис. 1). Время от развития ангинозного приступа до вызова бригады составило 200 мин, до прибытия в стационар —

275 мин. С учетом клиники и удовлетворительных временных параметров было принято решение о выполнении экстренного ЧКВ, время дверь-баллон составило 85 мин. Ранее пациент к врачам не обращался, значимых сопутствующих заболеваний в анамнезе не имел.

**Данные коронарографии и ЧКВ.** Тип кровоснабжения сердца — правый. Ствол левой коронарной артерии без особенностей. Передняя межжелудочковая

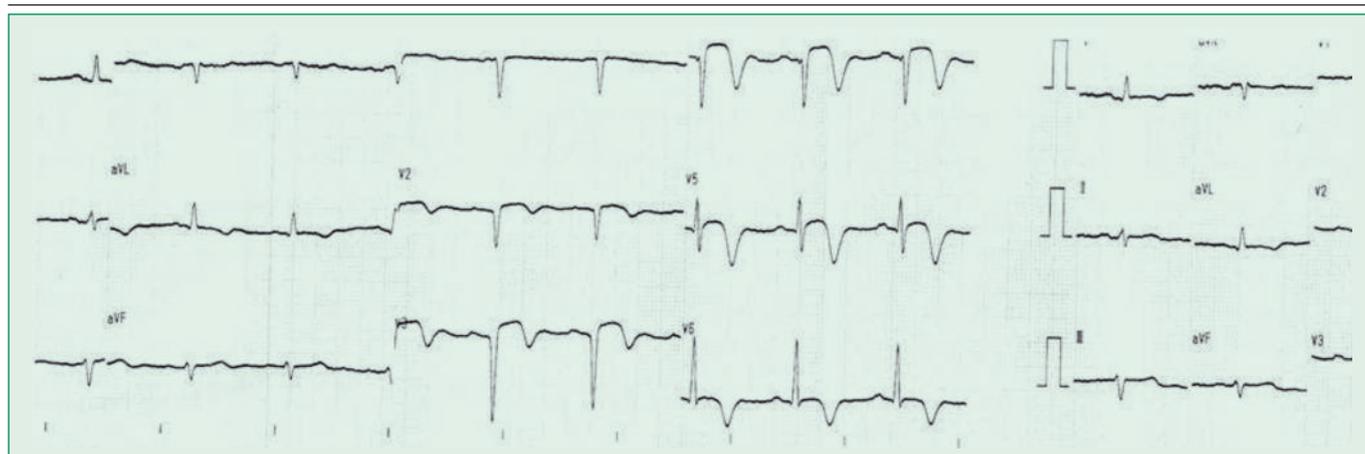


Рисунок 4. ЭКГ после выполнения ЧКВ (описание в тексте)

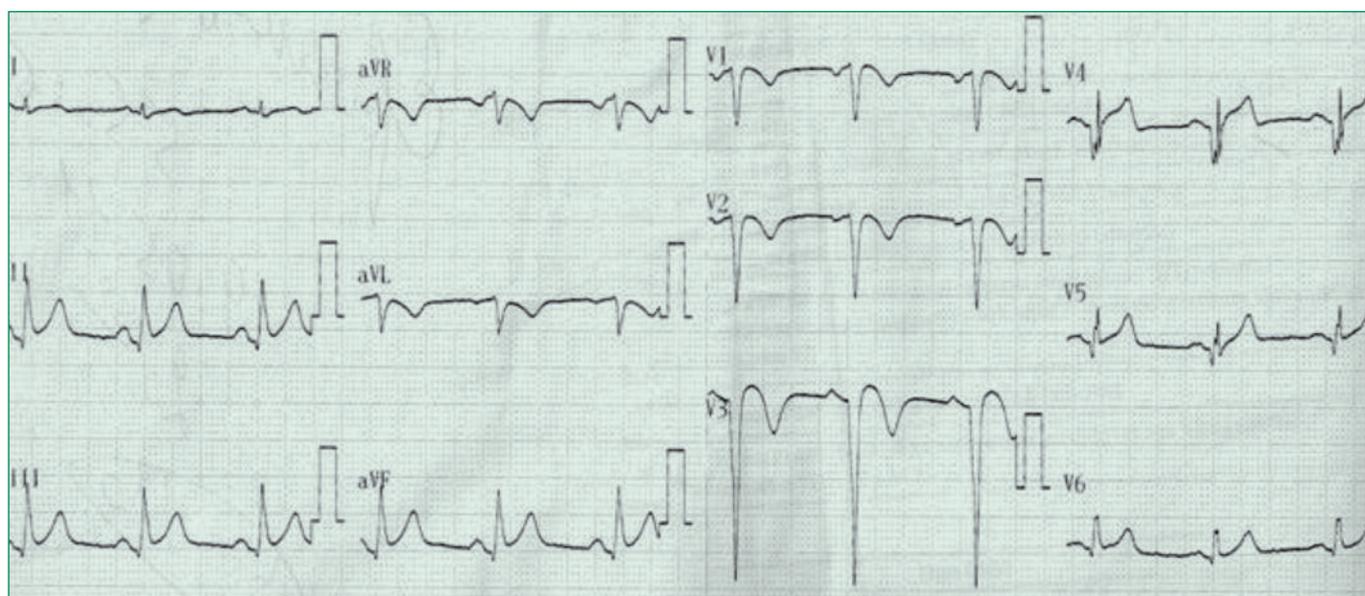


Рисунок 5. ЭКГ на фоне рецидива болей (описание в тексте)

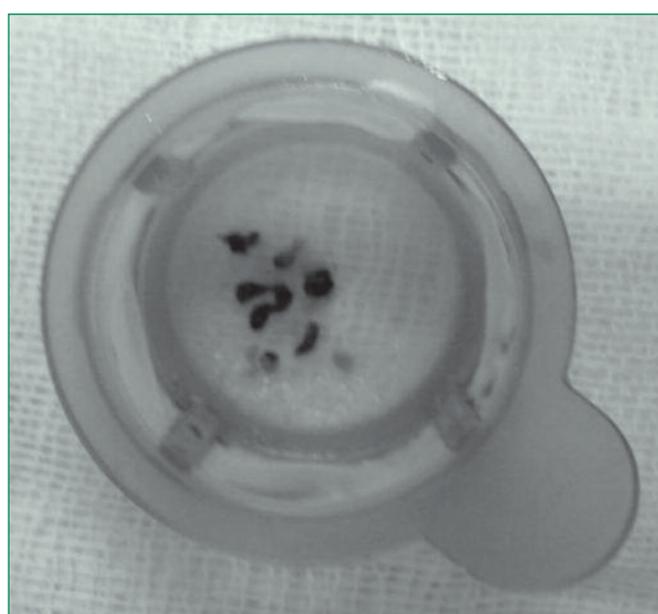


Рисунок 6. Тромбы, извлеченные из коронарной артерии

артерия (ПМЖВ) с окклюзией в проксимальной трети 2-го сегмента, дистальные отделы не контрастируются. Огибающая артерия (ОА) с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов. Правая коронарная артерия аневризматически расширена во 2-ом сегменте (рис. 2). Выполнены реканализация окклюзированного сегмента и стентирование остаточного стеноза ПМЖВ коронарным стентом с лекарственным покрытием Integrity (Medtronic). На контрольной коронарографии – антеградный кровоток TIMI III по ПМЖВ, без признаков диссекции и дистальной эмболизации (рис. 3).

На ЭКГ после ЧКВ отмечается снижение сегмента ST более чем на 50%, формирование зубцов QS в отведениях V1-V3 (рис. 4). Максимальный уровень тропонина I составил 39,23 нг/мл.

Пациент с первого дня пребывания в стационаре получал двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота+клопидогрел). На 3-й день от развития ИМ пациент был переведен из отделения ре-

нимации в кардиологическое отделение. Рентгенография органов грудной клетки не выявила значимых изменений. При эхокардиографии (ЭХОКГ) левое предсердие 39 мм, конечный диастолический размер ЛЖ 54 мм, конечный систолический размер ЛЖ 38 мм, фракция выброса ЛЖ (по Симпсону) 44%. Определяются дискинезия апикальных сегментов, акинезия средних передних, переднеперегородочных и боковых сегментов. В трабекулярной части верхушки ЛЖ лоцировалось округлое эхопозитивное образование размерами 21 × 13 мм.

Учитывая сочетание ИМ, выполненного стентирования ПМЖВ, а также наличие аневризмы ЛЖ с пристеночным тромбом, на четвертый день от начала заболевания было принято решение о проведении трехкомпонентной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и варфарин). Противопоказаний к её назначению у пациента не было. Начальная дозировка варфарина составила 5 мг и в дальнейшем корректировалась согласно алгоритму, обеспечивающему терапевтический диапазон МНО, однако целевого значения МНО на четвертый день приема варфарина достигнуть не удалось (МНО 1,4).

На девятый день от начала заболевания у пациента внезапно возникло ощущение жжения за грудиной в покое, общая слабость, потливость. На ЭКГ (рис. 5) отмечен подъём сегмента ST в отведениях II, III, AVF, а отрицательные зубцы T в отведениях V4-V6 стали положительными. Учитывая рецидив болей, отрицательную динамику на ЭКГ, пациент в срочном порядке был повторно направлен в рентгенооперационную. В ходе коронарографии признаков тромбоза стента обнаружено не было, но имела место окклюзия ПМЖВ (тромботическая) в проекции верхушки с кровотоком TIMI II. Дефект наполнения за счет тромба также был обнаружен и в огибающей артерии (ОА). Правая коронарная артерия оказалась без изменений. Учитывая признаки тромбоза двух коронарных артерий, пациенту была выполнена аспирационная тромбоэмболэктомия, получены аспирационные массы в виде белых и красных тромбов в объеме 6 мм<sup>3</sup> (рис. 6), ангиографически констатировано восстановление просвета артерий с кровотоком TIMI III. Этот эпизод также сопровождался повышением уровня тропонина I до 94,0 нг/мл и МВ-фракции креатинкиназы (КФК) до 497,0 МЕ.

На контрольной ЭХОКГ (10.05.2011) тромб в полости аневризмы ЛЖ уже отсутствовал. Еще через два дня (12.05.2011) у пациента развилось немассивное носовое кровотечение. Учитывая оба этих факта, терапия варфарином была отменена. В последующем динамика ИМ протекала без особенностей.

Пациент выписан из стационара на 26-й день для последующей реабилитации в санатории. Рекомендован длительный прием ацетилсалициловой кислоты

75 мг/сут, клопидогрела 75 мг/сут, периндоприла 1,25 мг/сут, ивабрадина 10 мг/сут, бисопролола 1,25 мг/сут, симвастатина 20 мг/сут.

## Обсуждение

Как демонстрирует данный случай, даже несмотря на своевременное проведение ЧКВ и раннее достижение реперфузии, течение ИМ может осложняться тромбозом ЛЖ и развитием последующих тромбоэмболических осложнений. Считается, что появление тромба в полости сердца ассоциируется с большой площадью поражения, значительным увеличением конечного диастолического объема ЛЖ, выраженным снижением ФВ и сердечного выброса, рестриктивным типом трансмитрального кровотока, наличием аневризмы ЛЖ и сопутствующих предсердных аритмий, особенно фибрилляции предсердий [14-18]. Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови, имплантация клапанного протеза или хроническое состояние гиперкоагуляции также повышают вероятность тромбоза ЛЖ [16, 17].

В 85% случаев тромбоз полости ЛЖ возникает в течение первой нед ИМ, что объясняется одновременным развитием воспалительных изменений эндокарда и тенденцией к гиперкоагуляции. Появление тромбов в более поздние сроки связывают с развитием повторных инфарктов, усугублением сердечной недостаточности, формированием аневризмы, дальнейшим снижением глобальной сократимости ЛЖ [14].

Наиболее часто (1-1,5%) наблюдаются эмболии мозговых сосудов, чуть реже они затрагивают артерий ног и почек. Развитие эмболии коронарных артерий возможно, однако такие случаи встречаются сравнительно редко в повседневной клинической практике [19]. Преимущественно это происходит при имеющейся патологии клапанов (например, септическая эмболия при инфекционном эндокардите) или тромбозе протеза клапана, особенно на фоне сопутствующей фибрилляции предсердий [20-23]. Более редкие причины – парадоксальная эмболия из правых отделов сердца, опухоли сердца и фрагментация тромба в полости ЛЖ. Показано, что правая коронарная артерия поражается чаще, чем левая [24].

В нашем случае имело место формирование тромба на фоне ИМ передней локализации с развитием аневризмы ЛЖ и обширной зоной нарушенной локальной сократимости. Учитывая имплантацию коронарного стента с лекарственным покрытием, согласно действующим рекомендациям, пациент с первого дня получал двойную антитромбоцитарную терапию, однако это не способствовало предотвращению развития тромбоза полости ЛЖ. Развившийся рецидив ИМ обусловила эмболия ОА и ПМЖВ, наиболее вероятно, вследствие фрагментации тромба ЛЖ.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) не влияет или оказывает очень ограниченное действие на образование тромбина, который играет ключевую роль в формировании тромба в полости ЛЖ. Вместе с тем существует мнение о необходимости дополнительного назначения нефракционированного гепарина (НФГ) данной группе пациентов. Так, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов, если тромб является подвижным или выступающим в просвет ЛЖ, у пациентов с ИМ целесообразно назначение НФГ или низкомолекулярных гепаринов с последующим приемом непрямых антикоагулянтов (НАК) в течение 3-6 мес [25-26].

Вопрос длительности приема НАК у стентированных пациентов при наличии постинфарктной аневризмы ЛЖ остается открытым в современной интервенционной кардиологии [27]. В рекомендациях АНА/АСС регламентирована терапия варфарином не менее 3 мес при наличии пристеночного тромба или аневризмы ЛЖ (Класс I). Целевое значение МНО составляет 2,0-3,0, однако при комбинации препарата с ацетилсалициловой

кислотой и клопидогрелом необходимо тщательное мониторингирование возможных геморрагических осложнений [28].

По мнению экспертов ВНОК (2008), терапия НАК в дозе, обеспечивающей поддержание МНО в диапазоне 2,0-3,0, продолжается до тех пор, пока, по данным эхокардиографии, не произойдет лизис тромба или он не станет более плотным, гомогенным и исчезнет подвижность его свободного края [29]. В нашем случае варфарин был добавлен к уже проводимой двойной антитромбоцитарной терапии, а последующим поводом для его отмены послужило исчезновение тромба в полости ЛЖ на двенадцатый день от начала ИМ, а также развитие носового кровотечения.

## Заключение

Таким образом, у пациентов с ИМ, осложнившимся формированием аневризмы ЛЖ и его тромбозом, целесообразно назначение трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии с тщательным мониторингом потенциальных геморрагических осложнений.

## Литература

- Keren A., Goldberg S., Gottlieb S. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:790-800.
- Asinger R.W., Mikell F.L., Sharma B. et al. Observations on detecting left ventricular thrombus with two dimensional echocardiography: emphasis on avoidance of false positive diagnoses. *Am J Cardiol* 1981;47:145-156.
- Stratton J.R., Lighty G.W., Pearlman A.S. et al. Detection of left ventricular thrombus by two-dimensional echocardiography: sensitivity, specificity, and causes of uncertainty. *Circulation* 1982;66: 156-166.
- Turpie A.G., Robinson J.G., Doyle D.J. et al. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;320:352-357.
- Kontny F., Dale J., Abildgaard U. et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Framin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:962-969.
- Stokman P.J., Nandra C.S., Asinger R.W. Left ventricular thrombus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001;3:515-521.
- Tanne D., Gottlieb S., Reicher-Reiss H. et al. Incidence and mortality from early stroke associated with acute myocardial infarction in the prethrombolytic and thrombolytic eras. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) and Israeli Thrombolytic Survey Groups. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1484-1490.
- Motro M., Barbash G.I., Hod H. et al. Incidence of left ventricular thrombi formation after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator, heparin, and aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:23-26.
- Kontny F., Dale J., Hegrenae L. et al. Left ventricular thrombosis and arterial embolism after thrombolysis in acute anterior myocardial infarction: predictors and effects of adjunctive antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 1993;14:1489-1492.
- Moore T., Teien D., Karp K. et al. Long term follow up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic era. *Heart* 1996;75: 252-256.
- Nayak D., Aronow W.S., Sukhija R. et al. Comparison of frequency of left ventricular thrombi in patients with anterior wall versus nonanterior wall acute myocardial infarction treated with antithrombotic and antiplatelet therapy with or without coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2004;93:1529-1530.
- Pizzetti G., Bellotti G., Margonato A. et al. Thrombolytic therapy reduces the incidence of left ventricular thrombus after anterior myocardial infarction. Relationship to vessel patency and infarct size. *Eur Heart J* 1996;17:421-428.
- Osherov A.B., Borovik-Raz M., Aronson D. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J* 2009; 157: 1074-1080.
- Дупляков Д.В. Возможности эхокардиографического исследования левого желудочка сердца при его тромбозе после инфаркта миокарда. *Врач* 2004;5:27.
- Van Dantzig J., Delemarre D.J., Boti H. Usefulness of mitral regurgitation in protecting against left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1270 - 1272.
- Greaves S.C., Zhi G., Lee R.T. et al. Incidence and natural history of left ventricular thrombus following anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:442-448.
- Nesković A.N., Marinković J., Bojić M. et al. Predictors of left ventricular thrombus formation and disappearance after anterior wall myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19:908-916.
- Chiarella F., Santoro E., Domenicucci S. Predischarge two dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
- Mirza A. Myocardial infarction resulting from nonatherosclerotic coronary artery diseases. *Am J Emerg Med* 2003;21:578-584.
- Roxas C.J., Weekes A.J. Acute Myocardial Infarction Caused by Coronary Embolism from Infective Endocarditis. *The Journal of Emergency Medicine* 2011; 40 (5): 509 - 514.
- Gully C. et al. Coronary embolism: A not so rare cause of myocardial infarction? Review of the literature about five suspected cases of patients in atrial fibrillation. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2008; 57: 290 - 294.
- Mejia V.M., Woo Y.J., Herrmann H.C. Left main coronary embolism. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 296.
- Garg R.K., Jolly N. Acute myocardial infarction secondary to thromboembolism in a patient with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2007; 123: e18-e20.
- Murthy A., Shea M., Karnati P.K. A rare case of paradoxical embolism causing myocardial infarction: Successfully aborted by aspiration alone. *Journal of Cardiology* 2009; 54: 503 - 506.
- Bassand J.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598 - 1660.
- The Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
- ESC/EACTS Task Force on Myocardial Revascularization. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J of Cardio-Thoracic Surgery* 2010; 38: S1 - S52.
- 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271 - 2306.
- National guidelines for diagnostics and treatment of the patients with myocardial infarction with ST segment elevation on ECG. *Kardiovaskularnaya Terapija i Profilaktika* 2007; 6 (8) suppl 1: 1-36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) Приложение 1; 1-36).

Поступила 01.11.2011

Принята в печать 11.11.2011

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ МНОГОСОСУДИСТОГО ПОРАЖЕНИЯ КРОНОАРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.Н. Перуцкий\*<sup>1</sup>, И.Б. Коваленко<sup>1</sup>, С.Л. Константинов<sup>1</sup>, Т.И. Макеева<sup>2</sup>, М.В. Филатов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия постдипломного образования. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

## Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца

Д.Н. Перуцкий\*<sup>1</sup>, И.Б. Коваленко<sup>1</sup>, С.Л. Константинов<sup>1</sup>, Т.И. Макеева<sup>2</sup>, М.В. Филатов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия постдипломного образования. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Цель.** Определить достоверность стресс-эхокардиографии (ЭХОКГ) с помощью фракционного резерва кровотока (ФРК) как референтного метода в выявлении коронарных сосудов, требующих реваскуляризации. Оптимизировать определение функциональной значимости поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с многососудистым типом поражения коронарного русла.

**Материал и методы.** 36 больных стабильной стенокардией 2-3 функционального класса с многососудистым типом поражения коронарного русла были включены в исследование. Всем больным была проведена стресс-ЭХОКГ с добутамином или с физической нагрузкой (тредмил). При положительном результате стресс-ЭХОКГ проводили селективную коронароангиографию (КАГ) с последующим определением ФРК. Всего была проведена оценка 108 магистральных артерий, из них 87 со стенозирующим атеросклерозом. Результаты. Двусосудистое поражение по данным КАГ зарегистрировано у 21 (58%) больных, трехсосудистое – у 15 (42%). Метод стресс-ЭХОКГ при сопоставлении с ФРК имел чувствительность 58%, специфичность – 95%, прогностическая ценность положительного результата составила 87%, прогностическая ценность отрицательного результата 17%. При оценке КАГ (как метода для выявления значимых стенозов посредством визуальной оценки стенозирования коронарного русла) с помощью ФРК чувствительность составила 100%, специфичность 30%, прогностическая ценность положительного результата 42%.

**Заключение.** Стресс-ЭХОКГ на этапе неинвазивного обследования пациентов позволяет повысить точность определения необходимости и объема проведения реваскуляризации.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стресс-эхокардиография, коронароангиография, фракционный резерв кровотока, многососудистое поражение.

РФК 2011;7(6):744-751

## Current approaches to evaluation of the multivessel coronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease

D.N. Perutsky\*<sup>1</sup>, I.B. Kovalenko<sup>1</sup>, S.L. Konstantinov<sup>1</sup>, T.I. Makeeva<sup>2</sup>, M.V. Filatov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Joasaph Belgorod Regional Hospital. Nekrasova ul. 8/9, Belgorod, 308007 Russia

<sup>2</sup> St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Kirochnaya ul. 41, St.-Petersburg, 191015 Russia

**Aim.** To determine the validity of stress echocardiography by fractional reserve blood flow (FFR) as the reference method in detection of coronary arteries requiring revascularization, as well as to optimize the determination of the functional significance of coronary artery lesions in patients with multivessel coronary atherosclerosis.

**Material and methods.** Patients (n=36) with stable angina class 2-3 with multivessel coronary atherosclerosis were included into the study. Stress echocardiography with dobutamine or exercise test (treadmill) was performed in all patients. Selective coronary angiography with subsequent evaluation of FFR was carried out in patients with a positive result of stress echocardiography. Totally 108 arteries (87 with stenosing atherosclerosis) were assessed.

**Results.** According to coronary angiography bi-vessel and three-vessel damages were revealed in 21 (58%) and 15 (42%) patients, respectively. Method of stress echocardiography as compared with FFR shown sensitivity – 58%, specificity – 95%, positive predictive value – 87%, positive predictive value of a negative result – 17%. Method of coronary angiography (as a method to detect significant stenosis by visual assessment of coronary artery) as compared with FFR demonstrated sensitivity 100%, specificity – 30%, positive predictive value – 42%.

**Conclusion.** Stress echocardiography for noninvasive patient examination improves the accuracy of determination for the need and extent of revascularization.

**Keywords:** ischemic heart disease, stress echocardiography, coronary angiography, fractional flow reserve, multivessel disease.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):744-751**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): d\_perutsky@yahoo.com

Болезни системы кровообращения в настоящее время занимают лидирующее положение по причине смертности населения в Российской Федерации. По дан-

ным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в РФ почти 10 млн трудоспособного населения страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), более трети из них имеют стенокардию напряжения. Только в 2007 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) погибли более 1 млн 185 тыс чел, в том числе от ИБС – 50,1% [1]. Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2007 г. составил 2,8% внутреннего валового продукта страны и прогнозируется увеличение ущерба к 2015 г. [2]. Роль ИБС как лидирующей причины утраты трудоспособности и снижения качества жизни значительной части населения определяет постоянное совершенствование методов лечения и диагностики различных форм этого заболевания. Происходит постоянная разработка новых и совершенствование существующих препаратов для лечения и про-

Сведения об авторах:

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

**Коваленко Игорь Борисович** – к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов лечения той же больницы

**Константинов Сергей Леонидович** – врач-кардиолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля той же больницы

**Макеева Татьяна Ивановна** – д.м.н., профессор кафедры кардиологии Санкт-Петербургской медицинской академии постдипломного образования

**Филатов Максим Владимирович** – врач-хирург отделения рентгенохирургических методов лечения Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа

филактики ИБС. Наряду с развитием терапевтического направления лечения происходит непрерывное развитие хирургических методов лечения ИБС. Современное направление хирургических вмешательств подразумевает проведение как малоинвазивного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), так и открытых операций на сердце (коронарное шунтирование – КШ) с применением аппаратов искусственного кровообращения.

Лечение больного ИБС регламентировано современными рекомендациями ВНОК, рекомендациями Европейской и Американской ассоциаций кардиологов. Улучшение качества жизни является одним из определяющих факторов в выборе тактики ведения больного. Хирургические методы лечения, как малоинвазивные, так и с применением аппаратов искусственного кровообращения, в настоящее время являются методами, позволяющими значительно улучшить качество жизни больных стенокардией напряжения благодаря снижению частоты ангинозных приступов и увеличению толерантности к физической нагрузке. Выбор метода хирургического вмешательства (ЧКВ или КШ) строится на данных, полученных при коронароангиографии (КАГ), нагрузочном тестировании, сопутствующей патологии больного, а также личных предпочтений пациента. На сегодняшний день одним из бесспорных показаний для проведения КШ является многососудистое поражение коронарного русла, которое можно определить как значимое поражение двух и более артерий. Однако непосредственное определение степени поражения того или иного сосуда зачастую проводится путем сопоставления клиники и данных КАГ без учета оценки функциональной значимости поражения коронарного русла. Поскольку основной задачей хирургической тактики является облегчение симптомов ИБС, определение функциональной значимости поражения сосуда играет ключевую роль, а количество сосудов, подлежащих реваскуляризации, напрямую связано с выбором метода хирургического пособия. Одним из наиболее распространенных и доступных методов оценки функциональной значимости коронарного русла является стресс-эхокардиография (ЭХОКГ), позволяющая неинвазивно оценить степень поражения коронарного русла и определить бассейн гемодинамически значимого поражения. В настоящее время одним из «золотых стандартов» для определения гемодинамической значимости поражения коронарного русла является определение фракционного резерва кровотока (ФРК). На сегодняшний день существует небольшое количество исследований, посвященных корреляции референтного метода определения ФРК и нагрузочных тестов в выявлении функционально значимых стенозов коронарного русла. Возможности стресс-ЭХОКГ в выявлении истинного количества гемодинамически значи-

мых стенозов (подтвержденных ФРК) у больных многососудистым поражением в настоящее время не изучены. Изучение взаимосвязи между данными стресс-ЭХОКГ и «золотых стандартов»: КАГ и ФРК позволит уяснить, насколько возможно представление по результатам стресс-ЭХОКГ о количестве требующих реваскуляризации коронарных сосудов.

Цель исследования – определить достоверность стресс-ЭХОКГ с помощью ФРК как референтного метода в выявлении коронарных сосудов, требующих реваскуляризации, оптимизировать определение функциональной значимости поражения коронарных артерий у больных ИБС с многососудистым типом поражения коронарного русла.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделений реанимации, интенсивной терапии кардиологического профиля и рентгенохирургических методов лечения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. В исследование включены 36 больных стабильной стенокардией 2-3 функционального класса (ФК). Критерием включения в исследование был многососудистый тип поражения коронарного русла (стенозирующий атеросклероз 2-х и более артерий) по данным КАГ.

Критерии исключения: острые формы ИБС, крупноочаговые инфаркты миокарда в анамнезе, реваскуляризирующие операции на коронарных сосудах, нарушение локальной сократимости в покое, по данным ЭХОКГ, снижение глобальной сократимости ЛЖ, невозможность проведения стресс-ЭХОКГ по причине неудовлетворительного ультразвукового окна, неконтролируемая артериальная гипертензия.

Все пациенты проходили стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, клинические анализы мочи и крови, определение концентрации в крови общего белка и белковых фракций, холестерина, бета-липопротеидов, глюкозы, креатинина, мочевины, трансаминаз, билирубина, ионов калия, натрия и хлора. Кроме того, всем больным была выполнена ЭХОКГ по общепринятому протоколу [3].

Всем больным была проведена стресс-ЭХОКГ с добутамином или с физической нагрузкой (тредмил) на аппаратах экспертного класса Vivid 7 (General Electric, США) и Toshiba Artida (Toshiba, Япония). Учитывая схожий принцип действия стресс-ЭХОКГ с добутамином и физической нагрузкой, заключающийся в достижении субмаксимальной ЧСС, выбор между типами стресс-теста основывался на возможности пациента переносить физическую нагрузку. В случае невозможности выполнять физическую нагрузку пациенту проводилась стресс-ЭХОКГ с добутамином. Стресс-ЭХОКГ

с добутамином проводилась по следующему протоколу: после регистрации ЭКГ и ЭХОКГ в покое больному проводилась инфузия добутамина в возрастающих дозах 5-7,5-10-20-30-40 мкг/кг/мин с длительностью каждого этапа 3 мин [4]. ЭКГ и ЭХОКГ мониторинг проводился постоянно в ходе всей продолжительности исследования. При отсутствии достижения планируемой ЧСС на последнем этапе (скорость инфузии добутамина 40 мкг/кг/мин) исследования внутривенно вводился атропин 0,5 мг с интервалом 3 мин до достижения суммарной дозы 1 мг [5]. Каждую ступень протокола 4 стандартные позиции фиксировались в цифровом формате. Регионарная сократимость оценивалась по 16-сегментарной модели, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE) [6]. Во всех случаях применялась полуколичественная методика оценки нарушения сократимости, согласно которой сегменты расценивались как нормокинетичные с систолическим утолщением свыше 30%; гипокинетичные с систолическим утолщением менее 30%; акинетичные при систолическом утолщении менее 10% и дискинетичные в случае парадоксального движения сегмента. Тест считался положительным при появлении нарушения сократимости как минимум в одном сегменте по сравнению с исходной картиной. Определение локализации поражения коронарного русла проводилось по рекомендованным ASE зонам кровоснабжения миокарда коронарными артериями. Многососудистое поражение коронарного русла расценивалось как появление нарушения локальной сократимости в сегментах, соответствующих кровоснабжению как минимум 2-х коронарных артерий. Неэхокардиографические критерии прекращения пробы включали в себя выполнение протокола, достижение 85% от максимальной ЧСС, появление интенсивной ангинозной боли 7-8 по классификации Borg, диагностически значимые изменения сегмента ST-T. Тест досрочно прекращался при повышении систолического артериального давления (САД) >220 мм рт.ст., диастолического (ДАД) >120 мм рт.ст., появлении устойчивой наджелудочковой тахикардии или фибрилляции предсердий, регистрации пароксизмов желудочковой тахикардии. Стресс-ЭХОКГ с физической нагрузкой проводилась с помощью тредмилла Woodway по протоколу Bruce (стресс-система Schiller). Критерием прекращения пробы являлось достижение свыше 85% от максимальной ЧСС для данного возраста, появление ангинозной боли 7-8 градации по Borg, депрессия сегмента ST-T более чем на 2 мм в смежных отведениях. Критерием досрочного прекращения пробы являлось повышение САД >220 мм рт.ст., ДАД >120 мм рт.ст., появление наджелудочковой тахикардии, регистрация пароксизмов желудочковой тахикардии. Оценка нарушений локальной сократимости, определение локализации и степени поражения

коронарного русла проводились аналогичным с фармакологической стресс-ЭХОКГ образом.

Всем пациентам с положительным результатом стресс-ЭХОКГ проводилась селективная КАГ. Процедуры выполнялись в ангиографической операционной, оснащенной оборудованием компании General Electric. Во время процедур производили мониторинг показателей гемодинамики: ЭКГ, АД, измеряемого неинвазивно, и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом по данным пульс-оксиметрии. В качестве контрастного агента использовали препарат Ультравист 300 (Shering AG) в среднем в объеме 120 мл для выполнения КАГ.

За 1 ч перед началом процедур с целью премедикации вводили внутримышечно сибазон 10 мг, промедол 1 мг и димедрол 10 мг. После достижения доступа к артерии пациенту вводили внутривенно болюсом перед проведением ангиографии 5000 ЕД гепарина. Катетеризацию левых отделов сердца и коронарную ангиографию осуществляли по стандартной методике Judkins из феморального доступа [7]. Для получения оптимального изображения интересующих участков каждая коронарная артерия визуализировалась в двух ортогональных ангиографических проекциях

В проекции, где стеноз выглядел наибольшим, измеряли диаметр коронарной артерии проксимальнее места сужения (диаметр сравнения) и минимальный диаметр просвета артерии в месте стеноза с помощью цифровой калиперной системы GE. Процент сужения рассчитывали по формуле:  $[(\text{диаметр сравнения} - \text{минимальный диаметр}) / \text{диаметр сравнения}] \times 100$ . Значимый стеноз определялся как сужение более 50% диаметра просвета главной эпикардальной артерии или ее первичных ветвей. Учитывалась морфология стеноза, определялся тип стеноза согласно общепринятой классификации [8]. По результатам коронароангиографии пациентам, имеющим стенозирующее поражение коронарного русла, проводилось определение фракционного резерва кровотока аппаратом Volcano с использованием папаверина в качестве вазодилатирующего агента. Критерием функциональной значимости стеноза коронарной артерии принимался порог резерва фракционного кровотока ниже 0,75. На рис. 1 представлен пример гемодинамически значимого поражения коронарной артерии со снижением ФРК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc). Для определения диагностической ценности методов ультразвуковой диагностики и коронароангиографии в определении гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий использовали критерии чувствительности, специфичности и общей точности, выраженные в процентах. Чувствительность вычисляли в виде отношения достоверно положи-

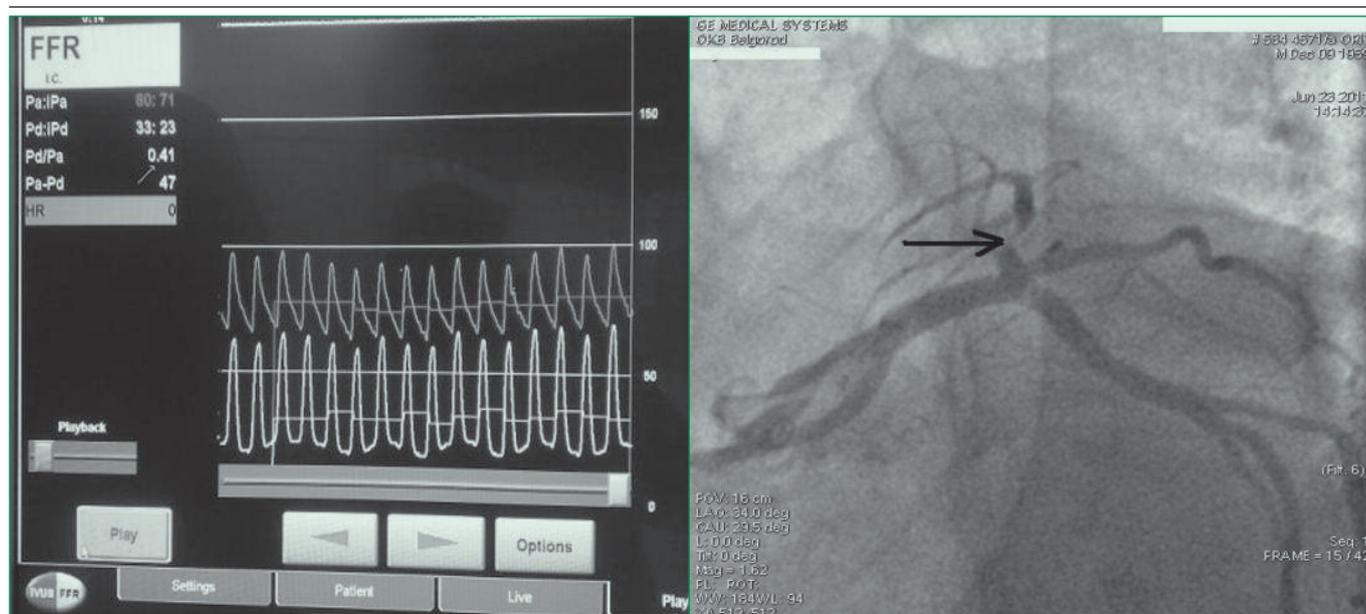


Рисунок 1. Пример гемодинамически значимого поражения коронарной артерии, подтвержденный снижением ФРК. Стрелкой указано гемодинамически значимое стенозирование коронарной артерии, показатель ФРК 0,41 (существенно ниже нормы)

тельных результатов к сумме достоверно положительных и ложноотрицательных результатов. Специфичность определяли как отношение достоверно отрицательных результатов к сумме достоверно отрицательных и ложноположительных результатов.

## Результаты

В исследование включены 36 пациентов [средний возраст 54,5 (38-72) лет], из которых 33 (91%) – мужчины, 3 (9%) – женщины. Стенокардия 2 функционального класса (ФК) выявлена у 42%, 3 ФК – у 58% пациентов.

Всего была проведена оценка 108 магистральных артерий, из них 87 со стенозирующим атеросклерозом. На переднюю межжелудочковую артерию (ПМЖА) пришлось 33 (52%) стенозов, огибающую артерию – 30 (27%), правую коронарную артерию – 21 (19%). Двухсосудистое поражение по данным КАГ зарегистрировано у 21 (58%) пациентов, трехсосудистое – 15 (42%). Все указанные стенозы в коронарных артериях прошли оценку функциональной значимости посредством стресс-ЭХОКГ, определение гемодинамической значимости с помощью детекции фракционного резерва кровотока как референтного метода.

При оценке операционных характеристик стресс-ЭХОКГ с помощью ФРК получились следующие результаты: чувствительность составила 58%, специфичность 95%, прогностическая ценность положительного результата составила 87%. При оценке КАГ (как метода для выявления значимых стенозов посредством визуальной оценки стенозирования коронарного русла) с помощью ФРК, чувствительность состави-

ла 100%, специфичность – 30%, прогностическая ценность положительного результата – 42%.

## Обсуждение

КАГ в настоящее время остается лидирующим общепринятым методом исследования коронарного русла у больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом, однако существует ряд особенностей:

1. Достоверная оценка коронарного стеноза путем визуальной оценки сужения просвета артерии возможна в случае, когда сегмент сосуда проксимальнее и дистальнее поражения абсолютно нормальный и атеросклеротическая бляшка концентрическая и симметричная. Данная картина встречается далеко не часто по причине того, что атеросклеротическое поражение практически всегда протяженное с участком наибольшего стенозирования и наиболее часто встречающийся тип поражения – эксцентрический [9].

2. КАГ представляет информацию только о просвете сосуда и не дает представления о сосудистой стенке [9].

3. КАГ позволяет оценивать только морфологическую составляющую миокардиальной ишемии, в то время как стресс-тест способен индуцировать ишемию посредством совершенно иных механизмов (например, вазоконстрикция) [10].

4. Определение значимости поражения коронарного русла по данным КАГ не позволяет учитывать сопутствующие изменения миокарда (например, гипертрофия), которые оказывают значимое влияние на развитие ишемии [11].

Таким образом, составить представление о значимости поражения коронарного русла исключительно по данным КАГ возможно при отсутствии гипертрофии миокарда, коллатерального кровообращения, ИМ в анамнезе и наличии четкого однососудистого поражения. Учитывая крайне редкое совпадение вышеуказанных условий в одном клиническом случае, возникают сомнения в «золотом стандарте» КАГ при определении значимости поражения коронарного русла и, соответственно, в выборе тактики ведения больного ИБС.

Общепринятое количественное выражение стеноза коронарной артерии в процентах, позволяющее отнести данное поражение к значимому, колеблется по данным различных источников. Так, по данным исследования CASS, процент стенозирования артерии больше 70% говорит о значимости поражения коронарной артерии и необходимости ее реваскуляризации [12]. Veterans Administration (США) и Европейские исследовательские центры принимают гемодинамически значимым стенозирование коронарной артерии свыше 50% [13]. Условно многососудистое поражение можно характеризовать как значимое поражение 2-х и более коронарных артерий. В настоящее время существует несколько альтернативных методик определения значимости поражения коронарного русла. Наиболее широкое распространение и популярность получили внутрисосудистое ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение ФРК. Основными показаниями для проведения внутрисосудистого УЗИ являются уточнение геометрии, протяженности атеросклеротического поражения, а также определение состава атеросклеротической бляшки при помощи спектроскопии или «виртуальной» гистологии. Спектр применения измерения ФРК включает в себя определение функциональной значимости пограничных стенозов с рангом стенозирования 50-70%, определение симптомзависимого сосуда в случае многососудистого поражения, а также определение гемодинамической значимости поражения боковой ветви в бифуркационных стенозах. Широкое изучение ФРК в период с 1990-2010 гг. позволило отнести данный метод к «золотому стандарту» определения гемодинамической значимости поражения коронарного русла [14]. Функциональная значимость стенозирования коронарной артерии является важнейшим фактором риска развития неблагоприятных событий у больных ИБС. По данным нескольких мета-анализов, смертность от сердечно-сосудистых причин и частота развития инфаркта миокарда не превышает 0,5% в год у больных с отрицательным результатом нагрузочного тестирования [15]. Согласно исследованию DEFER, ежегодная частота смерти и ИМ не достигает 1% у больных с документированными, но функционально незначимыми стенозами в коронарных артериях [16]. Тенденция избегать лишнего вмешательства на коро-

нарных артериях, которая позволяет улучшить качество и продолжительность жизни больных ИБС, подтверждена в исследованиях DEFER и FAME [17]. Зачастую принятие решения об объеме операции, основывающееся на ангиографических данных, подразумевает проведение реваскуляризации зачастую гемодинамически незначимых стенозов, а пограничные поражения, являющиеся функционально значимыми, остаются симптомобусловливающими и после хирургической помощи [18]. Сравнение результатов ЧКВ, основанного на проведении оценки функциональной значимости поражения, с результатами реваскуляризации, основанной на ангиографической картине, демонстрирует выраженное превосходство тактики вмешательства исключительно на гемодинамически значимых стенозах [19]. В группе реваскуляризации по ангиографическим показаниям смерть, инфаркт миокарда и повторные реваскуляризации встречались в 18,4% случаев, тогда как в группе реваскуляризации, основанной на функциональной оценке стеноза, данные конечные точки встречались в 13,2% ( $p=0,02$ ) [19]. Данные работы ставят под сомнение стандарт «полной реваскуляризации», основанный на анатомической оценке результатов ангиографии. Возможность совмещения анатомического и функционального способов оценки поражения коронарного русла для выбора объема операции позволяет избежать реваскуляризации клинически незначимых стенозов, тем самым сократить процент рестенозов, оптимизировать лечебный процесс и уменьшить затраты на лечение больных ИБС.

Больные ИБС с многососудистым поражением являются неотъемлемой частью кардиологических стационаров. Реваскуляризация данных больных связана с высокими экономическими затратами на проведение инвазивных вмешательств и последующее медикаментозное лечение. Проведение реваскуляризации больным с многососудистым поражением подразумевает выбор между малоинвазивным ЧКВ и КШ, который обусловлен степенью поражения коронарного русла и возможностью пациента перенести то или иное вмешательство. Согласно последним рекомендациям по проведению коронарной реваскуляризации Европейского общества кардиологов, практически во всех ситуациях с поражением 2-х и более артерий преимущество в выборе хирургической тактики отдается КШ. Данная практика обоснована данными многоцентровых исследований, одними из которых являются MASS II, SYNTAXE, COURAGE. Согласно данным исследованиям, проведение больным с многососудистым поражением КШ заметно выгоднее ЧКВ в свете значительного уменьшения необходимости последующей реваскуляризации (5,9% и 13,5%, соответственно;  $p<0,001$ ). Уменьшение необходимости повторного коронарного вмешательства приводит к значительно-

му снижению экономических затрат на лечение и реабилитацию данных пациентов, а также позволяет значительно улучшить качество жизни. Отбор пациентов для проведения реваскуляризации в данных исследованиях проводился на основании ангиографического заключения о процентном поражении коронарного русла по стандартной методике [20]. Однако в одном из подисследований COURAGE регистрируется значительное улучшение отдаленных исходов при выполнении реваскуляризации бассейнов артерий, демонстрирующих четкие признаки ишемии до операции. Тем самым подчеркивается важность проведения реваскуляризации артериальных бассейнов, опираясь на функциональное и гемодинамическое значение стенозирования коронарной артерии [21]. Определение функциональной значимости каждого отдельно взятого стеноза в случае многососудистого поражения играет важную роль в дальнейшей тактике ведения больного. Довольно часто многососудистое поражение, по данным КАГ, при оценке функциональной значимости стенозов является двух- или однососудистым, тем самым приводит к смене тактики дальнейшего ведения больного и влияет на выбор метода реваскуляризации. Определение ФРК для выявления достоверно гемодинамически значимого поражения при картине многососудистого поражения коронарного русла, по данным КАГ, позволяет выбрать оптимальный метод реваскуляризации, в том числе непосредственно около операционного стола [22]. Какая из двух стратегий (КШ или ЧКВ) ведения больных с многососудистым поражением является оптимальной на сегодняшний день окончательно не выяснено. Причина увеличения рестенозов при проведении ЧКВ по принципу «полной реваскуляризации» без учета гемодинамической значимости стенозов, возможно, кроется в фундаментальной разнице между ЧКВ и АКШ [23]. Отдаленные результаты ЧКВ только гемодинамически значимых стенозов у больных с многососудистым поражением не отличаются от результатов КШ по принципу «полной реваскуляризации» на основании ангиографических показаний. Двухлетнее наблюдение за обеими группами демонстрирует отсутствие отличий в выживаемости, необходимости повторной реваскуляризации и возврате стенокардии [24]. Таким образом, определение функциональной значимости стенозирующего атеросклероза позволяет выбрать оптимальный метод реваскуляризации и сократить процент повторных вмешательств на коронарном русле.

Неинвазивное выявление локализации поражения и количества стенозированных артерий возможно только с помощью нагрузочных тестов с визуализацией миокарда. Использование радионуклидных методик для диагностики гемодинамически значимого поражения коронарного русла связано с большой лучевой

нагрузкой и практически выполнимо в единичных высокоспециализированных центрах. Одним из самых распространенных и доступных является стресс-ЭХОКГ как с физической нагрузкой, так и с фармакологическими препаратами. Чувствительность и специфичность стресс-ЭХОКГ с добутамином в выявлении многососудистого поражения составляет 86% и 84%, соответственно. Операционные характеристики стресс-ЭХОКГ с физической нагрузкой составляют 90% чувствительность и 82% специфичность [25]. Однако, несмотря на широкую распространенность и доступность тестов для оценки функциональной значимости коронарных стенозов, большинство решений о реваскуляризации того или иного сосуда зачастую принимаются на основании данных коронарографии [18]. В США за год нагрузочное тестирование перед проведением ЧКВ выполняется в 44,5% случаев реваскуляризации за год [26]. Прослеживается четкая тенденция к меньшему выполнению нагрузочного тестирования в коммерчески застрахованных популяциях при молодом возрасте лечащего врача в случае наличия у пациента коронарных событий в анамнезе, женского пола пациента [27]. Возможно, низкая частота использования нагрузочных тестов перед проведением реваскуляризации связано с тем, что использование различных нагрузочных тестов как с визуализацией миокарда, так и с контролем ЭКГ зачастую дает противоположные результаты, тем самым ставя клинициста в тупик [27]. Возможность определения ФРК во время КАГ позволяет непосредственно «у операционного стола» оценить функциональную значимость поражения коронарного русла и принять решение о реваскуляризации.

ФРК можно определить как максимальный кровоток в питающей миокард стенозированной артерии, по сравнению с теоретически нормальным кровотоком. Расчет ФРК производится довольно просто, путем соотношения среднего давления в артерии дистальнее стеноза к давлению в аорте во время максимальной дилатации. Нормальный индекс равен 1. При снижении индекса менее 0,75 можно говорить о гемодинамически значимом поражении коронарной артерии и необходимости коронарного вмешательства. На ранних этапах использования ФРК были попытки оценить операционные характеристики данного метода по отношению к различным неинвазивным нагрузочным тестам. При использовании совокупности стресс-ЭХОКГ, сцинтиграфии с талием и нагрузочного теста с контролем ЭКГ как «золотого стандарта» чувствительность и специфичность ФРК были получены 88 и 100, соответственно. Положительная и отрицательная прогностическая ценность была получена 100 и 88, соответственно, а точность 93 [28]. Степень корреляции между стресс-эхокардиографией с добутамином и ФРК составляет порядка kappa 0,51 [28]. Анализ диастоличе-

ской функции при проведении стресс-ЭХОКГ позволяет выявить ишемические нарушения на раннем уровне, тем самым значительно повышая диагностическую ценность метода. Валидизируя ФРК посредством фармакологической стресс-ЭХОКГ с оценкой диастолической функции, чувствительность и специфичность составила 97% и 92%, соответственно [29].

В настоящее время метод ФРК используется как референтный метод оценки значимости поражения коронарного русла [14]. Определение чувствительности, специфичности и точности, широко распространенных методик для определения функциональной значимости поражения коронарного русла относительно нового референтного метода позволяет провести переоценку значимости данных методик в диагностике и определении прогноза у больных ИБС. При сравнении результатов стресс-ЭХОКГ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с инвазивным измерением ФРК у больных со стенозирующим поражением коронарного русла до 70% получены данные чувствительности 67% и 69%, а специфичности до 77% и 87%, соответственно, для каждой из визуализирующих методик [30]. Авторы исследования отмечают низкие операционные характеристики данных визуализирующих методик при локализации стеноза в дистальной трети пораженной артерии [30]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность нагрузочных тестов с визуализацией миокарда (стресс-ЭХОКГ, сцинтиграфия, однофотонная позиционно-эмиссионная томография), выявление ишемии у пациентов с однососудистым поражением пограничного уровня, а также у пациентов с развитой коллатеральной сетью остается нерешенной проблемой. Использование референтной оценки методом ФРК, функциональной значимости поражения коронарной артерии с пограничным уровнем стенозирования позволяет правильно выбрать тактику ведения больного и избежать лишнего хирургического вмешательства на коронарных артериях.

Оценка функциональной значимости стенозов у больных с многососудистым поражением влияет как на тактику ведения, так и на выбор метода возможной реваскуляризации. Широко применяемая трактовка стенозирующего атеросклероза коронарного русла посредством оценки результатов ангиографии не учитывает наиболее значимую характеристику стеноза — его функциональную значимость. Определение ФРК позволяет выявить истинное значение стенозирующего атеросклероза для гемодинамики каждой отдельно взятой артерии, тем самым определяя истинное количество артерий с гемодинамически значимыми стенозами. Валидизация возможностей стресс-эхокардиографии в выявлении функционально значимых стенозов

коронарного русла у больных с многососудистым поражением посредством ФРК позволяет оптимизировать лечебно-диагностический процесс.

Полученные в ходе статистической обработки результаты несколько не совпадают с привычными для нас операционными характеристиками стресс-эхокардиографии, согласно которым чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой составляет порядка 82,7% и 84%, соответственно [31]. Низкая специфичность КАГ в выявлении истинно значимых стенозов коронарного русла обусловлена большим количеством ложноположительных результатов, практически равных по количеству истинноположительным. Традиционное восприятие коронароангиографии как золотого стандарта несколько меняется в связи появлением возможности достоверной оценки функциональной значимости коронарного русла. Определение значимости поражения коронарного русла исходя из процентного выражения сужения артерии приводит к увеличению ложноположительных результатов, тем самым увеличивая количество артерий, требующих проведения реваскуляризации. Привычное определение значимого стеноза коронарной артерии как сужения просвета более чем на 50% ввиду низкой специфичности 30% не может судить о необходимости реваскуляризации данного поражения. Недооценка нагрузочных тестов с визуализацией миокарда, обладающих высокой специфичностью в выявлении гемодинамически значимых стенозов, может приводить к чрезмерному увеличению объема оперативного вмешательства, тем самым увеличивая риск неблагоприятного исхода. Больные с многососудистым поражением посредством оценки функциональной значимости стенозирования коронарного русла могут избежать лишнего оперативного вмешательства на гемодинамически и, следовательно, клинически незначимых стенозах. Уменьшение объема реваскуляризации в свою очередь способствует снижению риска развития рестенозов и способствует фармакоэкономической оптимизации лечения больных с ИБС.

## Заключение

Использование стресс-ЭХОКГ на этапе неинвазивного обследования пациентов позволяет повысить точность определения необходимости и объема проведения реваскуляризации. Возможность использования стресс-ЭХОКГ на стационарном и амбулаторном этапах позволяет выявить пациентов высокого риска, а также оптимизировать лечебно-диагностический процесс и решение вопроса о проведении коронароангиографии.

## Литература

- National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2:1-36. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2:1-36).
- Short-term economic indicators of the Russian Federation. *Statistical Compendium*. Moscow: Goskomstat of Russia, 2008. Available at: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2009/Ind/ind10.rar](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2009/Ind/ind10.rar). Date of access: 12/11/2011. Russian (Краткосрочные экономические показатели Российской Федерации. Статистический сборник. Москва: Госкомстат России; 2008. Доступно на: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2009/Ind/ind10.rar](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2009/Ind/ind10.rar). Дата доступа: 11.12.2011).
- Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th ed. Malvern, Pennsylvania: Lea & Febiger; 1994.
- Wu C.C., Ho Y.L., Chen W.J. et al. Dobutamine stress echocardiography for detecting coronary artery disease. *Cardiology* 1996;87:244-249.
- 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;11:1712-20.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
- Judkins M.P. Selective coronary arteriography. I: A percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 1967; 89:815-834.
- Ryan T.J., Bauman W.B., Kennedy J.W. et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the AHA/ACC Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *Circulation* 1993; 88: 2987-92.
- Marcus M.L., ed. *The coronary circulation in health and disease*. New York: McGraw Hill; 1983.
- Bortone A., Hess O., Eberli F. et al. Abnormal coronary vasomotion during exercise in patients with normal coronary arteries and reduced coronary flow reserve. *Circulation* 1989; 79: 516-527.
- Scheler S., Motz W., Strauer B.E. Transient myocardial ischemia in hypertensives: missing link with left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1992 13 (Suppl D):62-65.
- Alderman E.L., Corley S.D., Fisher L.D. et al. CASS Participating Investigators and Staff Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141-54.
- Williams D.O., Baim D.S., Bates E. et al. Coronary anatomic and procedural characteristics of patients randomized to coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol* 1995;75:27C-33C.
- Bech G.J., DeBruyne B., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103: 2928-34.
- Shaw L.J., Iskandrian A.E. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004; 11(2):171-85.
- Pijls N.H., Van Schaardenburgh P., Manoharan G. et al. Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-11.
- Pijls N.H., Van Schaardenburgh P., Manoharan G. et al. Percutaneous coronary intervention of functionally non significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-11.
- Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-224.
- Wijns W., De Bruyne B., Vanhoenacker P.K. What does the clinical cardiologist need from noninvasive cardiac imaging: is it time to adjust practices to meet evolving demands? *J Nucl Cardiol* 2007;14:366-370.
- Tonino A.L., De Bruyne B., Pijls N.H.J. et al. for the FAME Study Investigators. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-224.
- Williams D.O., Baim D.S., Bates E. et al. Coronary anatomic and procedural characteristics of patients randomized to coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol* 1995;75:27C-33C.
- Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J. et al. COURAGE investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117(10):1283-91.
- Koo B.K., Kang, Youn T.J. et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:633-7.
- Wijns W., Kolh P. Appropriate myocardial revascularization: a joint viewpoint from an interventional cardiologist and a cardiac surgeon. *Eur Heart J* 2009; 30 (18): 2182-85.
- Botman K.J., Pijls N.H., Bech J.W. et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(2):184-91.
- Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary. *Eur Heart J* 2009; 30, 278-289.
- Lin G.A., Dudley R.A., Lucas F.L. et al. Frequency of Stress Testing to Document Ischemia Prior to Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2008;300(15):1765-73.
- Pijls N.H.J., DeBruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334(26):1703-8.
- Jiménez-Navarro M., Alonso-Briaies J.H., Hernández Garcha M.J., et al. Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. *J Interv Cardiol* 2001;14(5):499-504.
- Motoyoshi M. Systolic stress versus diastolic stress echocardiography for functional imaging and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2010;55 (10A): A96.E905 (abstract).
- Rieber J., Jung P., Erhard I. et al. Comparison of pressure measurement, dobutamine contrast stress echocardiography and SPECT for the evaluation of intermediate coronary stenoses. The COMPRESS trial. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004;6(3-4):142-7.

Поступила 08.11.2011

Принята в печать 29.11.2011

# ВЛИЯНИЕ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Г. Трегубов<sup>1\*</sup>, С.Г. Канорский<sup>2</sup>, В.М. Покровский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

**Влияние метопролола сукцината на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса.**

**Результаты несравнительного исследования**

В.Г. Трегубов<sup>1\*</sup>, С. Г. Канорский<sup>2</sup>, В.М. Покровский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

**Цель.** Оценить влияние метопролола сукцината на регуляторно-адаптивный статус (РАС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса (ФК) и артериальной гипертензией (АГ) I-II стадий.

**Материал и методы.** В исследование включен 51 пациент с ХСН I ФК на фоне АГ I-II стадии (30 мужчин и 21 женщина, возраст  $52,6 \pm 1,4$  лет). Исходно и через 6 мес терапии метопролола сукцинатом замедленного высвобождения (средняя суточная доза  $78,1 \pm 5,7$  мг) выполняли пробу сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления, тредмилотметрию с оценкой максимального потребления кислорода при нагрузке, эхокардиографию, определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) плазмы крови.

**Результаты.** Терапия метопролола сукцинатом существенно не повлияла на РАС (отсутствовала однонаправленная динамика основных показателей пробы СДС: достоверно уменьшились диапазон синхронизации с  $8,8 \pm 0,4$  до  $7,2 \pm 0,6$  кардиореспираторных циклов в мин (на 18%;  $p < 0,05$ ) и длительность развития СДС на минимальной границе с  $18,8 \pm 2,2$  до  $14,3 \pm 1,2$  кардиоциклов (на 24%;  $p < 0,05$ ); индекс РАС значительно не изменялся), структурное состояние миокарда, толерантность к физическим нагрузкам и нейро-гуморальную активность, только умеренно улучшала диастолическую функцию левого желудочка.

**Заключение.** Метопролола сукцинат не оказывает значимого влияния на РАС пациентов с ХСН I ФК и АГ I-II стадий.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, метопролола сукцинат, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

**РФК 2011;7(6):752-756**

**Influence of metoprolol succinate on regulatory and adaptive status of patients with chronic heart failure functional class I. Results of not comparative study**

V.G. Tregubov<sup>1\*</sup>, S.G. Kanorskiy<sup>2</sup>, V.M. Pokrovskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital № 2. Krasnykh partisan ul. 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063, Russia

**Aim.** To estimate metoprolol succinate effect on regulatory and adaptive status (RAS) of patients with chronic heart failure (CHF) functional class (FC) I and arterial hypertension (HT) I-II stages.

**Material and methods.** 51 patients with CHF FC I and HT I-II stage, (30 men and 21 women aged  $52.6 \pm 1.4$  years). Cardio-respiratory synchronism (CRS) test, 6-minute walking test, treadmill burden test with registration of maximal oxygen consumption, 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography and determination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) blood level were performed initially and after 6 months of therapy with metoprolol succinate (dose  $78.1 \pm 5.7$  mg/day) in sustained-release presentation.

**Results.** Metoprolol succinate therapy had no significant effect on RAS (there was no unidirectional dynamics of the basic CRS test parameters: a range of synchronization decreased significantly from  $8.8 \pm 0.4$  to  $7.2 \pm 0.6$  cardio-respiratory cycles per minute (in 18%;  $p < 0.05$ ), and duration of CRS development on the minimal boundary from  $18.8 \pm 2.2$  to  $14.3 \pm 1.2$  cardio-cycles (in 24%;  $p < 0.05$ ); RAS index considerably did not change), myocardium structure, exercise tolerance and neuro-humoral activity. Metoprolol therapy only moderately improved left ventricle diastolic function.

**Conclusion.** Metoprolol succinate therapy has no significant effect on RAS of patients with CHF FC I and HT I-II stages.

**Key words:** chronic heart failure, metoprolol succinate, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):752-756**

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — частый и тяжелый синдром в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Фремингемское исследование показало, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда. В исследовании HUYET лечение артериаль-

ной гипертензии (АГ) у лиц старше 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта на 30% и общей смертности на 21%, но особенно эффективно удавалось предупредить развитие ХСН — она встречалась на 64% реже [1].

Скорость формирования и прогрессирования ХСН, её тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [2]. В то же время, недостаточная эффективность лечения может быть следствием недооценки не только клинко-морфологических признаков заболевания, но и особенностей функционального состояния организма — резерва его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [3].

Сведения об авторах:

**Трегубов Виталий Германович** — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения ГБ №2 Краснодара

**Канорский Сергей Григорьевич** — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии КГМУ

**Покровский Владимир Михайлович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии КГМУ

Зная о том, что у больных с АГ без ишемической болезни сердца (ИБС) и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе улучшение прогноза зависит от снижения АД самого по себе [4], медикаментозная терапия ХСН нуждается в достаточно чувствительных и специфичных методах контроля эффективности, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг — следствие многоуровневой реакции вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечную и дыхательную. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [5].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) — ведущий класс препаратов, используемых в лечении ХСН. Бесспорным основанием для их применения является блокада симпатoadреналовой системы, выраженность гиперактивации которой определяет прогноз заболевания [6]. Более 30 плацебо-контролируемых исследований, включавших свыше 20 000 пациентов, показали способность БАБ снижать смертность больных с декомпенсацией ХСН, но, как правило, лишь при добавлении к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента [7]. Однако данных об улучшении прогноза больных с ХСН и нормальной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не получено [8]. Известно, что около 20% пациентов с ХСН не могут использовать в лечении БАБ из-за ухудшения их клинического состояния [9]. Кроме того, применение БАБ может ограничиваться вследствие их негативного влияния на бронхиальную проходимость, тонус периферических артерий, эректильную функцию и др.

Положительное действие БАБ на различные параметры структуры и функции системы кровообращения достаточно полно отражено в таких крупных клинических исследованиях, как MDS, CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, COMET, SENIORS, CIBIS-III. Между тем, сведения об их влиянии на регуляторно-адаптивные возможности больных с ХСН или отсутствуют, или мало численны.

Цель исследования — оценка влияния терапии метопролола сукцинатом на РАС пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) и АГ I-II стадий.

## Материал и методы

В несравнительном исследовании участвовал 51 пациент, отвечающий критериям включения.

Критерии включения: пациенты с ХСН I ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на основании оценки клинических симптомов и дистанции 6-мин ходьбы (426-550 м) на фоне АГ I-II стадий.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость; острые церебральные и коронарные события в предшествующие 12 мес, стенокардия напряжения; фибрилляция и трепетание предсердий, синоатриальная и/или атриовентрикулярная блокады; кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе; дыхательная, почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования; аутоиммунные заболевания в фазе обострения; декомпенсированные эндокринные расстройства.

На проведение исследования получено разрешение регионального Этического комитета. От пациентов, участвовавших в исследовании, получено письменное информированное согласие.

Исходно и через 6 мес выполнялось комплексное обследование, включавшее:

- тест с 6-мин ходьбой по стандартному протоколу для оценки ФК ХСН;
- тредмилometriю с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия) по протоколу Bruce, включавшую 4 ступени нагрузок по 3 мин каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода ( $VO_2max$ ) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;
- эхокардиографию на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике для определения структурного и функционального состояния миокарда;
- суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД и контроля эффективности терапии;
- тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) плазмы крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;
- пробу СДС для оценки состояния РАС организма [10], заключающуюся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. В ходе пробы анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС, интегрирующий два наиболее информативных па-

раметра СДС (индекс  $PAC = DC/DP$  на минимальной границе  $\times 100$ , где ДС – диапазон синхронизации, ДР – длительность развития СДС): индекс  $PAC > 100$ , регуляторно-адаптивные возможности высокие, 95-50 – хорошие, 49-25 – удовлетворительные, 24-10 – низкие,  $< 9$  – неудовлетворительные [11].

Пациенты не имели предшествующей постоянной антигипертензивной терапии. Всем пациентам назначался метопролола сукцинат замедленного высвобождения (Беталок ЗОК, AstraZeneca, Швеция).

Анализировались данные больных, полностью выполнивших протокол исследования. Полученные результаты проверены с помощью теста Колмогорова-Смирнова и статистически обработаны при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН I ФК

Показатель	Значение (n=51)
Возраст, лет	52,6±1,4
Мужчины/женщины, n	27/24
Анамнез АГ, лет	5,2±0,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	154,1±5,2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	99,0±4,3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,5±0,4
Сопутствующие заболевания: – сахарный диабет 2 типа (не требующий медикаментозной коррекции), n	2
Суточная доза метопролола, мг	78,1±5,7
Данные представлены в виде $M \pm m$	

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии метопролола сукцинатом значительно уменьшились систолическое АД (САД) днём (на 18,3%) и ночью (на 20,4%), диастолическое АД (ДАД) днём (на 11,1%) и ночью (на 16,1%), индекс времени (ИВ) САД днём (на 51,1%) и ночью (55,7%), ИВ ДАД днём (на 58,2%) и ночью (на 40,6%) (табл. 2).

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная ЧСС (на 17,9%), минимальная граница диапазона (на 13%), максимальная граница диапазона (на 10,9%), диапазон синхронизации (на 18%), длительность развития СДС на минимальной (на 24%) и максимальной (на 27,9%) границах; существенно не изменялся индекс PAC (табл. 3). Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики PAC пациентов.

По данным эхокардиографии, на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E ( $V_E$ ) (на 7,8%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (E/A) (на 13,9%); уменьшались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A ( $V_A$ ) (на 7,3%), время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 6,7%); существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП), время замедления трансмитрального диастолического потока E ( $DT_E$ ) (табл. 4). Указанные изменения отражают умеренное улучшение функциональных свойств сердца пациентов.

В соответствии с данными тредмилотрии на фоне терапии метопролола сукцинатом двойное произведение и максимальная нагрузка достоверно не изменялись (табл. 5). Следовательно, толерантность больных к нагрузкам существенно не повышалась.

В результате терапии метопролола сукцинатом достоверной динамики содержания NT-proBNP плазмы крови и  $VO_2 \max$  при нагрузке не регистрировалось (табл. 6), что отражает отсутствие значимого снижения нейро-гуморальной активности и выраженности ХСН.

Таблица 2. Динамика параметров СМАД у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)		Через 6 мес (n=51)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	152,2±7,1	139,9±5,8	124,4±4,8**	111,3±5,1*
ДАД, мм рт. ст.	95,7±4,2	86,6±4,8	85,1±5,2*	72,7±4,6*
ИВ САД, %	49,9±3,3	54,8±5,6	24,4±1,6**	24,3±1,8*
ИВ ДАД, %	56,2±2,9	46,3±7,1	24,7±2,2*	27,5±2,0*
* – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями. Данные представлены в виде $M \pm m$				

Таблица 3. Динамика параметров СДС у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
Исходная ЧСС, в 1 мин	78,5±2,3	68,3±1,9**
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	77,0±2,1	69,4±2,0**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в мин	84,8±2,3	75,6±2,2**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в мин	8,8±0,4	7,2±0,6*
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	18,8±2,2	14,3±1,2*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	25,4±2,1	18,3±1,8**
Индекс РАС	65,0±6,1	68,8±6,0

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01 при сравнении с исходными значениями. Данные представлены в виде M±m

Переносимость терапии метопролола сукцинатом была удовлетворительной. У 3 мужчин (5,9%) в ходе лечения метопролола сукцинатом отмечалось ухудшение половой функции, что не привело к отказу от терапии.

## Обсуждение

Известно, что при проведении пробы СДС расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС свидетельствуют об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [12]. Результаты нашего исследования показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом в течение 6 мес у пациентов с ХСН I ФК и АГ I-II стадии уменьшение диапазона синхронизации сопровождалось уменьшением длительности его развития на минимальной и максимальной границах, недостоверным увеличением индекса РАС и, следовательно, отсутствием значимой динамики РАС. Указанные изменения соответствовали умеренному регрессу диастолической дисфункции ЛЖ и снижению нейро-гуморальной активности при отсутствии улучшения структурно-геометрических показателей миокарда и повышения толерантности к физической нагрузке. Данный результат получен впервые, ранее изучение влияния БАБ на РАС пациентов с ХСН не проводилось.

Между тем, доказано, что БАБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гиберинирующих кардиомио-

Таблица 4. Параметры эхокардиографии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
КДР, мм	48,7±0,6	48,4±0,7
ЗС ЛЖ, мм	10,0±0,2	9,6±0,2
МЖП, мм	11,2±0,2	10,7±0,2
ФВ ЛЖ, %	63,4±1,2	63,4±0,8
ЛП, мм	39,1±0,5	38,7±0,7
V <sub>E</sub> , см/с	55,8±1,3	60,5±1,7*
V <sub>A</sub> , см/с	70,3±1,8	66,8±1,5*
E/A	0,80±0,02	0,93±0,03**
DT <sub>E</sub> , мс	166,2±8,0	171,0±3,3
IVRT, мс	93,5±2,6	86,1±2,1*

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01 при сравнении с исходными значениями. Данные представлены в виде M±m

Таблица 5. Параметры тредмилотрии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
Двойное произведение	292,1±10,7	282,3±9,8
Максимальная нагрузка (METs)	10,0±0,3	10,2±0,5

Данные представлены в виде M±m

Таблица 6. Показатели уровня NT-proBNP плазмы крови и VO<sub>2</sub>max при нагрузке у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии

Параметры	Исходно (n=51)	Через 6 мес (n=51)
NT-proBNP, пг/мл	243,5±15,6	225,3±14,9
VO <sub>2</sub> max, мл × кг <sup>-1</sup> × мин <sup>-1</sup>	19,8±0,7	21,3±0,6

Данные представлены в виде M±m

цитов, повышают плотность и афинность бета-адренорецепторов, снижают гипертрофию и степень ишемии миокарда, выраженность желудочковых эктопий, оказывают антифибрилляторное действие, что проявляется замедлением прогрессирования ХСН и снижением риска внезапной смерти [13, 14]. Кроме того, при длительном лечении БАБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и систему цитокинов [15, 16].

Кроме того, эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT-HF, в котором общая смертность снижалась на 34% [17]. Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ была продемонстрирована в исследовании MAPHY, где показаны снижение общей смертности,

смертности от ИБС и инсульта, уменьшение риска внезапной смерти [18]. В исследованиях APSIS и IMAGE доказана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [19,20]. Достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом отражены в исследованиях MIAMI и COMMIT/CCS-2 [21,22].

Известно, что метопролол обладает высокой липофильностью. Предполагается, что именно липофильные БАБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и тем самым поддерживают высокий парасимпатический тонус в головном мозге. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного селективной блокадой бета<sub>1</sub>-адренорецепторов, а также сохранение достаточного вагального тонуса в центральной нервной системе и на периферии объясняет нейромодулирующее и органопротективное действие метопролола [23]. Однако не исключено, что в ситуациях с клинически маловыраженной ХСН, когда проявления гиперсимпатикотонии незначительны, БАБ могут вызывать лишь однонаправленные вегетативные эффекты. При этом адекватный контроль АД и положительное влияние на органы-мишени могут не всегда сопровождаться улучшением РАС.

## Литература

- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 (18); 358: 1887-1898.
- Tsutamoto T., Sakai H., Nishiyama K., et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2007; 71 (12): 1873-1878.
- Agadzhanyan N.A., Bykov A.T., Trukhanov A.I. Modern technologies of regenerative medicine. Moscow: Meditsina; 2004. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина; 2004).
- Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 34. London: National Clinical Guideline Centre; 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf>. Date of access: 16.12.2011.
- Pokrovskiy V.M. Formation of heart rate in humans and animals. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2007. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга; 2007).
- Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311 (13): 819-823.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM). *Eur Heart J* 2008; 10 (10): 933-989.
- Hernandez A.F., Hammill B.G., O'Connor C.M. et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in hospitalized Patients with heart failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (2): 184-192.
- Bristow M.R.  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101 (5): 558-569.
- Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. The system for determining the cardiorespiratory synchronization in humans. Patent №86860. Russia, 2009. Russian (Покровский В.М., Пonomarev В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Патент № 86860. Россия, 2009).
- Pokrovskiy V.M. Cardio-respiratory synchronism in the evaluation of regulatory and adaptive capacity of the organism. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2010. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга; 2010).
- Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. cardiorespiratory synchronism: revealing in human dependence on the properties of the nervous system and the functional states of the organism. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* 2003; (3): 68-77. Russian (Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость

К ограничениям нашей работы следует отнести открытый способ назначения метопролола сукцината и небольшое количество включенных в нее пациентов.

Ограничения исследования. Следует отметить, что несравнительный характер исследования ограничивает применение его результатов. Кроме того, существенное влияние на результаты могли оказать такие факторы, как отсутствие «золотого» стандарта оценки состояния РАС, открытое назначение метопролола и незначительное число включенных пациентов.

## Заключение

Поскольку регуляторно-адаптивные возможности опосредуются взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), можно предположить, что в нашем исследовании отсутствие позитивного влияния метопролола сукцината на РАС сопряжено не только со слабым регрессом сердечного ремоделирования, но и с отсутствием оптимального воздействия на развивающийся при ХСН вегетативный дисбаланс. Таким образом, в нашей работе было показано, что метопролола сукцинат не оказывает значимого влияния на РАС пациентов с ХСН I ФК и AG I-II стадий.

от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиологических наук* 2003; (3): 68-77).

- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1349-1355.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia. New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349 (9049): 375-380.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006).
- Belenkov Yu.N., Skvortsov A.A., Mareev V.Iu. Clinical, hemodynamic and neurohumoral effects of long-term therapy of patients with severe chronic heart failure with beta-adrenoblocker bisoprolol. *Kardiologiya* 2003; 43(10): 10-21. Russian (Беленков Ю.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2003; 43 (10): 11-22).
- Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000; 283 (10): 1295-1302.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579-588.
- Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis study in Stockholm. Cardiologia* 1995; 40 (12): 301.
- Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (2): 311-316.
- Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1622-1632.
- The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6 (3): 199-226.
- Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80 (9): 35-39.

Поступила 31.10. 2010

Принята в печать 15.12.2011



XIII Всероссийский научно-образовательный форум

# Кардиология 2012

28 февраля – 01 марта

Москва

Гостиница «Рэдиссон Славянская»



## Организаторы:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

 **МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66  
e-mail: expo@mediexpo.ru

[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)  
[www.cardiology-congress.ru](http://www.cardiology-congress.ru)

ИННОВАЦИЯ

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

**Прадакса® 150 мг**  
**два раза в день**

Единственный пероральный  
антикоагулянт,  
доказавший преимущество  
над варфарином  
в профилактике инсульта\*

**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат  
Высокоэффективная профилактика инсульта

 **Boehringer  
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3  
Тел. +7 (495) 411 7801; факс +7 (495) 411 7802  
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:  
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр.1

\* Stuart J. Connolly M.D. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.  
N. Engl. J. Med. sept. 17, 2009, vol. 361 N12, p. 1139-51

## ПРИМЕНЕНИЕ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КАК СДЕЛАТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ

И.С. Явелов\*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

**Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным**

И.С. Явелов\*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассмотрено применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий. С учетом результатов крупного рандомизированного клинического исследования представлены данные по эффективности и безопасности различных доз дабигатрана, а также его сравнение с варфарином и фармакоэкономические аспекты. Даны рекомендации по выбору дозы дабигатрана, чтобы сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, дабигатран, рандомизированные клинические исследования.

**РФК 2011;7(6):757-764**

**Dabigatran etexilate for prevention of cardioembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation: how to do the intervention more effective and safer**

I.S. Yavelov\*

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova str. 1, Moscow, 117997 Russia

Application of dabigatran etexilate for prevention of cardioembolic complications in nonvalvular atrial fibrillation is considered. Results of randomized clinical trials on efficacy and safety of dabigatran in various doses are discussed. Besides, a comparison of dabigatran and warfarin therapies is presented taking into account pharmaco-economic data. Recommendations on dabigatran dosing are considered to do intervention more effective and safer.

**Key words:** atrial fibrillation, dabigatran, randomized clinical trials.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):757-764**

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

Среди осложнений неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) важнейшую роль играют эмболии сосудов большого круга кровообращения тромбами, которые обычно образуются в левом предсердии [1,2]. Поскольку ведущую роль в формировании тромба здесь играют процессы свертывания крови с образованием фибрина, наиболее действенный способ предупреждения кардиоэмболических осложнений при ФП – поддержание терапевтического уровня антикоагуляции, что наряду с предотвращением ишемического (кардиоэмболического) инсульта способствует снижению общей смертности [3,4]. Нет сомнений, что антикоагулянты в данной клинической ситуации превосходят по эффективности антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловую кислоту и ее сочетание с клопидогрелом) [3-6]. При этом, поскольку речь идет о неопределенно долгом (пожизненном) использовании лекарственных средств, важнейшую роль приобретает возможность приема препаратов внутрь.

До недавнего времени единственными антикоагулянтами для приема внутрь с хорошо доказанной кли-

нической эффективностью при неклапанной ФП были антагонисты витамина К. Вместе с тем, у препаратов этой группы имеется много особенностей, сильно затрудняющих их надлежащее применение на практике. Так, зависимость эффекта от многих обстоятельств (пол, возраст, раса, характер питания, сопутствующее лечение, наличие некоторых заболеваний, а также отдельные генетические особенности) диктует необходимость индивидуального подбора дозы с использованием одного из лабораторных показателей – Международного нормализованного отношения (МНО) [7]. Известно, что эффективность и безопасность антагонистов витамина К зависит от стойкости поддержания МНО в границах терапевтического диапазона, что требует регулярного контроля величины этого индикатора (согласно современным подходам – не реже 1 раза в 4 нед) и, если необходимо, коррекции дозы препарата [7-10]. Все это наряду с опасениями спровоцировать крупное (прежде всего внутричерепное) кровотечение лежит в основе сравнительно редкого использования антагонистов витамина К на практике даже там, где это представляется абсолютно необходимым. Так, в эпидемиологическом исследовании ATRIA, выполненном в США, среди амбулаторных больных с дополнительными факторами риска инсульта, не имевших противопоказаний, в пер-

Сведения об авторе:

**Явелов Игорь Семенович** – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ

вые 3 мес после выявления неклапанной ФП варфарин был назначен только в 59% случаев [11]. Похожий результат был получен и при анализе назначений при выписке из стационара [12]. По данным Европейского регистра, включавшего 5 333 больных, антагонисты витамина К использовались у 67% из тех, кому они были показаны [13]. Кроме того, факт использования антагонистов витамина К не свидетельствует об адекватно проводимой антикоагулянтной терапии. Согласно современным представлениям для реализации положительного эффекта препаратов этой группы при неклапанной ФП время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона должно составлять не менее 60% [1]. Однако в реальности значения этого показателя зачастую оказываются существенно более низкими как в рамках специально спланированных клинических испытаний, так и (особенно) в повседневной клинической практике [14-17].

Указанные трудности стали стимулом к широкомасштабному поиску пероральных антикоагулянтов, более удобных для повседневного использования, которые хотя бы не уступали по клиническому эффекту антагонистам витамина К. Первым из таких препаратов, одобренных для широкого применения больным с ФП, стал дабигатрана этексилат (далее — дабигатран). Основанием для его появления в руках практикующих врачей явились результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования RE-LY, в котором участвовали 18 133 человека [14]. Одна из особенностей этого клинического испытания заключается в одновременном изучении эффективности и безопасности сразу двух доз дабигатрана — 110 и 150 мг 2 раза/сут. В данном сообщении будет рассмотрен один из немаловажных аспектов использования дабигатрана на практике — какую из двух изученных доз стоит предпочесть, чтобы в каждом конкретном случае обеспечить наилучшее соотношение ожидаемой пользы (эффективности) и возможного риска (безопасности) проводимого лечения.

### К кому относятся и не относятся результаты исследования RE-LY

Основанием для включения в исследование RE-LY являлось наличие ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) у лиц в возрасте  $\geq 18$  лет в сочетании как минимум с одним фактором риска сосудистых осложнений (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ниже 40%, симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса по NYHA в ближайшие 6 месяцев, возраст  $\geq 75$  лет или 65-74 года в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или коронарной болезнью сердца). Соответственно, его результаты относятся к обширно-

му контингенту больных с ФП, имеющих повышенный риск кардиоэмболических осложнений.

В данное клиническое испытание не включались следующие категории больных:

- с протезами клапанов сердца;
- с гемодинамически значимой патологией клапанов сердца;
- с тяжелым инсультом в предшествующие 6 мес;
- с любым инсультом в предшествующие 2 нед;
- с повышенным риском кровотечений, в том числе:
  - с неконтролируемым АД;
  - с обострением язвенной болезни в ближайший мес;
  - с язвенным кровотечением в ближайший год;
  - с внутримозговым, глазным, спинальным, забрюшинным или неспровоцированным травмой внутрисуставным кровотечением в анамнезе;
  - в ближайший мес после крупной операции;
  - с геморрагическим диатезом;
- с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин;
- при планируемом хирургическом лечении ФП;
- с активным инфекционным эндокардитом;
- с активным заболеванием печени;
- с выраженной анемией (гемоглобин менее 100 г/л) или тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л).

Соответственно, об эффектах дабигатрана (и, соответственно, целесообразности его использования) у данных категорий больных, большинство из которых характеризуются повышенным риском кровотечений, известно мало. Поэтому до появления новых фактов некоторые из указанных выше заболеваний и обстоятельств вошли в список противопоказаний.

Сопоставление двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза/сут) осуществлялось двойным слепым методом, в то время как данные об использовании дабигатрана или варфарина были открыты для исследователя. Вместе с тем накопление фактов и анализ результатов этого клинического испытания осуществлялись людьми, не осведомленными о том, к какой из трех групп сравнения относится конкретный больной. Медиана длительности изучения составляла 2 года.

### Эффективность и безопасность дозы дабигатрана 110 мг 2 раза/сут

Основные результаты сопоставления варфарина и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут представлены в табл. 1. В целом, при сопоставимой эффективности (отсутствии значимых различий по частоте суммы случаев инсульта или артериальных тромбоэмболий) доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут оказалась безопаснее (ее использование было сопряжено с меньшей частотой возникновения крупных кровотечений, включая угрожающие жизни и внутримозговые). При использова-

Таблица 1. Основные результаты исследования RE-LY [по 14]

Исход	Варфарин с целевым МНО 2-3	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	p (в сравнении с варфарином)
<b>Эффективность</b>				
Инсульт или системная (артериальная) тромбоэмболия, % <sup>a</sup>	1,69	1,53	1,11 (ОР -34%)	<0,001†
Инсульт, %	1,57	1,44	1,01 (ОР -36%)	<0,001†
– геморрагический	0,38	0,12 (ОР -69%)	0,10 (ОР -74%)	<0,001*†
– ишемический, или неклассифицированный	1,20	1,34	0,92 (ОР -24%)	0,03†
– не инвалидизирующий	0,58	0,50	0,37 (ОР -38%)	0,01†
– инвалидизирующий или смертельный	1,0	0,94	0,66 (ОР -34%)	0,005†
Инфаркт миокарда				
– в первоначальной публикации	0,53	0,72	0,74	0,07*; 0,048†
– после дополнительного анализа [19]	0,64	0,82	0,81	
Сосудистая смерть, %	2,69	2,43	2,28 (ОР -15%)	0,04†
Общая смертность, %	4,13	3,75	3,64 (ОР -12%)	0,051†
<b>Безопасность</b>				
Крупное кровотечение, % <sup>a</sup>	3,36	2,71 (ОР -20%)	3,11	0,003*
– внутричерепное	0,74	0,23 (ОР -69%)	0,30 (ОР -60%)	<0,001*†
– угрожающее жизни	1,80	1,22 (ОР -32%)	1,45 (ОР -19%)	<0,05*†
– желудочно-кишечное	1,02	1,12	1,51 (ОР +50%)	<0,001†
Боль/дискомфорт в животе, диспепсия, %	5,8	11,8	11,3	<0,001*†
<b>Совокупный эффект</b>				
Сумма случаев инсульта, системной тромбоэмболии, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или крупных кровотечений, %	7,64	7,09	6,91 (ОР -9%)	0,04

Указана частота событий в год; ОР – относительный риск; <sup>a</sup> – первичная конечная точка; \* – различия группы дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина; † – различия группы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина

нии данной дозы дабигатрана удваивалась частота диспепсических расстройств, однако риск крупных желудочно-кишечных кровотечений не увеличивался.

Таким образом, доза дабигатрана 110 мг 2 раза при сохраняющейся эффективности позволяет получить наибольшие преимущества в безопасности. Очевидно, вопрос о ее применении стоит рассмотреть в случаях, когда приоритетом у конкретного больного является безопасность антитромботической терапии.

### Эффективность и безопасность дозы дабигатрана 150 мг 2 раза/сут

Основные результаты сопоставления варфарина и дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут представлены в табл. 1. Данная доза дабигатрана превосходила варфарин по эффективности: при ее использовании достоверно снижался риск возникновения инсульта или артериальной тромбоэмболии, включая ишемический инсульт, неинвалидизирующий и инвалидизирующий/смертельный инсульты. Кроме того, отмечалась более низкая сосудистая смертность и имелась тенденция к снижению общей смертности.

Вместе с тем, наряду с повышением эффективности при увеличении дозы дабигатрана утратился ряд преимуществ в безопасности. Так, по частоте крупных кровотечений она была сопоставима с варфарином. При этом удваивалась частота диспепсических расстройств и повышался риск крупных желудочно-кишечных кровотечений. Однако, с другой стороны, при учете частоты возникновения геморрагического инсульта, а также внутричерепных и угрожающих жизни кровотечений доза дабигатрана 150 мг 2 раза/сут сохраняла преимущество перед варфарином.

Таким образом, при принятии решения о применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут врачу придется делать выбор между возможностью лучше защитить больного от ишемического инсульта и опасностью спровоцировать желудочно-кишечное кровотечение. Очевидно, результат этого выбора будет зависеть от суждения о соотношении рисков кардиоэмболических осложнений и серьезного кровотечения у конкретного больного, а также ожидаемых последствиях указанных событий. В целом, следует учитывать, что у больных, включенных в исследование RE-LY (и исходно не имев-

Таблица 2. Основные результаты исследования RE-LY у больных разного возраста [по 20]

Исход и возраст больных	Варфарин с целевым МНО 2-3	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	p (в сравнении с варфарином)
Инсульт/артериальные ТЭ, %				
<75 лет	1,43	1,32	0,90	<0,05†
≥75 лет	2,14	2,89	1,43	<0,05†
Крупные кровотечения, %				
<75 лет	3,04	1,89	2,12	<0,001*†
≥75 лет	4,37	4,43	5,10	
– внутричерепные				
<75 лет	0,61	0,14	0,26	<0,05*†
≥75 лет	1,00	0,37	0,41	<0,05*†
– внечерепные				
<75 лет	2,44	1,76	1,91	<0,05*†
≥75 лет	3,44	4,10	4,68	<0,05†

Указана частота событий в год; ТЭ – тромбоемболия; \* – различия группы дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина; † – различия группы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина

ших неприемлемо высокого риска геморрагических осложнений), повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений не устранило положительного влияния дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут на сосудистую смертность. Кроме того, по совокупному эффекту, учитывающему воздействие вмешательства на ишемические осложнения с одной стороны и возникающие при этом крупные кровотечения с другой, преимущество указанной дозы дабигатрана перед варфарином сохранялось.

Обе дозы дабигатрана в равной степени обеспечили снижение риска внутричерепного кровотечения, включая геморрагический инсульт. Вместе с тем, частота внутричерепных кровотечений в целом была невысокой (0,74% в год у получавших варфарин). Однако возникновение подобных осложнений часто имеет катастрофические последствия для больного, поскольку смертность при этом может достигать 46%, а серьезные неврологические расстройства остаются в 17% случаев [18]. Кроме того, внутричерепное кровотечение обычно служит основанием отказаться от последующего использования антикоагулянтов, тем более что до 75% осложнений ожидается на фоне терапевтических значений МНО. Вместе с тем, прекращение адекватной профилактики даже на короткое время у больных высокого риска может стать причиной кардиоэмболических осложнений [15].

При применении обеих доз дабигатрана отмечалась тенденция к большей частоте выявления инфаркта миокарда. Это послужило основанием для предположения о том, что дабигатран уступает варфарину в способности предотвращать тромботические осложнения коронарного атеросклероза. Вместе с тем, следует учитывать, что речь идет о достаточно редких клинических событиях (до 0,8% в год, увеличение частоты на дабигатране – 2 на каждую 1000 леченых в год),

учет которых не являлся основной целью исследования. В подобных случаях с уверенностью судить о наличии каких-либо закономерностей без дополнительного изучения не представляется возможным, в особенности когда различия неожиданны и находятся на границе статистической значимости. Тем не менее, можно рассматривать эту находку и как сигнал соблюдать осторожность при выборе антикоагулянта у больных с повышенным риском коронарных осложнений атеросклероза, особенно если одновременный прием антиагрегантов нежелателен из-за опасности серьезных кровотечений.

### Сопоставление дабигатрана и варфарина у больных пожилого возраста

Основные итоги изучения у больных ≥75 лет группе оказались аналогичными исследованию в целом – по способности предотвращать инсульт или другие артериальные тромбоемболии доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут была аналогичной варфарину, в то время как доза 150 мг 2 раза/сут по эффективности превосходила варфарин (табл. 2) [20]. В целом, частота кровотечений в данной возрастной группе была выше, чем у лиц более молодого возраста. Однако и здесь при применении обеих доз дабигатрана достоверно реже возникали внутричерепные кровотечения. Вместе с тем, в то время как у больных моложе 75 лет частота крупных и крупных внечерепных кровотечений на обеих дозах дабигатрана оказалась ниже, чем на варфарине, в старшей возрастной группе отмечалась тенденция к более частому возникновению крупных кровотечений и достоверно более высокая частота крупных внечерепных кровотечений у получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут.

Очевидно, эти данные свидетельствуют в пользу особой осторожности при выборе дозы дабигатрана у боль-

ных  $\geq 75$  лет, когда ожидается наличие серьезной сопутствующей патологии, повышающей опасность кровотечений, используется множество различных лекарственных средств и часто отмечается снижение функции почек.

### Сопоставление дабигатрана и варфарина при различном качестве лечения варфарином

При сопоставлении новых антитромботических вмешательств с антагонистами витамина К важнейшее значение имеют особенности применения последних, от которых зависят эффективность и безопасность использования антагонистов витамина К. Поскольку существуют существенные различия в качестве лечения антагонистами витамина К, был предпринят анализ результатов сравнения дабигатрана и варфарина в зависимости от усредненного времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона в каждом из исследовательских центров [20]. В целом, при учете суммы случаев инсульта и артериальных тромбоэмболий дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут не уступал варфарину по эффективности во всех выделенных градациях времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ( $<57,1$ ;  $57,1-65,5$ ;  $65,5-72,6$ ;  $>72,6\%$ ). Вместе с тем, численное преимущество дозы 150 мг 2 раза/сут по эффективности заметно уменьшалось и фактически утрачивалось, когда МНО было в терапевтическом диапазоне в среднем  $>65,5$  и особенно  $>72,6\%$  времени. Тем не менее, отсутствие статистически значимых различий в результатах сопоставления влияния более высокой дозы дабигатрана и варфарина на частоту инсульта или артериальных тромбоэмболий дает основания утверждать, что преимущество дозы 150 мг 2 раза/сут по эффективности сохраняется вне зависимости от качества контроля МНО. При учете всех сердечно-сосудистых осложнений, а также общей смертности обе дозы дабигатрана превосходили варфарин при низком времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне и существенно не отличались от варфарина при более высоких значениях показателя.

В группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут отмечалась более низкая частота крупных кровотечений вне зависимости от времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. При низких значениях показателя качества лечения варфарином аналогичное преимущество отмечалось и при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут, однако здесь оно утрачивалось при более строгом удержании МНО в терапевтическом диапазоне. Наряду с этим вне зависимости от успешности удержания терапевтического МНО обе дозы дабигатрана обеспечивали меньшую частоту внутричерепных кровотечений.

Представленные данные иногда используются как ар-

гумент в поддержку точки зрения о несообразности переходить на дабигатран в случаях, когда доза антагонистов витамина К хорошо подобрана и обеспечивается стабильное поддержание желаемого уровня антикоагуляции. С другой стороны, в пользу использования дабигатрана и у этого контингента больных — меньшая частота внутричерепных кровотечений на каждой из изученных доз дабигатрана, а также крупных кровотечений при использовании дозы 110 мг 2 раза/сут. Вместе с тем, очевидна и ограниченность представленных фактов, которые были получены при анализе подгрупп и учитывают усредненные значения показателя качества лечения варфарином, при расчете которого исключались периоды подбора дозы и перерывов в использовании препарата.

### Анализ фармакоэкономики

Согласно фармакоэкономической модели, построенной на основании данных исследования RE-LY для гипотетической когорты 70-летних больных, соотношение стоимости и эффективности зависело от исходного риска инсульта (по шкале CHADS<sub>2</sub>), опасности крупных кровотечений (по шкале HEMORR<sub>2</sub>-HAGES) и общего времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона [22]. При условии стоимости дабигатрана 9 долларов США в день и порога соотношения стоимости и эффективности в 50 000 долларов США на год жизни с поправкой на ее качество (QALY) у больных с отсутствием факторов риска по шкале CHADS<sub>2</sub> экономически оправданным оказалось применение ацетилсалициловой кислоты. При сумме баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> 1-2 с экономической точки зрения был предпочтителен варфарин, за исключением больных с высоким риском кровотечений или случаев неудовлетворительного поддержания целевого МНО (терапевтические значения в среднем менее 57,1% времени). При сумме баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$  с экономической точки зрения был предпочтителен дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут, за исключением случаев отличного поддержания целевого МНО (терапевтические значения в среднем более 72,6% времени). При этом применение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут с точки зрения соотношения стоимости и эффективности оказалось неоправданным при любом реалистичном риске инсульта и кровотечений.

По данным другого анализа, у больных  $\geq 65$  лет с неклапанной ФП и наличием факторов риска инсульта (CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$  или эквивалентный риск) также установлено, что в США дабигатран способен превзойти варфарин по соотношению эффективности и стоимости [23]. При этом на результаты анализа влияла цена препарата и соотношение цен более низкой и высокой доз дабигатрана. В целом, экономическое преимущество от применения дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут росло по

мере увеличения риска инсульта и внутричерепного кровотечения. При принятии порога соотношения стоимости и эффективности в 50 000 долларов США год жизни с поправкой на ее качество (QALY) доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут имела преимущество у больных с низким риском ишемического инсульта и высоким риском внутричерепного кровотечения.

Вместе с тем, надо учитывать, что результаты фармакоэкономического анализа тесно «привязаны» к приоритетам и стоимостям конкретной системы здравоохранения.

### Советы по выбору дозы: позиция сегодняшнего дня

**Европейское кардиологическое общество.** Согласно обновленным рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению больных с ФП (2010) дозу дабигатрана 150 мг 2 раза/сут предлагается использовать у всех больных, не имеющих высокого риска кровотечений [1]. Предпочсть дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут рекомендуется у больных с повышенным риском кровотечения (в частности, как минимум с 3 баллами по шкале HAS-BLED). Кроме того, подобный подход считают оправданным у больных с одним клинически значимым «некрупным» фактором риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХСН или ФВ левого желудочка  $\leq 40\%$ , атеросклеротическое заболевание сосудов, возраст 65-74 года, женский пол). В основе последней рекомендации лежат представления о том, что у указанных категорий больных риск кардиоэмболических осложнений не слишком высок и для обеспечения наилучшего соотношения пользы и риска при выборе терапии стоит уделить больше внимания соображениям безопасности.

Вместе с тем, следует учитывать, что подход к выбору дозы дабигатрана с учетом результатов оценки по современным шкалам стратификации риска инсульта и крупных кровотечений основан в основном на здравом смысле и не проверен проспективно в рамках специально спланированных клинических испытаний.

**Канадское сердечнососудистое общество.** Эксперты Канадского сердечно-сосудистого общества (Рекомендации 2010 г по фибрилляции предсердий) при наличии показаний к использованию антикоагулянтов предлагают у большинства больных предпочсть дабигатран варфарину (с возможным исключением для лиц с высокой вероятностью возникновения диспепсии, желудочно-кишечного кровотечения или высоким с риском коронарных осложнений) [24]. При этом указано, что доза дабигатрана 150 мг 2 раза/сут в целом предпочтительнее дозы 110 мг 2 раза/сут за исключением больных с низкой массой тела, сниженной функцией почек или повышенным риском крупных кровотечений.

**Американская Администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA).** Особую позицию занимает Американская Администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) [25]. Перед принятием решения эта организация предприняла дополнительный (ретроспективный) анализ результатов исследования RE-LY у трех категорий больных с наиболее высокой опасностью возникновения кровотечений: в возрасте  $\geq 75$  лет, с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), а также в случаях, когда геморрагические осложнения возникли в ходе исследования на фоне применения пероральных антикоагулянтов.

Результаты сопоставления дабигатрана и варфарина у 7 238 больных в возрасте  $\geq 75$  лет представлены выше. Несмотря на более высокую частоту крупных внечерепных кровотечений у больных  $\geq 75$  лет при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут, по совокупному показателю, учитывающему эффективность и безопасность проводимого лечения (сумма случаев инсульта, артериальных тромбоэмболий и крупных кровотечений), различий между двумя дозами дабигатрана не было.

У 3 343 больных с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин частота инсультов на более высокой дозе дабигатрана была почти в 2 раза ниже, чем при применении более низкой дозы (1,3 и 2,4 на 100 человеко-лет, соответственно), при том, что существенных различий по частоте крупных кровотечений не отмечено.

При возникновении крупного кровотечения в ходе исследования 57% больных в дальнейшем либо возобновили прием изучаемых антикоагулянтов, либо вовсе его не прерывали. Частота повторного крупного кровотечения в этих случаях составляла 16, 14 и 12% у получавших дабигатран в дозах 110 мг 2 раза/сут, 150 мг 2 раза/сут и варфарин, соответственно.

В итоге был сделан вывод, что не удалось найти подгруппы больных, у которых снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 раза/сут способствовало бы обеспечению более благоприятного соотношения эффективности и безопасности лечения (а использование дозы 150 мг 2 раза/сут имело бы неблагоприятные последствия). Поэтому с учетом меньшей эффективности применение более низкой дозы дабигатрана в целом представляется неоправданным.

Кроме того, эксперты FDA подчеркивают, что из-за традиционной обеспокоенности врачей и больных возможностью спровоцировать кровотечение существует реальная опасность массового применения дозы 110 мг 2 раза/сут даже ценой более высокого риска возникновения кардиоэмболических осложнений. Однако последствия несмертельных и внечерепных кровотечений, как правило, обратимы и не столь тяжелы, как при кардиоэмболическом инсульте или других эмболиях в сосуды большого круга кровообращения.

Соответственно, в результате была одобрена только доза 150 мг 2 раза/сут. Наряду с этим, для больных с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин FDA разрешила использовать дабигатран в дозе 75 мг 2 раза/сут. Однако эффективность и безопасность данной дозы у больных с ФП не изучалась, а основанием для подобной рекомендации послужило моделирование фармакокинетики дабигатрана. В других странах клиренс креатинина менее 30 мл/мин считается противопоказанием для применения препарата.

Указанные представления были закреплены в дополнении к рекомендациям Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца, появившемся в 2011 г., где речь идет только о дозе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут (и дозе 75 мг 2 раза/сут при выраженной почечной недостаточности) [26].

**Европейское медицинское агентство (ЕМЕА).** В августе 2011 года ЕМЕА одобрило для широкого применения 2 дозы дабигатрана — 110 и 150 мг 2 раза/сут [27,28].

### Безопасность использования дабигатрана в широкой врачебной практике

После начала активного применения дабигатрана для профилактики инсульта и кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП стали накапливаться сообщения от врачей о серьезных кровотечениях, связанных с приемом этого лекарственного средства, приведших к смерти. К 6 ноября 2011 года их накопилось 256 включая 21 случай в Евросоюзе [29,30].

Комментируя сложившуюся ситуацию, ЕМЕА выпустило пресс-релиз, в котором отмечается, что кровотечения неизбежно возникают при использовании антикоагулянтов, а обеспокоенность безопасностью нового препарата — известный фактор появления сообщений о более частом, чем обычно, возникновении осложнений [29]. Кроме того, было подсчитано, что за время поступления сообщений дабигатран получали примерно 410 000 больных и, соответственно, ожидаемая частота смертельных кровотечений составляет 63 на 100 000 человеко-лет. Это заметно ниже, чем прогнозируется по результатам исследования RE-LY (0,23% в год или 230 событий на 100 000 человеко-лет при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут и 0,33% в год 330 событий на 100 000 человеко-лет при использовании варфарина) [28]. По сообщениям из Японии, часть смертельных кровотечений произошла у пожилых больных с тяжелым нарушением функции почек.

В итоге ЕМЕА дополнило официальную информацию о препарате указанием на необходимость определить функцию почек (клиренс креатинина) у всех больных до начала лечения дабигатраном и повторно оценивать этот показатель не реже одного раза в год у

лиц старше 75 лет, а также в клинических ситуациях, когда можно подозревать ухудшение почечной функции (например, гиповолемия, прием некоторых лекарственных средств). По согласованию с ЕМЕА производитель распространил информационное сообщение, в котором подчеркивается, что противопоказанием для использования дабигатрана являются значения клиренса креатинина <30 мл/мин, а факторами риска возникновения кровотечений — пожилой возраст, умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), низкая масса тела (особенно менее 50 кг), одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, клопидрогела или нестероидных противовоспалительных препаратов, а также наличие эзофагита/гастрита/желудочно-пищеводного рефлюкса, требующих лечения. Кроме того, у больных с повышенным риском кровотечения указано на необходимость тщательного поиска признаков кровотечения и анемии во время лечения и на оправданность применения более низкой дозы препарата (110 мг 2 раза/сут).

Похожие изменения внесла в аннотацию к препарату и FDA — во всех случаях до начала лечения дабигатраном предписано оценить функцию почек, а затем повторять эту оценку ежегодно у больных старше 75 лет, а также с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин [31]. Кроме того, при умеренном снижении функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и применении ингибитора Р-гликопротеина дронедрона или системном использовании кетоконазола предложено рассмотреть целесообразность снижения дозы дабигатрана до 75 мг 2 раза/сут. Указано также на необходимость исключить указанное сочетание лекарственных средств у больных с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин.

### Общие соображения

Таким образом, предлагаемые подходы к применению дабигатрана во многом отражают особенности интерпретации результатов исследования RE-LY, а также суждения групп экспертов различных медицинских сообществ об относительной роли кардиоэмболических и геморрагических осложнений. В целом, предпочтение отдают более высокой дозе дабигатрана, которая позволяет лучше, чем использование антагонистов витамина К, защитить больного от кардиоэмболических осложнений (по крайней мере в случаях, когда МНО недостаточно часто находится в границах терапевтического диапазона) и сохраняет преимущества в безопасности (прежде всего, дает возможность уменьшить частоту внутримозговых кровотечений, включая геморрагический инсульт). Если врач готов пожертвовать дополнительной эффективностью в пользу безопасности, речь идет о более низкой дозе дабигатрана, которая по эффективности представляется сопоставимой с антагонистами ви-

тамина К. Кроме того, следует учитывать, что в рекомендациях обычно обсуждается универсальный способ действия для типичных, наиболее изученных и широко распространенных клинических ситуаций. Однако в реальной жизни приходится сталкиваться с большим разнообразием обстоятельств, способных оказать влияние на выбор подхода к ведению больного. Поэтому наряду с учетом позиций, изложенных в современных клинических рекомендациях, для выбора наилучшего подхода у конкретного больного к моменту принятия решения желательнее иметь сложившееся представление об эффектах, которые ожидаются при использовании каждой из одобренных доз дабигатрана. Очевидно, на практике выбор дозы будет во многом зависеть от суждения врача об опасности кардиоэмболических осложнений, с одной стороны, и серьезных (крупных, клинически значимых) кровотечений — с другой. Так, если риск кардиоэмболических осложнений высокий, есть основания думать о более эффективной дозе дабигатрана и с большей терпимостью относиться к возможности спровоцировать кровотечение. С другой стороны, невысокий риск кардиоэмболических осложнений в со-

четании с существенной опасностью возникновения серьезного кровотечения — аргумент в пользу выбора пониженной дозы этого лекарственного средства.

## Заключение

В настоящее время очевидно, что у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, не имеющих специфических противопоказаний, для профилактики кардиоэмболических осложнений наряду с традиционным использованием антагонистов витамина К могут применяться другие пероральные антикоагулянты, в частности дабигатрана этексилат. Помимо несомненного удобства использования на практике (двукратный прием фиксированных доз без необходимости в специальном коагулологическом контроле), это лекарственное средство имеет ряд преимуществ перед антагонистами витамина К как по эффективности, так и по безопасности. Кроме того, возможность выбора дозировки дабигатрана обеспечивает определенную гибкость, позволяющую индивидуализировать лечение с учетом соотношения ожидаемой пользы и возможно-го риска у каждого конкретного больного.

## 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; 31: 2369-2429.
- Fuster V., Ryden L., Cannom D. 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. *Circulation* 2006; 114: e257-e354.
- Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
- 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.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 806-17.
- The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2-78.
- Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 1605-1985.
- White H.D., Gruber M., Feyzi J., et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-245.
- Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., et al.; on behalf of the ACTIVE W Investigators. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation* 2008; 118: 2029-2037.
- Lane D.A., Lip G.Y.H. Anticoagulation intensity for elderly atrial fibrillation patients: Should we use a conventional INR target (2.0 to 3.0) or a lower range? *Thromb Haemost* 2010; 103: 254-256.
- Go A.S., Hylek E.M., Borowsky L.H., et al. Warfarin Use among Ambulatory Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 927-934.
- Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S., Gage B.F. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37:1070-1074.
- Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-2434.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Ansell J., Hollowell J., Pengo V., et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 83-91.
- Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al., for the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-1876.
- Eikelboom J.W., Wallentin Lars, Connolly S., et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
- Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D., et al., on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376(9745): 975-83.
- Shah S.V., Gage B.F. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011; 123: 2562-2570.
- Freeman J.V., Zhu R.P., Owens D.K., et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2011; 154: 1-11.
- Cairns JA, Connolly S, McMurry S, et al.; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27(1):74-90.
- Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant Options - Why FDA Approved a Higher but not a Lower Dose of Dabigatran. *Engl J Med* 2011; 364(19): 1788-90.
- Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 1144-1150.
- Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). Summary of opinion. EMA/CHMP/304146/2011. Committee for medicinal products for human use (CHMP). 14 April 2011. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000829/WC500105283.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500105283.pdf). Date of access: 08.12.2011.
- Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). EPAR summary for the public. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000829/WC500041060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf). Date of access: 08.12.2011.
- European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf). Date of access: 08.12.2011.
- Wood S. Dabigatran: 260 fatal bleeds since approval worldwide. Available at: <http://www.the-heart.org/article/1314809.doc>. Date of access: 08.12.2011.
- Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). Full prescribing information Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022512s007lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022512s007lbl.pdf). Date of access: 08.12.2011.

Поступила 29.11.2011  
Принята в печать 05.12.2011

# СОВРЕМЕННАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

В.Г. Сейидов<sup>1</sup>, Б.Г. Андрюков<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет. 690062, Владивосток, пр. Острякова, 2

<sup>2</sup> Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4

**Современная этиотропная диагностика и рациональная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита**

В.Г. Сейидов<sup>1</sup>, Б.Г. Андрюков<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет. 690062, Владивосток, пр. Острякова, 2

<sup>2</sup> Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота. 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4

Представлены современные принципы диагностики и лечения инфекционного эндокардита. Обсуждаются преимущества применения специальных высокочувствительных обогащенных питательных сред перед стандартными малочувствительными питательными средами в этиологической верификации возбудителя.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, диагностика, антибактериальная терапия.

**РФК 2011;7(6):765–769**

**Current etiotropic diagnostics and rational antibacterial therapy of infective endocarditis**

V.G. Seyidov<sup>1</sup>, B.G. Andryukov<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Vladivostok State Medical University. Ostryakova prospect 2, Vladivostok, 690062 Russia

<sup>2</sup> Naval Clinical Hospital of Pacific Fleet. Ivanovskaya ul. 4, Vladivostok, 690005 Russia

Up to date principles of diagnostics and treatment of infective endocarditis are presented. Advantages of the special highly-sensitive concentrated media over the standard low-sensitive media for etiological verification of the infective agent are discussed.

**Key words:** infective endocarditis, diagnostic, antibacterial therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):765–769**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andrukov\_bg@mail.ru

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это нарушение функции клапанов сердца, обусловленное их деформацией, ассоциированное с инфекционным (чаще бактериальным) воспалением эндокарда, сопровождающееся системными воспалительными и аутоиммунными реакциями.

Длительное время диагностика ИЭ была лишь уделом патологоанатомов и только во второй половине прошлого столетия появилась возможность проводить раннюю и дифференциальную диагностику заболевания [1–3]. Несмотря на значительные успехи медицины, ИЭ остается заболеванием с высокой заболеваемостью и смертностью. Его профилактика, диагностика и лечение по-прежнему остаются серьезной проблемой в клинической практике [4,5].

С появлением антибиотиков появилась надежда на решение проблем лечения эндокардита. Однако эти надежды не вполне оправдались. Появились штаммы бактерий, резистентные к антибиотикам. Уровень заболеваемости остается неизменным, и ежегодные показатели смертности достигают 40% [6,7]. Диагностика ИЭ обусловлена полиморфизмом клинической картины [8–10].

В последние десятилетия заболеваемость ИЭ имеет тенденцию к увеличению и в расчёте на 1 млн населе-

ния составляет: в США — 38, Англии — 23, Франции — 18, Германии и Италии — 16, России — 46 чел [9,10].

Цель сообщения — обобщить новые рекомендации по диагностике и антибактериальной терапии ИЭ с учетом роли междисциплинарного сотрудничества врачей-специалистов различного профиля.

Своеобразие и полиморфность клинической картины эндокардита обусловили удлинение диагностического этапа. По данным европейских ассоциаций, интервал от момента появления симптомов ИЭ до постановки окончательного диагноза составляет до одного мес и более [3,4]. Такие классические симптомы заболевания, как лихорадка, субфебрильная температура, потеря веса, ночная потливость, упадок сил или мышечная боль, часто трудно оценить являются неспецифическими. Однако при наличии факторов риска, таких как протезирование сердечного клапана или внутривенное употребление наркотиков, эти симптомы должны стать основанием для включения в дифференциальную диагностику ИЭ [3,6,9].

Значительную роль в диагностике ИЭ играют трансторакальная и чреспищеводная эхокардиографии (ЭХО-КГ). Чреспищеводная ЭХО-КГ является более чувствительным тестом. Однако эти исследования дают только морфологическую информацию, и как правило отрицательный результат при однократном исследовании не дает гарантии исключения диагноза. В целях верификации диагноза и своевременного выявления осложнений ЭХО-КГ должны быть повторены неоднократно. Диагностическая специфичность методов значительно повышается при их сочетании с клиническими и микробиологическими исследованиями [4,8,10,11].

*Сведения об авторах:*

**Сейидов Валерий Гамитович** — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Владивостокского государственного медицинского университета

**Андрюков Борис Георгиевич** — д.м.н., заведующий лабораторным отделением военно-морского клинического госпиталя Тихоокеанского флота

Общелабораторные критерии воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, концентрации С-реактивного белка и другие) являются неспецифичными и могут быть использованы только в качестве дополнительных критериев при наличии соответствующих клинических признаков.

Этиология ИЭ чрезвычайно разнообразна. В настоящее время в качестве возбудителей болезни известны более 128 микроорганизмов. Наиболее частым возбудителем являются стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и стрептококки (*Streptococcus viridans* и *faecalis*). Наиболее часто встречающийся в последнее десятилетие этиологический вариант ИЭ, связанный с выделением из крови золотистого стафилококка, имеет, как правило, тяжелое течение с высокой активностью процесса и гектической лихорадкой с обильным потоотделением, с появлением множественных очагов метастатической инфекции, обширной геморрагической кожной сыпью, высокой температурой тела, ознобами, выраженной интоксикацией, быстрой деструкцией клапанного аппарата сердца и высокой летальностью (30-40%). В последние годы возрастает этиологическая роль метициллин- и ванкомицин-устойчивых штаммов *S. aureus*.

Далее по частоте обнаружения следуют грамотрицательные палочки из семейств *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, *Pasteurellaceae*, грибы [11].

Для эффективного лечения крайне важна бактериологическая верификация возбудителя и оценка его чувствительности к антибиотикам.

Частота получения положительной гемокультуры в России при применении стандартных малочувствительных питательных сред — 13–44%, в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко — 40% [12], военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота — 35%. При применении специальных высокочувствительных обогащенных (L-цистеином, пиридоксином, сердечно-мозговой вытяжкой, «сателлитными» колониями или др.) питательных сред частота получения положительной гемокультуры в США — 90% [13], 85–95% [14], 90–95% [15]. Грамотрицательная группа НАСЕК относится к медленно растущим микроорганизмам (до 2-х нед) на стандартных питательных средах и встречается в 10% случаев.

### Выделение гемокультур в Военно-морском клиническом госпитале ТОФ

В Военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота с 2010 г. используется высокочувствительная система для выделения гемокультур (*HiSafe Blood Culturing System*, Франция). Особенностью этой системы, основу которой составляет сердечно-мозговой бульон (70 мл), является то, что для подавления естественной бактерицидной активности крови в питательную среду добавляется в качестве нетоксичного анти-

коагулянта натрия полианетолсульфонат (0,05%). Антикоагулянт подавляет активность стрептомицина, полимиксина В, канамицина и гентамицина. Соотношение объемов засеваемой крови и среды (1:7). На одного больного используется 5–6 флаконов. При каждом посеве 1 флакон используют для роста анаэробной флоры, для чего проводится аэрация углекислым газом. С этой целью используют стерильную вентиляционную иглу (прилагается в системе). На резиновую пробку флакона, установленного вертикально (желательно это делать в ламинарном боксе), помещают смоченный спиртом тампон и через него вводят во флакон вентиляционную иглу с фильтром. Аэрация проводится в течение 10 мин, в течение которых происходит замещение кислорода в воздушном пространстве флакона на углекислый газ. Введение и удаление иглы проводят по прямой линии. Иглу удаляют, а содержимое флакона осторожно перемешивают, повернув флакон 2–3 раза. Инкубируют посевы при 37°C в течение 7 сут. При выполнении всех требований техники посева и культивирования частота получения гемокультур составляет 85–90%.

Причинами ложноотрицательных результатов являются предшествующая антибактериальная терапия (АБТ), транзиторный характер бактериемий, атипичный характер микрофлоры, заражение «прихотливыми» микроорганизмами, требующими особых условий инкубации, специального оборудования, селективных сред (*Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Legionella*, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, группа бактерий НАСЕК и грибы, в том числе *Candida*, *Histoplasma*, *Aspergillus spp.*, *Torulopsis glabrata*).

Кроме бактериологических методов для обнаружения редких возбудителей перспективными направлениями являются гистологическое и иммунологическое [иммуноферментный анализ (ИФА)] исследования биологических образцов, серологические тесты, световая и электронная микроскопия с флуоресцентными антителами метками, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с ДНК и РНК фрагментов атипичных микроорганизмов.

У тяжелых больных, как правило, приходится начинать АБТ эмпирически, не дожидаясь результатов чувствительности к антибиотикам. На практике в подавляющем большинстве случаев (более 95%) АБТ предшествует посеву крови. При подозрении на ИЭ введению антибиотиков всегда должен предшествовать забор крови на бактериологическое исследование. У тяжелых больных с острым ИЭ, у которых задержка применения антибиотиков нежелательна, следует в течение 1 ч произвести трехкратный забор крови из разных вен, а только потом начинать введение антибиотика. У больных с подострым ИЭ с длительным анамнезом заболевания при сомнительной клинической картине более эффективным будет начинать АБТ после получения результатов мик-

робиологического исследования. В этих случаях высокая вероятность выделения возбудителя, обладающего высокой резистентностью. Преждевременное начало АБТ может сделать невозможным выделение возбудителя и проведение целенаправленной терапии.

### Основные принципы бактериологической верификации возбудителя

1. Двукратное выделение одного и того же штамма с интервалом в 12 ч или 75% положительных результатов из 3 и более посевов с интервалом более часа.

2. Посевы крови на стерильность берут не менее 3-х с интервалом в 12 ч до назначения антибиотиков. При тяжелом состоянии — 4 раза за 2 ч с интервалом в 30 мин. Частота положительных проб на гемокультуру выше вечером и в период лихорадки. Иногда, если позволяет состояние больного, на 7–10 день отменяют антибиотики и проводят посевы с последующим возобновлением АБТ. Каждый раз берут 20–30 мл крови в 2 емкости с питательной средой в соотношении 1:10 для инкубации в аэробных и анаэробных условиях. При отсутствии роста через 48–72 ч возможен повторный забор крови 3–6 раз/сут.

3. Отсутствуют преимущества исследования артериальной крови перед венозной.

4. Однократное выделение микроорганизма не является доказательством его причастности к развитию данного заболевания.

Для верификации диагноза ИЭ в настоящее время используют модифицированные критерии университета Дьюка 1994/2000 г. Согласно указанным рекомендациям, достоверным диагноз ИЭ считается, если у пациента выявлены 2 больших критерия, или 1 большой и 3 малых критерия, или 5 малых.

#### Большие критерии:

1. положительная гемокультура;
2. эхокардиографические (ЭХО-КГ) признаки: подвижные внутрисердечные образования (вегетации) на клапанах или электродах, внутрисердечный абсцесс, дисфункция, подклапанная фистула, тромбоз, обструкция протезированного клапана, отрыв пришивного кольца, появление признаков клапанной регургитации (усиление имевшейся ранее регургитации не учитывается).

#### Малые критерии:

1. предшествующее поражение клапанов, располагающие к ИЭ факторы, инъекционная наркомания;
2. лихорадка выше 38°C;
3. спленомегалия (признак генерализованной инфекции) — у 60% пациентов;
4. ЭХО-КГ признаки, не соответствующие большему критерию;
5. анемия;

6. сосудистые симптомы: эмболии, инфаркты легких, интракраниальные кровоизлияния, симптом Лукина (петехии конъюнктивы с бледным центром);

7. аутоиммунные нарушения: гломерулонефрит, положительная реакция на наличие ревматоидного фактора, узелки Ослера, пятна Рота;

8. положительная гемокультура, не соответствующая большим критериям.

Отрицательный результат ЭХО-КГ при поиске вегетаций, особенно на фоне кальцинированного ревматического или атеросклеротического порока, не отвергает диагноза ИЭ. У 20% больных ИЭ при трансторакальной ЭХО-КГ вегетации не диагностируют.

### Профилактика эндокардита

Использование антибиотиков для профилактики ИЭ после проведения процедур, которые потенциально могут вызывать бактериемию, является спорным. Результаты современных научных данных проспективных рандомизированных исследований не дают однозначных рекомендаций по этому вопросу [3].

### Основные принципы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

1. Этиотропная терапия на основе идентификации возбудителя и установление его чувствительности к антибиотикам.

2. Предпочтительно внутривенное капельное введение.

3. Применение не бактериостатических, а бактерицидных препаратов в субмаксимальных дозах для предупреждения развития резистентности.

4. АБТ должна быть длительной (4 нед при стрептококковом, 6 нед при энтерококковом, стафилококковом и 8 нед при грамотрицательной флоре и неустановленном возбудителе) для предупреждения рецидива, т.к. антибиотики плохо проникают в вегетации между фиброзными нитями и клеточными элементами крови [16, 17]. При ИЭ протезированных клапанов минимальная продолжительность АБТ — 6 нед [13]. Через 7 дн после отмены антибиотиков делают контрольный посев на гемокультуру.

5. Назначение глюкокортикоидов приводит к подавлению воспалительной и аутоиммунной реакции, однако при этом наблюдается генерализация инфекции, снижение эффективности АБТ, увеличение тромбоэмболических осложнений, деструкции клапанов, сердечной недостаточности и смертности. Глюкокортикоиды у больных ИЭ показаны только при развитии тяжелых аллергических реакций на антибиотики и при бактериальном шоке.

6. Некорректируемая инфекция (активный ИЭ), некупируемая медикаментозно (наблюдается в 20%) является показанием для максимально быстрого хи-

ругического лечения из-за высокого риска нарастания полиорганной недостаточности (острая почечная недостаточность, анемии, энцефалопатии, септические и эмболические осложнения, печеночная и сердечная недостаточность), которые резко повышают смертность при операции. При операции в активную воспалительную стадию послеоперационная летальность составляет 10–25% из-за высокого риска рецидива ИЭ протеза, летальность в ремиссии после 4-недельной АБТ — 5% [12, 13].

7. Если через 3 дня нет эффекта от терапии, то переходят на следующую ступень с контрольными бактериальными посевами.

8. Краткосрочная 2-недельная АБТ может проводиться только при неосложненном ИЭ при высокой чувствительности к антибиотикам и отсутствии сердечной недостаточности, аллергической реакции, нарушении проводимости, эмболий, протезированного клапана и наличии отчетливого клинического эффекта на 7-й день (нормализация температуры, отсутствие слабости, повышение аппетита). При недооценке продолжительности АБТ имеется высокий риск рецидива ИЭ, протезирования клапана и значительного ухудшения качества жизни [12, 17].

Если высеять патологический микроорганизм из крови не удалось, что наблюдается в подавляющем большинстве случаев, то необходимо использовать следующую АБТ при неустановленном возбудителе:

*Первая ступень:*

1) Пенициллин: по 20-24 млн. ЕД/сут внутривенно капельно 0,9% растворе хлорида натрия в 6 приемов/день 4 нед [18].

2) Цефотаксим (цефалоспорин третьего поколения): по 8-10 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 приема/день 4 нед.

3) Цефтриаксон (цефалоспорин третьего поколения): по 4 г/сут внутривенно или внутримышечно 2 приема/день 4 нед.

4) Цефоперазон (цефалоспорин третьего поколения): по 8-10 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 приема/день 4 нед.

5) Цефтазидим (цефалоспорин третьего поколения): по 6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 2 приема/день 4 нед.

*Вторая ступень:*

1) Моксифлоксацин (фторхинолон): по 400 мг внутривенно капельно за 1 час 1 раз/день 3 нед, затем 1 нед внутрь 400 мг 1 раз/день.

2) Цефепим (цефалоспорин четвертого поколения): по 2 г/сут внутривенно или внутримышечно 2 раза/сут 4 нед.

3) Цефпиром (цефалоспорин четвертого поколения): по 4 г/сут внутривенно в 2 приема 4 нед.

4) Меропенем (карбепенем): по 6 г/сут внутривенно в 3 приема 4 нед.

5) Имипенем/циластатин (карбепенем): внутривенно по 1 г 4 раза/сут 4 нед.

6) Эртапенем/инванз (карбепенем): по 2 г внутривенно капельно 1 раз/сут 4 нед.

7) Ципрофлоксацин (фторхинолон): внутривенно капельно в течение 1 часа 400 мг 2 раза/сут 3 нед и внутрь по 500-750 мг 2 раза/сут еще 2 нед.

*Третья ступень:*

1) Ванкомицин (гликопептид): 2 г/сут внутривенно в течение 2-х часов в 2 приема 6 нед или 4 нед внутривенно и 2 нед внутрь по 250 мг 4 раза/сут (растворить в воде).

2) Тейкопланин (гликопептид) внутривенно 6 мг/кг 2 раза/сут 4 дня, затем 6 мг/кг 1 раз/сут в течение 4 нед. Переносимость лучше, чем у ванкомицина.

3) Певфлоксацин (фторхинолон): внутривенно в 5% глюкозе за 1 час или внутрь первая доза 800 мг, затем по 400 мг 2 раза/сут 4 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100 мл внутривенно 3-4 раза/сут 2 нед в начале лечения и гентамицином внутривенно, внутримышечно 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

4) Меропенем (карбепенем): по 6 г/сут внутривенно в 3 приема 4 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100мл внутривенно 3-4 раза/сут 2 нед в начале лечения с гентамицином: внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения или имипенем/циластатин внутривенно по 1 г 4 раза/сут 4 нед.

5) Левофлоксацин (фторхинолон): внутривенно по 500 мг 2 р/сут 3 нед, далее внутрь по 500 мг 2 раза/сут 2 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100 мл внутривенно 3-4 раза/сут 2 нед в начале лечения с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

6) Ципрофлоксацин (фторхинолон): внутривенно капельно в течение 1 часа по 400 мг 2 раза/сут 4 нед в сочетании с метронидазолом 0,5% - 100 мл внутривенно 3-4 раз/сут 2 нед в начале лечения с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

7) Левофлоксацин (фторхинолон): внутривенно по 500 мг 2 раза/сут 3 нед, далее внутрь по 500 мг 2 раза/сут 2 нед в сочетании с рифампицином внутрь по 300 мг 3 раза/сут первые 4 нед с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

8) Ципрофлоксацин (фторхинолон): внутривенно капельно в течение 1 часа по 400 мг 2 раза/сут 4 нед в сочетании с рифампицином внутрь по 300 мг 3 раза/сут первые 4 нед с гентамицином внутривенно, внутримышечно по 2 мг/кг/сут в 2 приема 1 нед в начале лечения.

9) Комбинация: ванкомицин с рифампицином и гентамицином или ванкомицин с рифампицином и фторхинолоном или цефалоспорин (четвертого поколения) с

рифампицином и гентамицином. При ИЭ протезированного клапана сразу начинают с третьей степени и назначают не менее 3-х антибиотиков (летальность при консервативном лечении 65%, при оперативном – 28%).

10) При высеивании грибковой флоры консервативное лечение антибиотиками применяется только как подготовка перед операцией: кетоконазол, или флюконазол, или амфотерицин-В по 0,7-1,5 мг/кг/сут внутривенно капельно 1 раз/день на 5% растворе глюкозы за 2-4 ч, не менее 2 нед на курс по 40-50 мг/кг с фторцитозином; менее токсичный препарат амфотерицина В Амбизом – по 1-3 мг/кг/сут в течение 6-8 нед в сочетании с фторцитозином внутрь по 50 мг 4 раза/день первые 2 нед.

11) Цефалоспорин четвертого поколения в сочетании с метронидазолом и линкомицином по 0,8 г внутривенно 3 раза/сут.

**Иммунотерапия.** Антистафилококковая плазма внутривенно капельно по 125-250 мл 1 раз в 1-2 дня 4-6 курсов или антисинегнойная плазма по 250 мл 1 раз в 1-2 дня 4-6 на курс или нормальный иммуноглобулин человека (Сандоглобулин, Эндоглобулин) внутривенно [19–21].

**Гипокоагуляция.** 1) Гепарин подкожно по 20-30 тыс/сут под контролем АЧТВ. 2) Трентал по 400 мг 3 раза/сут 3) Аспирин по 125/сут. 4) При эмболиях и увеличении фактора Виллебранта (повреждении эндоте-

лия) – свежезамороженная плазма по 1-1,2 л/сут [13,17,22,23].

**Нуждаемость в оперативном лечении** – 20-70% в зависимости от типа возбудителя [1-3], в США – 25% [6]. Показания к операции: прогрессирующее сердечной недостаточности, деструкция клапана, некорректируемая инфекция, абсцессы фиброзного кольца, подклапанные фистулы, частичный отрыв пришивного кольца, ИЭ искусственного клапана, крупные вегетации – больше 10 мм, рецидивирующие эмболии, грибковый эндокардит (летальность 60% при консервативном лечении, т.к. фунгицидные препараты не проникают в вегетации). В США после протезирования в течение 4-х нед повторный ИЭ протезированных клапанов развивается у 15%, смертность около 50% [24-27].

## Заключение

Таким образом, необходимым условием успешного лечения ИЭ является правильное толкование клинических симптомов с учетом данных инструментальных (ЭХО-КГ) и лабораторных (бактериологическое выявление возбудителя) исследований. При назначении эмпирической АБТ следует исходить из наиболее частого выявляемого возбудителя эндокардита – *S. aureus*. Современные интегральные критерии диагностики помогают ставить диагноз объективно, но не заменяют клиническое мышление врача.

## Литература

- Shevchenko Yu.L. Surgical treatment of infective endocarditis. Saint Petersburg: Nauka; 1995. Russian (Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение Инфекционного эндокардита. СПб.: Наука, 1995).
- Vinogradova T.L., Chipigina N.S. Subacute infective endocarditis – diagnostic issues. Terapevticheskiy arkhiv 1998; (6): 35-8. Russian (Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С. Подострый инфекционный эндокардит – вопросы диагностики. Тер архив 1998;(6):35-8).
- Westphal N., Plicht B., Naber C. Infective endocarditis – prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2009;106(28-29):481-90.
- Von Reyn C.F., Levy B.S., Arbeit R.D. et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981;94:505-17.
- Belenkov Yu.N., Oganov R.G. Guidelines for outpatient cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007).
- Beloborodov V.B. Infective endocarditis: diagnosis and treatment. Russkii Meditsinskii Zhurnal 2000, (8):13-4. Russian (Белобородов В.Б. Инфекционный эндокардит: диагностика и лечение. Русский медицинский журнал 2000; (8):13-4).
- Nikolaevskiy E.N. Infective endocarditis: current diagnosis and differential diagnosis. Kardiologiya 2004;(10):84-7. Russian. (Николаевский Е.Н. Инфекционный эндокардит: современная диагностика и дифференциальный диагноз. Кардиология 2004;(10):84-7).
- Okhotnikova E.N., Gladush Y.I., Ivanova, T.P. Infective endocarditis and others in practice pediatrician. Klinicheskaya Immunologiya. Allergologiya. Infektologiya 2010; (3):8-16. Russian. (Охотникова Е.Н., Гладуш Ю.И., Иванова Т.П. и др. Инфекционный эндокардит в практике врача-педиатра. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2010;(3):8-16).
- Amosova E.N. Clinical Cardiology. Kiev: Zdorov'e; 2002. Russian (Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. Киев: Здоровье; 2002).
- Butkevich O.M., Vinogradova T.L. The difficulties of diagnostics of infectious endocarditis modern flow. Terapevticheskiy arkhiv 1996;(8):21-4. Russian. (Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. О трудностях диагностики инфекционного эндокардита современного течения. Тер архив 1996;(8):21-4).
- Inzel T.N. Difficult questions in clinical practice: Clinical Lectures on differential diagnosis. Tomsk: Karina; 2001. Russian (Инзель Т.Н. Трудные вопросы в клинической практике: Лекции по клинической дифференциальной диагностике. Томск: Карина; 2001).
- Knyshov G.V. Infective endocarditis. Kiev: Morion; 2004. Russian. (Кнышов Г.В. Инфекционный эндокардит. Киев: Морион; 2004).
- Belokrinitskaya O.A., Taranova N.V. Current approaches to treatment and prevention of infective endocarditis. Klinicheskaia meditsina 1995;(5):23-6. Russian. (Белокриницкая О.А., Таранова Н.В. Современные подходы к лечению и профилактике инфекционного эндокардита. Клин мед 1995;(5):23-6).
- Korytnikov K.I. Differential diagnosis of infective endocarditis and other fevers genesis. Klinicheskaia meditsina 2001;(5):27-9. Russian. (Корытников К.И. Дифференциальная диагностика инфекционного эндокардита и лихорадочных состояний другого генеза. Клин мед 2001;(5):27-9).
- Kovalenko V.N. Guide to Cardiology. Kiev: Morion; 2008. Russian. (Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. Киев: Морион; 2008).
- Roitberg G.E., Strutynsky A.V. Internal Medicine. Moscow: MEDpress-Infom; 2007. Russian (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. М.: МЕДпресс-информ; 2007).
- Murphy M. Infective endocarditis. In: Marso SP, Griffin BP Topol EJ, eds. Manual of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 629-43.
- Tyurin V.P. Modern diagnosis and treatment of infective endocarditis. Moscow: GVKG; 2004. Russian. (Тюрин В.П. Современная диагностика и лечение инфекционного эндокардита. М.: ГВКГ; 2004).
- Tyurin V.P. Infective endocarditis. M.: GEOTAR-MED; 2001. Russian (Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001).
- Vaulin N.A. Current recommendations for prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Consilium medicum 2004;11(6):18-22. Russian. (Ваулин Н.А. Современные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита. Consilium medicum 2004;11(6):18-22).
- Schlossberg D., Shulman I.A. Differential diagnosis of infectious diseases. Saint Petersburg: Nevskii Dialekt; 2000. Russian (Шлосберг Д., Шульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. СПб.: Невский диалект; 2000).
- Prendergast B.D. The changing face of infective endocarditis. Heart 2006;92(7):879-85.
- Prendergast B. D. Diagnostic criteria in infective endocarditis. Heart 2004;90:611-3.
- Furuno J.P., Johnson J.K., Schweizer M.L. et al Community-associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis among HIV Patients: A cohort study. BMC Infect Dis 2004;11(6):18-22.
- Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis 2006;42(2):82-9.
- Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? Clin Infect Dis 2008;46:787-94.
- Kutarski A., Trojnar M., Tomaszewski A. et al. Diagnosis and treatment of lead-dependent infective endocarditis. Kardiol Pol 2011;69(5):502-4.

Поступила 18.08.2011  
Принята в печать 19.09.2011

## НОВЫЙ АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ, КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>, Ю.В. Лукина<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

**Новый антиаритмический препарат для лечения фибрилляции предсердий. Данные исследований, клинических рекомендаций, контролирующих организаций**  
С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>, Ю.В. Лукина<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Рассматривают основные цели и стратегии терапии фибрилляции предсердий (ФП) — одного из самых частых нарушений сердечного ритма. Согласно современным рекомендациям, в настоящее время предпочтительней сочетание стратегий контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП, получающих ритм-удерживающую терапию. Один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов с обширной доказательной базой, амиодарон, остается препаратом резерва из-за наличия серьезных побочных эффектов. Новый препарат дронедазон обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмических препаратов. По результатам мета-анализа рандомизированных клинических исследований, дронедазон уступает амиодарону в эффективности предупреждать рецидивы ФП, однако превосходит классический антиаритмик по безопасности. Однако в 2011 г. дронедазон был внесен Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в список препаратов, нуждающихся в дополнительном анализе в связи с появлением новой информации по безопасности данного антиаритмика.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, амиодарон, дронедазон, безопасность, эффективность, рандомизированные клинические исследования, мета-анализ.

**РФК 2011;7(6):770-774**

**New antiarrhythmic drug for the treatment of atrial fibrillation. Study data, clinical guidelines, regulatory agency recommendations**

S.Yu. Martsevich<sup>1,2</sup>, Yu.V. Lukina<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The main objectives and strategies for treatment of atrial fibrillation (AF), one of the most common cardiac arrhythmia, are seen. A combination of strategies for heart rate control in patients with atrial fibrillation receiving rhythm-controlling therapy is preferred at present, according to current guidelines. Amiodarone, one of the most effective anti-arrhythmic drugs with an extensive evidence base, remains the drug of reserve because of serious side effects. A new drug, dronedarone, has electrophysiological properties attributable to all four classes of antiarrhythmic drugs. According to meta-analysis of randomized clinical trials dronedarone is inferior to amiodarone in prevention of AF recurrences, but it is superior to amiodarone in safety. However, in 2011 dronedarone was included in the Food and Drug Administration (FDA) list of drugs that require further analysis in connection with appearance of the new information about its safety.

**Key words:** atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, amiodarone, dronedarone, safety, efficacy, randomized clinical trials, meta-analysis.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):770-774**

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

### Фибрилляция предсердий: эпидемиология, факторы риска, течение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений сердечного ритма. Средняя частота данного вида аритмии в общей популяции, принимая во внимание наличие большого числа случаев бессимптомно протекающей и поздно диагностированной ФП, приближается к 2% [1].

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

**Лукина Юлия Владимировна** — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических испытаний профилактических лекарственных препаратов того же отдела; ассистент той же кафедры

В своем развитии и течении заболевание проходит несколько стадий: от редких непродолжительных бессимптомных эпизодов, из которых удается диагностировать лишь 50-70%, через стадии пароксизмальной (ФП продолжительностью до 7 дн), персистирующей (более 7 дн), длительно персистирующей ФП (более 1 г.) до постоянной формы. Развитию и прогрессированию ФП способствует целый ряд факторов: возраст (риск ФП повышается с возрастом); наличие артериальной гипертензии, сердечной недостаточности; врожденные и приобретенные пороки сердца; тахикардиомиопатии и другие кардиомиопатии; ишемическая болезнь сердца; дисфункция щитовидной железы (гипер- и гипотиреозы); сахарный диабет; ожирение; хроническая обструктивная болезнь легких; апноэ во время сна и, вероятно, хроническая почечная недостаточность [2-4].

Наличие ФП повышает риск смерти, различных тромбоэмболических осложнений, в том числе мозговых инсультов; может способствовать развитию дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности, увеличению числа госпитализаций, ухудшению переносимости физической нагрузки и снижению качества жизни. Причем риск осложнений ФП не зависит от ее формы и одинаков при коротких эпизодах аритмии и при стойких ее формах [3-5].

## Стратегии терапии фибрилляции предсердий

Основными целями терапии пациентов с ФП является профилактика осложнений (главным образом тромбоэмболических и в первую очередь ишемического инсульта, риск которого при ФП возрастает в 4-5 раз) и улучшение качества жизни [6,7].

Современные Клинические Рекомендации настаивают на обязательном назначении не прямых антикоагулянтов или антиагрегантов у больных как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП (класс рекомендаций I, уровень доказательства A). Назначение не прямых антикоагулянтов в эффективных дозах при ФП существенно снижает общую смертность, не увеличивая при этом существенно риска внутрисердечных кровоизлияний [8].

Долгое время считалось, что восстановление синусового ритма и его стойкое поддержание являются одной из главных задач при лечении больных ФП. Современные лечебные подходы к достижению основных целей терапии ФП претерпели серьезные изменения: если ранее признавалось преимущество стратегии восстановления и сохранения синусового ритма (ритм-контроль), то теперь равноправной признается стратегия контроля ЧСС, причем достаточно «мягкого» контроля (согласно результатам крупного рандомизированного исследования RACE IIA [9]) с поддержанием ЧСС менее 110 уд/мин в покое (частота-контроль). По числу зарегистрированных в рандомизированных сравнительных исследованиях конечных точек (обычно комбинированных, которые включали общую и сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистые и другие осложнения, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и снижение качества жизни) различий между двумя стратегиями выявлено не было [10-12].

Сдача позиций стратегии «ритм-контроль» произошла, вероятней всего, из-за того, что для поддержания синусового ритма требуется прием антиаритмических препаратов (ААП), оказывающих неблагоприятное влияние на прогноз жизни. Любое действие ААП может вызывать как антиаритмический, так и аритмогенный эффекты. Аритмогенные эффекты ААП встречаются в 10-20% случаев и могут проявляться в возникновении жизнеопасных аритмий. Высказывалось мнение, что от-

сутствие положительного эффекта на выживаемость при контроле синусового ритма объясняется наложением друг на друга двух противоположных тенденций: положительного влияния за счет поддержания синусового ритма и отрицательного влияния за счет неблагоприятного действия на выживаемость конкретных антиаритмических препаратов [13]. Наиболее известными исследованиями, в ходе которых было выявлено несоответствие клинической (антиаритмической) эффективности препаратов и их влияния на прогноз, являются исследования CAST и CAST II, выявившие значительное увеличение смертности при приеме ААП флекаинида, этмоцидина и морицизина (этмоцин) [14,15].

Кроме того, все современные антиаритмические препараты лишь урежают частоту рецидивов ФП, а не полностью предупреждают их возникновение. Поэтому, согласно современным рекомендациям, при выборе антиаритмического препарата следует прежде всего ориентироваться на безопасность выбранного средства, а не на его эффективность [6,7].

## Стратегия «ритм-контроль»

Самым весомым доводом в пользу выбора стратегии контроля ритма является наличие (несмотря на адекватное урежение ЧСС при аритмии) и значительная выраженность симптомов ФП (сердцебиение, одышка, повышенная утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок, головокружение, другие симптомы нарушения гемодинамики), которые существенно ухудшают качество жизни пациентов с ФП.

В последнее время от выбора между двумя стратегиями происходит постепенный переход к их сочетанию, при котором рекомендуется продолжение контроля ЧСС у пациентов, получающих ритм-удерживающую терапию [6].

Среди классификаций ААП наиболее употребительной является классификация E.M. Vaughan Williams, разделяющая антиаритмики на 4 класса:

I класс — мембрано-стабилизирующие средства (блокаторы натриевых каналов, хинидиноподобные): хинидин, дизопирамид, лидокаин, флекаинид, пропафенон, аллапинин;

II класс — бета-адреноблокаторы;

III класс — блокаторы калиевых каналов (амиодарон, бета-адреноблокатор соталол);

IV класс — блокаторы «медленных» кальциевых каналов (антагонисты кальция).

Некоторые антиаритмические препараты (амиодарон, соталол) обладают в той или иной степени свойствами разных классов [13].

К антиаритмическим препаратам, которые применяют для поддержания синусового ритма (ритм-контроля), относятся дизопирамид, пропафенон, соталол, амиодарон, флекаинид и дронедарон. Последние два препарата в Рос-

сии не зарегистрированы, хотя препарат дронедарона «Мультак» подготовлен к регистрации в Российской Федерации. По данным мета-анализа McNamara R.L. и соавт., включившего результаты 44 рандомизированных исследований, использование перечисленных ритм-контролирующих антиаритмиков повышает вероятность удержания синусового ритма приблизительно в 2 раза по сравнению с плацебо [16]. По профилактике рецидивов ФП амиодарон превосходит все остальные антиаритмики, кроме того, амиодарон наряду с бета-адреноблокаторами разрешен к использованию у пациентов с органическими заболеваниями сердца, в том числе у больных сердечной недостаточностью, в терапии которых амиодарон удерживает лидерские позиции. По результатам Канадского исследования СТАФ (Canadian Trial of Atrial Fibrillation), ФП амиодарон позволил предотвратить рецидивы ФП у 65% пациентов, имевших в анамнезе как минимум 1 рецидив ФП, в то время как соталол и пропafenон — лишь у 37% [17].

Несомненные преимущества и лидерские ритм-контролирующие позиции амиодарона у больных с ФП нивелируются его многочисленными побочными эффектами со стороны щитовидной железы, дыхательной системы, центральной нервной системы, кожи, системы кроветворения, глаз, в связи с чем в современных клинических рекомендациях амиодарон рассматривается как препарат резерва. Многие из побочных эффектов амиодарона обусловлены содержанием йода в препарате. Это послужило основанием для разработки нового антиаритмического препарата.

### Дронедарон — новый препарат для контроля синусового ритма

Дронедарон — дейодированное производное бензофурана, сходное по структуре с амиодароном (антиаритмик III класса). Дронедарон обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмических препаратов: ингибирует калиевый и натриевые токи (эффект препаратов I класса) и кальциевые токи (действие антиаритмиков IV класса), оказывает непрямо антиадренергическое действие (эффект препаратов II класса).

В мета-анализ, проведенный Piccini J.P. и соавт. в 2009 г., были включены результаты 8 рандомизированных клинических исследований (РКИ): 4 сравнительных РКИ дронедарона с плацебо и 4 — РКИ с амиодароном. Однако в отличие от РКИ с дронедароном, в которых постоянная форма ФП была критерием исключения, в двух из четырех РКИ с амиодароном, наоборот, критерием исключения являлась пароксизмальная ФП. Исследование DIONYSOS (Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation), в котором проводилось сравнение дронедаро-

на и амиодарона между собой, было исключено из данного анализа как вошедшее в пресс-релиз компании-производителя. Наблюдение в выбранных исследованиях проводилось в среднем около 1 г., анализировались частота рецидивов ФП, нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, общая смертность [18]. Согласно выводам данного мета-анализа, дронедарон уступал амиодарону в эффективности предупреждать рецидивы ФП, однако превосходил классический антиаритмик по безопасности, реже вызывая нежелательные явления, приводящие к отмене препарата. Кроме того, была выявлена тенденция к снижению смертности, подтверждаемая результатами плацебо-контролируемого исследования ATHENA [19]. Первичными конечными точками в исследовании ATHENA были первая госпитализация по поводу сердечно-сосудистого события и смерть; вторичными конечными точками — общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий. В группе дронедарона первичные конечные точки были зарегистрированы у 734 пациентов, в группе плацебо — у 917 ( $p < 0,001$ ). В группе дронедарона умерли 116 пациентов, из принимавших плацебо — 134 ( $p = 0,18$ ), однако в группе дронедарона зарегистрировано статистически значимо меньшее число случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с группой плацебо: 63 случая против 90 ( $p = 0,03$ ) в результате снижения аритмической смерти на фоне приема дронедарона. Таким образом, результаты исследования ATHENA продемонстрировали снижение госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий и смерти в группе дронедарона у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП [19]. В исследованиях EURIDIS и ADONIS дронедарон также показал хорошую антиаритмическую активность в предупреждении рецидивов ФП, снижении риска повторных госпитализаций и смерти по сравнению с плацебо у пациентов с зарегистрированным в течение последних 3 мес перед включением в исследование пароксизмом ФП [20].

Однако результаты исследования ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease) удивительным образом напоминают результаты исследований CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) и CAST II. Эти исследования были досрочно прекращены в связи с увеличением смертности в группе активного вмешательства. Таким образом, дронедарон в исследовании ANDROMEDA повторил судьбу антиаритмических препаратов флекаинида, энкаинида, морицизина в исследованиях CAST и CAST II: Исследование ANDROMEDA было досрочно прекращено в связи с большим числом случаев смерти в группе пациентов, принимавших дронедарон (25 против 12 в группе пла-

цебо;  $p=0,027$ ) [14, 15, 21]. Следует отметить, что в исследование ANDROMEDA включались пациенты, страдающие сердечной недостаточностью (II-IV ФК по NYHA), с выраженной дисфункцией левого желудочка, у которых был зарегистрирован по крайней мере 1 случай одышки при минимальной нагрузке или в состоянии покоя или приступ ночной одышки в течение месяца перед госпитализацией [19, 21]. Кроме того, результаты досрочно приостановленного в 2011 г. исследования PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study using Dronedaron on top of standard therapy), в котором изучалась эффективность дронедарона у пациентов с постоянной формой ФП, выявили увеличение риска смерти и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе дронедарона [22].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос, превзошел ли новый антиаритмик дронедарон своего предшественника амиодарон, нет. Согласно клиническим рекомендациям по лечению больных фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов и Американской Ассоциации Сердца, дронедарон внесен в списки препаратов, рекомендованных для терапии таких пациентов [6, 7]. Однако (основываясь на результатах исследования ANDROMEDA) дронедарон не рекомендован пациентам с тяжелой или нестабильной сердечной недостаточностью (пациентам, перенесшим эпизод декомпенсации сердечной недостаточности в течение последних 4 нед). Наоборот, у пациентов без органического заболевания сердца или со стабильным заболеванием сердца при выборе антиаритмического препарата следует отдать предпочтение дронедарону как препарату с относительно высокой безопасностью и слабым аритмогенным эффектом (по результатам исследования ATHENA). В случае недостаточной эффективности дронедарона «страховочным» препаратом, назначение которого может потребоваться согласно европейским и американским рекомендациям, является амиодарон (основываясь на результатах исследования DIONYSOS, подтвердивших более низкую эффективность и более высокую безопасность дронедарона по сравнению с амиодароном) [6, 7].

По сведениям EMA и FDA, дронедарон рекомендован для снижения риска персистирующей ФП или трепетания предсердий с недавним эпизодом ФП у пациентов с дополнительными факторами риска (возраст старше 70 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, недавние случаи цереброваскулярных событий в анамнезе, увеличение левого предсердия более 5 см, сниженной ФВ  $\leq 40\%$ ) при синусовом ритме или перед кардиоверсией. Следует исключить терапию дронедароном пациентам с постоянной формой ФП, больным хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV ФК по NYHA, или с нестабильно протекающей ХСН II-III ФК по NYHA и эпизодом недавней декомпенсации и госпита-

лизацией по поводу утяжеления симптомов ХСН [23-25].

В 2011 г. дронедарон был внесен FDA в список препаратов, нуждающихся в дополнительном анализе: для этих лекарственных средств были определены потенциальные признаки серьезного риска или новая информация по их безопасности. FDA обнаружены возможность развития почечной и печеночной недостаточности, развития и ухудшения течения застойной сердечной недостаточности, усиление антикоагулянтного эффекта варфарина при приеме дронедарона [26]. Повышение уровня креатинина указывается производителем как одно из частых побочных действий дронедарона. Отмечается, что препарат не влияет на клубочковую фильтрацию и почечный кровоток, а данное побочное действие дронедарона связано с ингибированием секреции креатинина на уровне канальцев. Однако все перечисленные побочные эффекты нуждаются в дополнительном исследовании. В соответствии с правилами FDA, врачи не должны прекращать назначение дронедарона, а пациенты не должны прекращать его прием, однако необходимо дополнительное изучение препарата, чтобы определить, существует ли причинно-следственная связь между указанными событиями [25].

По заключению EMA от 21.09.2011 г., рекомендовано ограничить использование дронедарона. Согласно выводам данного документа, «Мультак» (дронедарон) – антиаритмический препарат, рекомендованный к назначению пациентам с пароксизмальной или персистирующей ФП (т.е. непостоянной формой ФП) с восстановленным синусовым ритмом, используемый для удержания синусового ритма.

Лечение дронедароном может проводиться только врачом-специалистом строго по показаниям после рассмотрения возможности назначения других антиаритмических препаратов. Запрещено назначать дронедарон пациентам с постоянной формой ФП, с хронической сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка; больным, имевшим в анамнезе симптомы поражения печени, легких, возникших при приеме амиодарона или других антиаритмиков. При терапии дронедароном в течение нескольких первых недель необходимо контролировать не только ритм сердца, но и показатели функции печени, почек, легких. При рецидиве ФП на фоне терапии дронедароном следует рассмотреть вариант отмены препарата [27, 28].

## Заключение

Таким образом, по результатам РКИ, согласно рекомендациям по лечению больных ФП Европейского общества кардиологов и Американской Ассоциации Сердца, новый антиаритмический препарат дронедарон может использоваться для терапии таких пациентов при непостоянной форме ФП, отсутствии дис-

функции левого желудочка, симптомов хронической сердечной недостаточности. Однако в результате выявленных серьезных нежелательных явлений при приеме дронедафона, согласно заключению контролирую-

щих организаций (FDA и EMA), препарат нуждается в дополнительном изучении и должен назначаться строго по показаниям под обязательным контролем лечения врачом-специалистом.

## Литература

- Stewart S., Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-21
- Nieuwlaat R., Capucci A., Camm AJ et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC members countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-34
- Lip GYH, Tse H.-F. Management of atrial fibrillation. *Review. Lancet* 2007; 370: 604-18
- Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patients characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-34
- Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:967-75
- 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:104-123
- ESC guidelines 2010 on the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-2429
- 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(12):857-867
- Van Gelder I.C., Groeneweld H.F., Crijns H.J.G.M. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73
- 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;347:1825-33
- Hohnloser S.H., Kuck K.-H., Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94
- Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6
- Мегелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. - 1528 с.
- Epstein A.E., Bigger J.T., Wyse D.G. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *Am Coll Cardiol* 1991;18:14-9
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-33
- McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R. et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/technology assessment). In: Agency for Healthcare Research and Quality. 2001, Publication No. AHRQ 01-E26.
- Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF) Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20
- Piccini J.P., Hasselblad V., Peterson E.D. et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(12):1089-95
- Hohnloser S.H., Crijns H.J.G.M., van Eickels M. for the ATHENA investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78
- Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. et al. for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99
- Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687
- Lehner J.P., Connolly S. Sanofi provides Multaq® Phase IIIb PALLAS trial update. Available on: <http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/8099/news/industry-news/sanofi-provides-multaq-%20%ae-phase-iiib-pallas-trial-update>. Date of access 17.10.2011
- Lowes R. New FDA Watch List Has Drug Making Fifth Straight Appearance. Available on: <http://www.medscape.com/viewarticle/746530>. Date of access 17.10.2011
- Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between January – March 2011. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/UCM082196>. Date of access: 17.10.2011
- FDA U.S. Food and drug administration. U.S. department for Health and Human Services. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm258366.htm>. Date of access 17.10.2011
- FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm>. Date of access 17.10.2011
- Questions and answers on the review of Multaq (dronedarone). EMA/CHMP/706259/2011. Available on: <http://www.ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports>. Date of access 17.10.2011
- European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq. EMA/CHMP/718819/2011. Available on: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people\\_listing\\_000025.jsp&murl=menus/about\\_us/about\\_us.jsp&mid=WC0b01ac058002d8d98&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000025.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac058002d8d98&jsenabled=true). Date of access 17.10.2011

Поступила 29.09. 2011  
Принята в печать 04.10.2011

## СООБЩЕНИЕ ОБ ОШИБКАХ

В тексте Рекомендаций ВНОК 2011 г. «Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», опубликованных в РФК 2011; 7, Приложение к №5, на стр. 56 пропущена Таблица 14:

Таблица 14. Индекс риска кровотечений HAS-BLED

Буква из названия	Клинические характеристики (факторы риска кровотечения)	Баллы
H	Артериальная гипертония (САД >160 мм рт.ст.)	1
A	Нарушение функции почек (диализ, пересадка почки или ХПН с уровнем креатинина крови >200 мкмоль/л) или печени (цирроз или билирубин крови >2 раз от ВПЛН + повышение в крови АЛТ/АСТ/ЩФ более 3 раз от ВПЛН) - по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение в анамнезе или заболевания с повышенным риском кровотечения (анемия, геморрагический диатез)	1
L	Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне менее 60% времени)	1
E	Возраст более 65 лет	1
D	Прием антитромбоцитарных препаратов или НПВП или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

САД – систолическое артериальное давление; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ВПЛН – верхний предел лабораторной нормы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МНО – международное нормализованное отношение; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты



## К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ВЛАДИМИРА СЕМЕНОВИЧА ЗАДИОНЧЕНКО

22 ноября 2011 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки РФ Владимиру Семеновичу Задионченко — заведующему кафедрой терапии и семейной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета.

В 1964 г. Владимир Семенович закончил лечебный факультет II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. В 1964-1968 гг. работал в должности младшего научного сотрудника проблемной кардиологической лаборатории под руководством академика РАМН П.Е. Лукомского. В 1968 г. В.С. Задионченко защитил кандидатскую диссертацию, посвященную проблеме коррекции нарушений липидного обмена у кардиологических больных, став у истоков нового научного направления изучения и коррекции дислипидемий. В 1968-1972 гг. Владимир Семенович — ассистент кафедры госпитальной терапии II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. С 1972 г. научная и преподавательская деятельность В.С. Задионченко неразрывно связана с Московским государственным медико-стоматологическим университетом. В 1982 г. В.С. Задионченко защитил докторскую диссертацию по теме «Многофакторный анализ физической работоспособности и ее медикаментозная коррекция при хронической ишемической болезни сердца». В 1985 г. им была организована кафедра внутренних болезней №5 (поликлиническая терапия) — в то время вторая в СССР кафедра такой специализации. Более чем за 25 лет своей деятельности кафедра выросла в хорошо организованный научно-исследовательский и педагогический коллектив, имеющий высокий рейтинг в университете и за его пределами.

В течение 10 лет В.С. Задионченко был деканом факультета последипломного образования МГМСУ, в 1982-2002 гг. — ученым секретарем Университета, с 2002 по 2007 гг. — проректором по последипломному образованию и воспитательной работе, одновременно возглавляя докторский диссертационный совет по терапии и кардиологии. В течение 12 лет работал в экспертной комиссии по терапевтическим специальностям ВАК России.

В деятельности В.С. Задионченко гармонично сочетаются качества блестящего клинициста и талантливого ученого; его многолетний клинический и педагогический опыт нашел отражение в более чем 400 публикациях. Он автор 5 изобретений, 7 книг по педагогике высшей медицинской школы. Владимир Семенович опубликовал 12 монографий и руководств для врачей. Не-

однократные выступления с докладами на конференциях и конгрессах принесли ему заслуженное признание в научных медицинских кругах.

Под руководством Владимира Семеновича защищены 5 докторских и 45 кандидатских диссертаций, организовано большое количество симпозиумов и конференций в различных городах России, вышли монографии, методические руководства.

Под руководством Владимира Семеновича развивается такое научное направление, как лечение острого коронарного синдрома, внедряются новые методы диагностики и оценки эффективности терапии (микроциркуляция, гемостаз, реология, эндотелиальная дисфункция, пульсоксиметрия, стресс-эхокардиография), активно и успешно развивается направление коморбидная патология. В клинике проводится комплексное клиничко-функциональное исследование больных с хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистой патологией.

Большую часть своего времени Владимир Семенович отдает педагогической работе. Его лекции по проблемам внутренней медицины, утренние конференции, на которых, с опорой на конкретные клинические ситуации, обсуждаются самые острые вопросы диагностики и лечения, снискали уважение среди коллег и учеников. Тщательно подготовленные им выступления и доклады отличаются высоким профессионализмом и великолепной подачей материала.

Проф. В.С. Задионченко является членом правления российских научных обществ кардиологов и терапевтов, членом редколлегии 7 научных медицинских журналов. Награжден орденом Дружбы, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2 степени, медалью «850-летие Москвы», медалью Федора Гааза. В 1997 г. В.С. Задионченко присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет Владимира Семеновича с замечательным юбилеем и желает ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов в научной и преподавательской работе на благо процветания страны.



24 ноября Наталья Петровна Кутишенко – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинических испытаний отдела профилактической фармакотерапии – отметила юбилей.

Уже 20 лет трудится Н.П. Кутишенко в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. За эти годы она прошла путь от клинического ординатора до руководителя лаборатории. Сейчас основное направление работ Н.П. Кутишенко – изучение терапевтической эквивалентности близких по действию кардиологических лекарственных препаратов (в первую очередь антиангинальных, антигипертензивных и гиполипидемических).

Несмотря на занятость, Наталья Петровна нашла время дать интервью нашему журналу, с которым сотрудничает практически с начала его основания.

### — Наталья Петровна, почему именно медицинский институт?

— Вероятно, на выбор профессии повлиял пример мамы: она довольно долго работала участковым терапевтом, потом — в госпитале. Заботясь о здоровье пациентов, свое не уберегла: ушла из жизни раньше времени, больничный лист ни разу не брала.

Когда я училась в школе, думала о техническом вузе. Но пример мамы всегда был перед глазами, и я стала врачом. В отдел, где работаю уже 20 лет, пришла сформировавшимся специалистом, проработав до этого 4 года в кардиологическом отделении Нарофоминской ЦРБ. Считаю, что мне очень повезло: у нас доброжелательный, профессиональный коллектив. Мои коллеги всегда готовы помочь. Я настолько хорошо себя здесь чувствую, что мысль уйти отсюда, найти другую работу за это время ни разу не приходила в голову.

Кардиологию выбрала, потому что это направление, на мой взгляд, самое интересное, перспективное и актуальное: от сердечно-сосудистых заболеваний в России ежегодно умирает более 1 млн человек, из них около 100 тысяч — в трудоспособном возрасте. Как следствие, становятся инвалидами около 375 тысяч человек.

### — Как Вы начали заниматься дженериками, или, как их сейчас называют, воспроизведенными лекарственными препаратами? Какова социальная значимость Ваших исследований?

— Значительным достижением современной клинической фармакологии явилось создание лекарств, способных не просто влиять на симптомы заболевания, но и улучшать прогноз жизни больных, т.е. снижать показатели смертности за счет уменьшения вероятности

сердечно-сосудистых осложнений. Чтобы достичь этого, необходимо назначать те же лекарства и в тех же дозах, что и в выполненных крупных клинических исследованиях. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ни в одной стране нет достаточных средств на развитие нашей отрасли, поэтому проведение политики дженерических замен является сейчас важным направлением в области снижения стоимости фармакотерапии и рационального использования лекарственных средств.

Рядом международных документов допускаются различия в лечебном эффекте оригинальных лекарств и дженериков или различных дженериков между собой, существует даже такой термин — «дженерическая замена». Наш отдел, возглавляемый профессором С.Ю.Марцевичем, очень много сил посвятил разработке методических подходов оценки терапевтической эквивалентности дженериков и оригинальных препаратов в кардиологии, нами создана уникальная база данных контролируемых клинических исследований, выполненных в России с препаратами-дженериками, представленная в настоящее время на сайте [www.cardiodrug.ru](http://www.cardiodrug.ru).

### — Тем не менее, в наших аптеках сегодня можно купить и фальшивые лекарства.

— К медицине, к нашей работе в частности, это прямого отношения не имеет. Хочу пояснить. На фармацевтический рынок, действительно, могут попасть препараты невысокого качества. В определенной степени это может относиться и к некоторым дженерикам. Обычно дженерик допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального препарата, как правило, на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных

биоэквивалентности. Назначая дженерик, врач априори рассчитывает на его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, но может столкнуться и с несоответствием терапевтического эффекта. Как оказалось, причин для этого существует достаточно много: от качества субстанции и наполнителей до отдельных этапов производства препарата. В любом случае, такие препараты официально зарегистрированы и разрешены к применению на территории РФ. А обман покупателей, когда им продают действительно поддельные лекарства, изготовленные исключительно с целью наживы - преступление, которым должны заниматься компетентные органы.

**— Как уберечь пациентов от опасной покупки?**

— Во-первых, хотелось бы посоветовать пациентам не заниматься самолечением. Во-вторых, не столько прислушиваться к рекламе, сколько следовать советам лечащего врача, знакомиться с популярной медицинской литературой. Прекрасно понимаю, что врачам порой довольно трудно бывает разобраться в многообразии лекарственных препаратов и их аналогов, ведь не секрет, что у некоторых препаратов их количество достигает нескольких сотен.

Именно поэтому наши усилия направлены не столько на пациентов, хотя повышение грамотности положительно скажется на их здоровье, сколько на врачей, которым действительно трудно выбрать эффективный препарат в огромном количестве новых лекарственных форм. Кстати, недавно мы провели исследование, которое показало, что сами врачи не всегда способны правильно оценить свое здоровье и назначить в связи с этим адекватную терапию. Это, конечно, не может не отражаться и на качестве лечения пациентов.

Наш отдел проводит большую просветительскую работу. В рамках ВНОК разработаны специальные образовательные программы, наши сотрудники выступают на конгрессах, симпозиумах, публикуют свои работы в различных изданиях. Нами были подготовлены Рекомендации ВНОК по рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний в 2009 г. и по оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в 2011 г. Большую помощь нам оказывает и ваш журнал.

**— Кстати, о журнале. Ваша научная работа начиналась параллельно с работой над журналом «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». Расскажите, пожалуйста, как все начиналось, с чем Вам пришлось столкнуться, какие трудности возникали на пути?**

— Пять лет назад, когда было принято решение об издании журнала, меня пригласили в качестве эксперта, отбирающего статьи для публикации. Потом я стала от-

ветственным секретарем. Первыми авторами журнала в основном были наши близкие коллеги. Когда журнал заявил о себе, поток статей существенно возрос. Приходилось искать рецензентов, иногда в других городах, сглаживать конфликты, порой возникающие между автором и рецензентом, добиваться взаимопонимания. Конкурса авторов у нас нет, написать может любой, но требования к качеству материала очень высокие — журнал входит в список журналов ВАК и мы стараемся еще больше повысить требования к публикациям, поскольку хотим, чтобы он был востребован и признан не только на постсоветском пространстве, но и за рубежом. Для этого делаем достаточно много, поставили задачу попасть в международный индекс цитирования. И для журнала, и для авторов, и для читателей это будет большой плюс.

Наши читатели и авторы — кардиологи, терапевты, исследователи. Журнал рассказывает о новых препаратах и способах лечения, о проблемах лечения кардиологических пациентов. Есть материалы о дженериках, новых терапевтических подходах к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Очень интересны рубрики, которые ведут наш главный редактор Рафаэль Гегамович Оганов и Сергей Юрьевич Марцевич — о новостях международных и российских конгрессов. Область распространения журнала ежегодно увеличивается. Самые дальние подписчики — на Дальнем Востоке, в Хабаровске. Сегодня это один из самых высоконаучных журналов. Он востребован. Думаю, у него большое будущее.

**— Вы говорили о международных конгрессах, обмене опытом российских и зарубежных специалистов. Чего, на Ваш взгляд, не хватает отечественным научным работникам?**

— Возможности проводить свои исследования. Большею частью они спонсируются фармацевтическими кампаниями, государство может участвовать в материальной поддержке каких-то фундаментальных исследований. Существует много клинических ситуаций, для решения которых не хватает научно обоснованных фактов, тогда как концепция доказательной медицины в отношении как клинического, так и экономического преимущества определенного вида вмешательства строится исключительно на данных, полученных в результате грамотно спланированных и проведенных исследований.

*От редакции. Коллектив журнала от всего сердца поздравляет Наталью Петровну с прошедшим юбилеем, желает крепкого здоровья и творческих успехов в научной работе!*

**Беседовала Наталья ДОЛГУШИНА**

## Результаты выборов действительных членов (академиков) и членов-корреспондентов на XXV (88) сессии общего собрания РАМН (7–9 декабря 2011 г.)

### Действительные члены (академики)

#### Отделение клинической медицины РАМН

По специальности акушерство и гинекология

**Краснопольский Владислав Иванович**

По специальности анестезиология и реаниматология

**Гельфанд Борис Рувимович**

По специальности гематология

**Савченко Валерий Григорьевич**

По специальности нейрохирургия

**Крылов Владимир Викторович**

По специальности онкология (детская)

**Поляков Владимир Георгиевич**

По специальности офтальмология

**Аветисов Сергей Эдуардович**

По специальности педиатрия

**Румянцев Александр Григорьевич**

По специальности рентгеноваскулярная кардиология

**Алекян Баграт Гегамович**

По специальности сердечно-сосудистая хирургия

**Белов Юрий Владимирович**

По специальности терапия

**Ройтберг Григорий Ефимович**

По специальности трансплантология

и искусственные органы

**Готье Сергей Владимирович**

По специальности флебология

**Кириенко Александр Иванович**

По специальности хирургия

**Кубышкин Валерий Алексеевич**

По специальности эндокринология (клиническая)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**

#### Отделение медико-биологических наук РАМН

По специальности клиническая физиология

**Ревившили Амиран Шотаевич**

По специальности онкоморфология

**Франк Георгий Авраамович**

По специальности фармакология

**Спасов Александр Алексеевич**

#### Отделение профилактической медицины РАМН

По специальности гигиена

**Зайцева Нина Владимировна**

По специальности медицина катастроф

**Гончаров Сергей Федорович**

По специальности микробиология

**Кутырев Владимир Викторович**

По специальности фармакоэкономика

**Хабриев Рамил Усманович**

По специальности эпидемиология

**Брико Николай Иванович**

#### Сибирское отделение РАМН

По специальности кардиохирургия

**Караськов Александр Михайлович**

По специальности онкология

**Чойнзонов Евгений Лхаматцэренович**

#### Северо-западное отделение РАМН

По специальности кардиология

**Шляхто Евгений Владимирович**

По специальности ревматология

**Мазуров Вадим Иванович**

По специальности хирургия

**Багненко Сергей Федорович**

По специальности эндокринная хирургия

**Майстренко Николай Анатольевич**

### Члены-корреспонденты

#### Отделение клинической медицины РАМН

По специальности акушерство и гинекология

**Макацария Александр Давидович**

По специальности акушерство,

гинекология и перинатология

**Курцер Марк Аркадьевич**

По специальности гастроэнтерология

**Маев Игорь Вениаминович**

По специальности диабетология

**Шестакова Марина Владимировна**

По специальности детская эндокринология

**Петеркова Валентина Александровна**

По специальности кардиология

**Чазова Ирина Евгеньевна**

По специальности клиническая  
аллергология (детская)

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**

По специальности нейрореаниматология

**Пирадов Михаил Александрович**

По специальности нейрорентгенология

**Пронин Игорь Николаевич**

По специальности онкогинекология

**Ашрафян Левон Андреевич**

По специальности торакальная хирургия

**Порханов Владимир Алексеевич**

По специальности трансплантология  
и искусственные органы

**Хубутия Могели Шалвович**

По специальности урология

**Каприн Андрей Дмитриевич**

По специальности урология-андрология

**Камалов Армаис Альбертович**

По специальности челюстно-лицевая хирургия

**Кулаков Анатолий Алексеевич**

#### Отделение медико-биологических наук

По специальности биотехнология

**Киселев Всеволод Иванович**

По специальности иммуногенетика

**Алексеев Леонид Петрович**

По специальности космическая  
биология и медицина

**Моруков Борис Владимирович**

По специальности медицинская протеомика

**Лисица Андрей Валерьевич**

По специальности молекулярная биология

**Говорун Вадим Маркович**

По специальности фармакология

**Тюренко Иван Николаевич**

По специальности химия  
лекарственных средств

**Гудашева Татьяна Александровна**

#### Отделение профилактической медицины РАМН

По специальности антибиотики

**Фирсов Александр Алексеевич**

По специальности гигиена

**Кучма Владислав Ремирович**

По специальности микробиология

**Дятлов Иван Алексеевич**

По специальности эпидемиология

**Михайлов Михаил Иванович**

По специальности эпидемиология

**Акимкин Василий Геннадьевич**

#### Сибирское отделение РАМН

По специальности кардиология

**Попов Сергей Валентинович**

По специальности клиническая иммунология

**Черных Елена Рэмовна**

По специальности клиническая  
фармакология

**Удуд Владимир Васильевич**

По специальности наркология

**Бохан Николай Александрович**

По специальности нейрохирургия

**Кривошапкин Алексей Леонидович**

По специальности пульмонология

**Колосов Виктор Павлович**

#### Северо-западное отделение РАМН

По специальности анестезиология  
и реаниматология

**Полушин Юрий Сергеевич**

По специальности детская травматология  
и ортопедия

**Баиндурашвили Алексей Георгиевич**

По специальности иммунология

**Тотолян Арег Артемович**

По специальности кардиохирургия

**Хубулава Геннадий Григорьевич**

По специальности нейротравматология

**Щербук Юрий Александрович**

По специальности оториноларингология

**Янов Юрий Константинович**

По специальности трансплантология  
и искусственные органы

**Гранов Дмитрий Анатольевич**

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляет всех ученых, избранных в действительные члены и члены-корреспонденты РАМН, и желает им крепкого здоровья и новых достижений в медицинской науке.

# ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

Отдел последипломного образования ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России (Лицензия на право ведения образовательной деятельности №1833 от 22 августа 2011 г.) проводит на договорной основе учебные циклы повышения квалификации врачей в 2012 году. По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации.

I. В начале 2012 г. будут проходить следующие циклы:

## **1. Формирование здорового образа жизни.**

Цикл тематического усовершенствования для врачей Центров здоровья.

Продолжительность обучения – 72 часа  
(12 рабочих дней).

24 января – 10 февраля 2012 г.

Возможно дистанционное обучение.

## **2. Актуальные вопросы современной кардиологии.** Сертификационный цикл – продление имеющихся сертификатов.

Продолжительность обучения – 144 часа  
(24 рабочих дня).

30 января – 2 марта 2012 г.

## **3. Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины.**

Продолжительность обучения – 144 часа  
(24 рабочих дня).

9 марта – 11 апреля 2012 г.

II. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России принимает на обучение выпускников медицинских университетов и врачей-интернов на договорной и целевой основе по следующим позициям:

– клиническая ординатура (2 года) по специальности «кардиология»;

– клиническая аспирантура (3 года) по специальности «кардиология».

С условиями приёма можно подробно ознакомиться на официальном сайте ФГБУ «ГНИЦПМ» в разделе «образование» ([www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)).

III. Приглашаем к сотрудничеству фармацевтические компании, производителей медицинского оборудования и все заинтересованные организации для проведения круглых столов, симпозиумов, конференций и т.п. на базе нашего учреждения. К вашим услугам большой конференц-зал на 300 мест, учебная аудитория на 50 мест и малый конференц-зал на 30 мест с системой конференц-связи и дистанционного обучения. Все залы оснащены современной мультимедийной демонстрационной аппаратурой.

---

Возможно проведение дистанционного обучения для регионов.

Занятия проводятся по адресу:

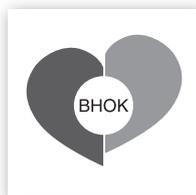
101490, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10 (метро «Китай-город»)

Оплата принимается как по безналичному, так и по наличному расчёту.

По всем вопросам, связанным с данными предложениями, обращаться к руководителю отдела последипломного образования Кукушкину Сергею Кузьмичу.

Тел./факс +7 495 627 0374

e-mail: [sk\\_kukushkin@gnicpm.ru](mailto:sk_kukushkin@gnicpm.ru)



Всероссийское научное общество кардиологов  
Самарский Государственный Медицинский Университет  
Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области  
ESC cardiologists of tomorrow

## Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»

1-2 июня 2012 г.  
г. Самара

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Первом международном форуме молодых кардиологов, который состоится в сердце России, на берегах Волги, в Самаре.

Форум станет площадкой для обмена научным и клиническим опытом молодых специалистов из России, Европы, стран СНГ, а также возможностью для молодых врачей повысить свой профессиональный уровень.

В рамках форума запланированы научные и практические сессии, на которых выступят с докладами молодые специалисты, и мастер-классы ведущих экспертов ВНОК, СНГ и Европейского общества кардиологов по актуальным и сложным вопросам профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Регистрационный взнос и публикация тезисов

Для участников моложе 40 лет – бесплатно.

Для участников, тезисы которых будут отобраны для устного представления, будет рассматриваться возможность оплаты проживания в г. Самара.

#### Научные направления Форума

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторы риска
3. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
4. Новое в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Артериальная гипертония

6. Острый коронарный синдром
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Тромбоэмболия легочной артерии
9. Нарушения ритма и проводимости (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
10. Интервенционная кардиология
11. Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
12. Детская кардиология и кардиохирургия
13. Молекулярно-генетические исследования в кардиологии
14. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей (неврологи, эндокринологи, пульмонологи и др.)

#### Языки Форума: английский и русский

При формировании научной программы предпочтение будет отдаваться докладчикам, которые будут готовы сделать доклад на английском языке.

#### Формы участия в форуме:

- научный доклад
- представление клинического случая
- участие в дискуссии/круглом столе
- howtodosession

#### Формы представления докладов:

- устный доклад
- моделируемый постер

### Подача заявок на участие/тезисов

Подача заявок на участие/тезисов осуществляется через официальный сайт Форума [www.samaracardio.ru](http://www.samaracardio.ru)

### Требования к тезисам

Тезисы подаются через официальный сайт Форума [www.samaracardio.ru](http://www.samaracardio.ru).

Объем тезисов – 250 слов.

Структура тезисов – введение, цель, материал и методы, результаты, заключение, ключевые слова.

Тезис должен быть отнесен к одному из научных направлений Форума.

### Требования к клиническим случаям

Клинические случаи подаются через официальный сайт Форума [www.samaracardio.ru](http://www.samaracardio.ru).

Объем клинического случая – 500 слов.

Структура описания клинического случая – краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая.

### Требования к заявкам на дискуссию/круглый стол

Тема дискуссии, основные спорные моменты в данном вопросе, Ваш вклад в обсуждаемую проблему, эксперт, мнение которого Вы хотели бы услышать.

### Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- сателлитные симпозиумы;
- выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

15 ноября - 01 февраля

Прием тезисов

01 апреля

Предварительная программа

### Официальный сайт форума:

[www.samaracardio.ru](http://www.samaracardio.ru)

### По всем вопросам можно обращаться по адресу:

[samaracardio@gmail.com](mailto:samaracardio@gmail.com)

### РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА УЧАСТНИКА

(заполняется только онлайн на официальном сайте Форума)

# УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2011 Г.

## РЕДАКЦИОННЫЕ

- А.С. Лишута – Новые Требования для авторов журнала Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 1, 5
- С.А. Шальнова, А.Д. Деев – Как описывать результаты наблюдательных эпидемиологических исследований – 2, 133

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.М. Горбунов, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, О.Ю. Исайкина, В.Г. Белолипецкая, Е.А. Жабина – Влияние хронотерапии различными антигипертензивными препаратами на суточный профиль артериального давления – 1, 6
- В.В. Якусевич, А.С. Петроченко, В.А. Симонов, Н.Ю. Левшин, А.Д. Деев – Фармакодинамическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикса) и его дженерической копии (Эгитромба). Результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования – 1, 19
- Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков – Состояние функции внешнего дыхания у больных ревматическими пороками сердца, осложнёнными лёгочной гипертензией – 1, 26
- Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов – Купирующая эффективность пропafenона у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий – 1, 31
- С.Ю. Марцевич, Н.А. Дмитриева, А.Д. Деев, Ю.В. Лукина, Л.А. Соколова, В.В. Якусевич – Выбор препарата амлодипина при лечении артериальной гипертензии с точки зрения экономической целесообразности – 1, 37
- Л.Ю. Дроздова, С.Ю. Марцевич, В.П. Воронина – Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Результаты проекта «Здоровье и образование врача» – 2, 137
- В.В. Омеляновский, Е.В. Деркач, П.М. Хайлов, С.Н. Терещенко – Оценка клинико-экономической эффективности проведения догоспитального тромболизиса с применением тенектеплазы – 2, 145
- И.И. Шевченко – Неинвазивная оценка эффективности тромболитической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST – 2, 151
- А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов, Р.Г. Оганов – Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации – 2, 158
- С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, И.В. Вашурин – Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального и дженерического препаратов бисопролола в виде монотерапии или комбинации с S-амлодипином и индапамидом у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. Результаты клинического рандомизированного перекрестного исследования – 2, 167
- С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман, Т.С. Кукушкина, М.И. Воевода, В.Н. Максимов – Предикторная роль коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла – 2, 174
- И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман – Особенности лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике – 2, 177
- В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.М. Шамшинова, М.А. Аракелян – Глаз – зеркало сердечно-сосудистой патологии. Взаимосвязь функционального состояния сетчатки и тяжести течения артериальной гипертензии – 2, 185
- А.П. Ребров, Н.А. Кошелева – Влияние терапевтического обучения и активно-амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение) – 3, 275
- С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, Ю.В. Лукина, Е.Н. Хосева от имени участников исследования – Сравнительный анализ терапии артериальной гипертензии у мужчин и женщин по результатам исследования АККОРД (АКридилл в Комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и Ожирением или сахарным Диабетом 2 типа) – 3, 288
- В.И. Подзолков, Т.И. Никитина, А.Е. Брагина, Н.М. Подзолкова – Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность? – 3, 294
- О.А. Осипова, Н.Н. Курбаков, А.Г. Овсянников, М.А. Власенко – Сравнительная оценка гипотензивного действия периндоприла и лозартана калия у больных артериальной гипертензией и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий перед реваскуляризацией: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования – 3, 300
- А.В. Концевая, А.М. Калинина – Затраты системы здравоохранения России, ассоциированные с курением – 3, 306
- Н.Н. Илов, Р.Н. Шварц, Т.Н. Панова – Когнитивно-мнестические функции у больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста при лечении амлодипином – 3, 313
- С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, А.М. Малышева, Ю.Н. Полянская, Т.Г. Хелия, Н.П. Кутишенко – Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика – 3, 319
- А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Д.В. Ребриков, Д.Ю. Трофимов, Т.И. Коткина, Т.А. Илющенко, А.Д. Деев, Е.П. Панченко – Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца – 4, 409
- И.А. Велижанина, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина, А.В. Рудаков, Т.С. Жупанова – ОПыТ ПРИМенения фиксированных комбинаций рамиприла и гидрохлортиазида у пациентов с Артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ 2): результаты несравнительного исследования – 4, 426
- Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова – Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла – 4, 431
- Л.А. Хаишева, С.В. Шлык – Особенности сосудистого русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Место антитромбоцитарной терапии – 4, 437
- Е.Л. Артанова, Е.В. Салеева, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц – Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов – 4, 442
- А.Т. Абдрашитова, Т.Н. Панова, И.А. Белолопенко, М.В. Френкель – Использование розувастатина в качестве геропротектора у лиц, занятых на газодобывающем производстве – 4, 447
- Э.И. Махиянова, А.С. Галевич – Эффективность и безопасность блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa монофрама при коронарном стентировании пациентов с острым инфарктом миокарда – 4, 452
- Н.С. Белоусова, Л.В. Фролова, Г.Э. Черногорюк, Л.И. Тюкалова – Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин – 4, 457

- А.Ю. Ефанов, Д.Ф. Низамова, Е.Ф. Дороднева, И.В. Медведева, С.В. Шалаев – Гендерные различия в эффективности коррекции факторов риска и приверженности приему рекомендованной лекарственной терапии среди больных, перенесших острый коронарный синдром – 4, 463
- О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, А.Н. Самко, Т.И. Коткина, Д.В. Ребриков, А.Д. Деев, Е.П. Панченко – Медикаментозная коррекция гипергомоцистеинемии и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств – 5, 524
- Р.Д. Курбанов, А.О. Кан, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек – Эффективность и безопасность ивабрадина и бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования – 5, 536
- Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук, С.В. Мальчикова, М.В. Авксентьева, И.Е. Сапожникова, Ю.А.Баландина – Экономические преимущества регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией – 5, 543
- Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова – Купирование осложненного гипертонического криза в практике терапевта: место урапидила и результаты исследования – 5, 549
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, В.А. Егоров, А.В. Загрбелный, А.А. Серажим, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева – Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангинальных препаратов различных групп – нитроглицерина (изосорбида-5-мононитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) – у больных со стабильной стенокардией – 5, 555
- Ю.Б. Белоусов, И.С. Явелов, Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева – Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий – 5, 561
- Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалевский, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман – Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации – 5, 567
- А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева – Амлодипин в коррекции артериальной гипертензии высокого риска: фокус на механизмы воспаления – 5, 574
- Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук – Сравнительная эффективность и безопасность гиполипидемической терапии оригинальным и генерическим симвастатином – 5, 579
- Л.В. Козлова, Р.А. Хохлов, Н.М. Ахмеджанов – Клиническая эффективность применения гликозаминогликанов у больных ишемической болезнью сердца на фоне диабетической нефропатии – 5, 584
- Е.В. Соляник – Использование психометрических визуально-аналоговых шкал в оценке степени тяжести стабильной стенокардии и эффективности антиангинальной терапии – 5, 591
- Е.И. Тарловская, Д.А. Суворова, А.А. Соболев – Различная эффективность антигипертензивной терапии у женщин и мужчин: лозартан против эналаприла – 6, 670
- Л.И. Бурячковская, А.Б. Сумароков, И.А. Учитель, У.М. Гупало – Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе – 6, 677
- В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Ю.А. Томашевская, Л.И. Гусаковская, Е.А. Мельникова – Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность – 6, 685
- Н.С. Чипигина, Г.М. Урвачева, Н.А. Шостак, И.В. Житарева, И.Ю. Житомирская – Кальциноз кольца митрального клапана у пожилых больных. Клинико-эхокардиографическая характеристика – 6, 690
- В.П. Воронина, С.Н. Толпыгина, Н.П. Кутишенко, Н.А. Дмитриева, Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич – Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и воспроизводимых препаратов симвастатина у больных гиперлипидемией – 6, 698
- Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина, И.Е.Сапожникова, Н.С. Максимчук – Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа – 6, 703
- Л.Р. Мирзаханова – Эффективность коронарного стентирования и консервативной терапии у больных пожилого и старческого возраста: результаты длительного проспективного наблюдения – 6, 708
- Н.М. Нуриллаева, А.Г. Гадаев – Опыт работы «Школы здоровья» и роль врача общей практики в борьбе с факторами риска ишемической болезни сердца – 6, 713
- Д.Ю. Платонов, Т.А. Костюк, А.И. Брандт, О.В. Цыганкова – Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца – 6, 718

#### АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- О.М. Посненкова, А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, В.А. Шварц, П.Я. Довгалевский, Е.В. Ощепкова – Качество медикаментозной терапии у больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. Данные регистра артериальной гипертензии – 6, 725
- Р.М. Магдеев, О.В. Решетько, Е.Ю. Рудниченко, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Т.Ю. Гроздова, Л.Н. Волкова – Анализ особенностей фармакотерапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в стационарах различного типа – 6, 733

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Р. Раджан, Р. Натараджан, Г. Виджеарагхан – Результаты применения тентекплазы при массивной тромбоэмболии легких. Клинический случай – 1, 42
- Л.Н. Малай – Атеросклероз: как запустить с часы с «обратным ходом»? Не знаем, не можем или не хотим? – 1, 49
- А.Г. Автандилов, И.И. Есенова, С.Л. Петросов – Эффективность и безопасность бисопролола у молодых мужчин с артериальной гипертонией и ожирением – 2, 193
- О.В. Дралова, М.Л. Максимов – Клинический случай применения прямого ингибитора ренина алискирена в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном и антагонистом кальция амлодипином у пациента с артериальной гипертонией и подагрой – 4, 468
- О.В. Ускова, К.О. Соболев, Г.Е. Гендлин, А.В. Мелехов – Лизис тромба левого желудочка в результате комбинированной антикоагулянтной терапии фраксипарином и варфарином у больной дилатационной кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью. Описание клинического случая – 4, 473
- В.М. Провоторов, И.И. Шевченко, Р.Р. Исламов – Динамика ведения пациентов с острым коронарным синдромом в неинвазивном первичном сосудистом центре (по данным регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2) – 5, 596
- А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова, Т.И. Ульянова – Наследственная отягощенность нарушений внутрижелудочковой проводимости в семье г. Красноярск (клинический случай) – 5, 601
- В.М. Провоторов, С.А. Авдеева – Влияние эритропозтина на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемией: результаты несравнительного исследования – 5, 605
- С.А. Скрипкин, А.В. Лоленко, В.В. Радионов, М.В. Манько, А.Е. Булак – Догоспитальный тромболитиз в Красноярске: результаты ретроспективного сравнительного исследования – 5, 609
- Ю.Ф. Салахова, С.В. Гарькина, Т.В. Кислухин, Д.В. Дупляков, В.С. Иванов, Е.Р. Перунова, Э.И. Баженова, С.Е. Бурназян, С.М. Хохлунов – Эмболия коронарных артерий фрагментированными тромбами из левого желудочка у пациента с постинфарктной аневризмой – 6, 739
- Д.Н. Перуцкий, И.Б. Коваленко, С.Л. Константинов, Т.И. Макеева, М.В. Филатов – Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца – 6, 744
- В.Г. Трегубов, С. Г.Канорский, В.М. Покровский – Влияние метопролола суцината на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса. Результаты несравнительного исследования – 6, 752

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

- Ю.А. Бунин – Трепетание предсердий: современные возможности диагностики и лечения – 1, 57
- Т.И. Туркина, М.Ю. Щербакова – Особенности дислипидемий у детей – 1, 65
- С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, М.В. Голшмид, Г.Ю. Захарова, И.И. Синицина – Подавление активности ренин-ангиотензиновой системы с целью профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: современное распределение «ролей» с точки зрения клинического фармаколога – 1, 70
- Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, И.В. Новиков – Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической постэмболической легочной гипертензии – 2, 199
- О.В. Гайсёнок – Внезапная сердечная смерть: этиологические аспекты у разных возрастных групп населения, факторы риска, методы профилактики – 2, 204
- Е.В. Филиппов, С.С. Якушин – Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата – 2, 212
- В.А. Сулимов, А.С. Лишута – Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий – 3, 323
- Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов – Возможности стресс-эхокардиографии в диагностике жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца – 3, 334
- Д.А. Напалков, А.В. Жиленко – Профилактика инсульта в практике интерниста – 3, 342
- С.В. Недогода – Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей – 4, 477
- Н.С. Чипигина, Г.М. Урвачева, Н.А. Шостак – Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана – 4, 483
- Н.А. Джаиани – Выбор комбинации зофеноприла и гидрохлортиазида при лечении артериальной гипертонии – 5, 613
- Н.В. Перова, В.А. Метельская, Е.И. Соколов, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина – Пищевые жирные кислоты – влияние на риск болезни системы кровообращения – 5, 620
- И.С. Явелов – Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным – 6, 757
- В.Г. Сейидов, Б.Г. Андриков – Современная этиотропная диагностика и рациональная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита – 6, 763

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

- М.Ю. Гиляров, В.А. Сулимов – Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: новые данные и новые горизонты – 1, 75
- А.Б. Сумароков – Новые дезагрегантные препараты (Часть 1) – 1, 82
- О.В. Гайсёнок – О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов – 1, 89
- И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков – Особенности антитромботической терапии у больных с артериальной гипертензией. Можно ли сделать лечение безопасным? – 2, 219
- М.В. Леонова – Современный взгляд на амлодипин и новые препараты 5-амлодипина – 2, 227
- А.В. Сусеков, Н.В. Хохлова – Липримар. Пятнадцать лет убедительных доказательств – 2, 231
- Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, И.В. Вашурин – Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать – 2, 241
- И.М. Соколов – Оптимизация лечения больных стенокардией: фокус на верапамил СР – 3, 347

- А.А. Гарганеева – Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Место нифедипина в современной кардиологической практике – 3, 356
- Е.П. Трухачева, М.В. Ежов – Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии – 3, 365
- И.И. Есенова – В центре внимания препараты магния – 4, 487
- И.Н. Бокарев, Л.В. Попова – К 125-летию ацетилсалициловой кислоты – 4, 492
- О.В. Дралова, М.Л. Максимов – Периндоприл – возможности антигипертензивной и нефропротективной терапии – 4, 501
- Я.П. Довгалевский, Л.Е. Кувшинова, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалевский – Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы – 5, 628
- А.Б. Сумароков – Новые дезагрегантные препараты. Часть 2 – 5, 637
- С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина – Новый антиаритмический препарат для лечения фибрилляции предсердий. Данные исследований, клинических рекомендаций, контролируемых организаций – 6, 770

**ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY**

- W.-J. Flu, J.-P. van Kuijk, M. Chonchol, T.A. Winkel, H.J.M. Verhagen, J.J. Bax, D. Poldermans – Срок начала предоперационной терапии бета-блокаторами и эффект на исход операции на сосудах – 1, 94
- S. Nodari, M. Triggiani, U. Campia, A. Manerba, G. Milesi, B.M. Cesana, M. Gheorghiadu, L. Dei Cas – Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией – 2, 246
- C.H. Терещенко – Комментарий к статье S. Nodari и соавт. «Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией» – 2, 257
- L. D'Elia, G. Barba, F.P. Cappuccio, P. Strazzullo – Потребление калия, инсульт и сердечно-сосудистые заболевания. Мета-анализ проспективных исследований – 3, 371
- G. Patti, D. Grieco, G. Dicuonzo, V. Pasceri, A. Nusca, G. Di Sciascio – Влияние высоких и стандартных поддерживающих доз клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и воспаление у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Результаты рандомизированного исследования ARMYDA-150 мг – 5, 644

**АРХИВЫ**

- Н.В. Перова – 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 тромбоземболического 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 – 3, 382
- M.A. Ninci, R. Magliocca, A. Malliani – Эффективность и переносимость лерканидипина у пожилых пациентов с легкой и умеренной гипертензией (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) – 3, 387

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ**

- Заключение совещания экспертов (декабрь 2010 года) – Применение n-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% (Омакора) для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний – 1, 103
- Заключение Экспертов Всероссийского научного Общества Кардиологов (ВНОК), Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике – 1, 107

- Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) – Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов 2010 года – Приложение к № 1-2
- В.А. Сулимов – Комментарии к рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению больных с фибрилляцией предсердий 2010 года – Приложение к № 1-2, 67
- Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) – Рекомендации по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов 2010 года – Приложение к № 3
- Заключение совещания экспертов, июнь 2011 года – Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности – 4, 507
- М.С. Бережнова – Меры помощи в отказе от курения в зарубежных клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний – 4, 510
- Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций – Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА 2011 года – Приложение к № 4
- Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций (секция рациональной фармакотерапии) – Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК 2011 года – Приложение к № 5
- Объединенная Рабочая группа по подготовке рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов (РАСМИРБИ), Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ), Ассоциации детских кардиологов России – Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу 2011 года – Приложение к № 6

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

- Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн, П.К. Гече, Т. Ланг, от группы CONSORT – Заявление CONSORT о стандартах представления результатов рандомизированных испытаний: разъяснения и уточнения (2001) (окончание) – 1, 110

#### ФОРУМЫ

- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Л.Ю. Дроздова – Новости последнего конгресса Американской коллегии кардиологии (Новый Орлеан, 2-5 апреля 2011 г.) – 3, 391

- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко – Исследование STICH – значимость лекарств у больных ИБС оказалась выше, чем ожидалась – 4, 516
- С.Ю. Марцевич – Конгресс Европейского кардиологического общества в Париже: что взять на заметку практическому врачу – 5, 653

#### ЮБИЛЕИ

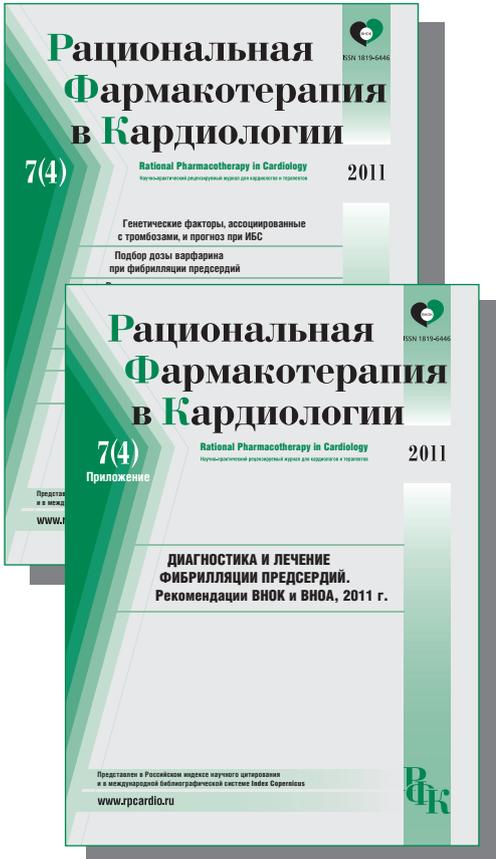
- К юбилею профессора В.В. Якусевича – 2, 259
- К юбилею академика А.П. Голикова – 3, 394
- Н.В. Долгушина – Медицина - работа души – 5, 658
- К юбилею профессора Владимира Семеновича Задюнченко – 6, 775
- Н.В. Долгушина – Моя жизнь – кардиология – 6, 776

#### НЕКРОЛОГ

- Памяти Виктора Алексеевича Люсова – 5, 664

#### ИНФОРМАЦИЯ

- Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011 – 1, 117; 2, 263; 3, 399
- Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием 14-15 сентября 2011 – 1, 119; 2, 265; 3, 401
- Справка о работе редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2010 году – 1, 121
- Правила публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» – 1, 122
- Подписка на журнал – 1, 127; 2, 269; 3, 403; 4, 523; 5, 665; 6, 787
- Лауреаты III ежегодной национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» будут названы 19 мая – 2, 261
- Г.Я. Масленникова – Отчет о проведении научно-образовательного форума «Кардиология 2011» – 2, 267
- Пресс-релиз 19.05.2011 – Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» – 3, 396
- Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов – 5, 662; 6, 781
- Результаты выборов действительных членов (академиков) и членов-корреспондентов на XXV (88) сессии общего собрания РАМН (7-9 декабря 2011 г.) – 6, 778
- Информационное письмо. Последипломное и дополнительное образование врачей – 6, 780
- Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2011 г. – 6, 783



## 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 6 номеров и приложения 2012 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2012 г. (6 номеров с приложениями)
Для индивидуальных подписчиков	1020 руб
Для предприятий и организаций	1560 руб

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

2012

### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 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

№ 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 2012 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 6 номеров и приложения 2012 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](mailto:rpc@sticom.ru).

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto: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

«Ф.И.О., адрес плательщика»

### Анкета читателя

Фамилия.....  
Имя.....  
Отчество.....  
Почтовый индекс.....  
Адрес доставки (подробно).....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....



Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки:  Индивидуальный  Для предприятий и организаций



Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

Европейское общество по артериальной гипертонии

Российское медицинское общество по артериальной гипертонии

Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Минздравсоцразвития РФ

## *VIII Всероссийский конгресс*

# «Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней»

**5-7 марта 2012 года**  
**г. Москва**

Оргкомитет: ФГБУ Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

тел.: 8-495-414-62-70, 8-499-262-75-62

тел./факс: 8-495-414-62-14, 8-499-149-08-51

Место проведения: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а,  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Вся информация на сайтах:

[www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru), [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

Тезисы принимаются до 1 февраля 2012 г.



# ЭГИЛОК® РЕТАРД

метопролол 50 мг, 100 мг N 30

**Эгилек Ретард в новой пеллетной форме  
обеспечивает надежный 24-часовой контроль  
АД и сохраняет жизнь больных ИБС и АГ**



**ЭГИЛОК РЕТАРД®, ЭГИЛОК®** (метопролол). **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилека 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза - 400 мг/сут в два приема. Обычная доза Эгилека Ретард - 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут в один прием. **Форма выпуска.** Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке, 100 мг - по 30 и 60 шт. в упаковке.

**ЭГИЛОК РЕТАРД®.** Таблетки 50 и 100 мг по 10 и 30 шт в упаковке. **Показания к применению.** Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, профилактика приступов мигрени. **Противопоказания.** АВ-блокада II, III степени, синоатриальная блокада, ЧСС менее 50 уд/мин, синдром слабости синусового узла, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., острая сердечная недостаточность, выраженные нарушения периферического кровообращения. **Побочное действие.** Нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, синдром Рейно, бронхоспазм, головокружение, утомляемость.

Регистрационный номер: П № 015639/01, П № 015121/01  
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

