



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2009

2

**DRUG PRESCRIPTION IN ACUTE CORONARY
SYNDROME / СТРУКТУРА НАЗНАЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОКС**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ИНЕРТНОСТЬ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ССЗ**

**ПАТОГЕНЕЗ
ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИКАРДИТА**

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ
СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

**НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ЛИПИДОЛОГИИ**

**ИННОВАЦИОННАЯ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТЭЛА**



Экватор®
амлодипин 5мг, лизиноприл 10мг

В два раза больше аргументов!

Амлодипин - отличная эффективность
+ Лизиноприл - защита иАПФ



ГЕДЕОН РИХТЕР

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины Росмедтехнологий

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2009; Т.5, №2
RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2009; v.5, N2

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Бойцов С.А.

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

Ответственный секретарь

Кутишенко Н.П.

Научный редактор

Аничков Д.А.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Голиков А.П. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Задюнченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

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)

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Тел. (495) 625-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru



Столичная Издательская Компания

Издатель:

ООО "Столичная Издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 19-2

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

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

URL: www.rpcardio.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2009

© ООО "Столичная Издательская Компания", 2009

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 изданий Высшей Аттестационной Комиссии (редакция от апреля 2008) для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования. Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

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

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный анти тромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 200 миллионов пациентов



КЛЕКСАН®
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

Краткая информация о препарате Клексан®.

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг эноксапарина натрия. Фармакологические свойства эноксапарина – низкомолекулярный гепарин, оказывающий анти тромботическое действие. **Показания к применению:** Профилактика венозных тромбозов и эмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме. Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Профилактика образования тромба в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится подкожно. Его нельзя вводить внутримышечно! Взрослые: профилактика венозных тромбозов и эмболий: при наличии умеренного риска – 20 мг один раз в день в течение 7-10 дней; при высоком риске – 40 мг/сут. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями: 40 мг один раз в день в течение 6-14 дней. Лечение венозных тромбозов и эмболий: 1.5 мг/кг один раз в день или 1 мг/кг 2 раза в сутки. Длительность: в среднем 10 дней (пока не будет достигнута адекватная антикоагуляция на фоне приема пероральных антикоагулянтов). Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг каждые 12 ч. в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2-8 дней (до стабилизации клинического состояния). Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа: 1 мг/кг в артериальный участок шунта в начале диализа (одной дозы обычно достаточно для 4-часового сеанса). Пожилые: коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек необходимо корректировать дозу препарата в зависимости от клиренса эндогенного креатинина. При клиренсе эндогенного креатинина менее 30 мл/мин. Клексан® вводится из расчета 1 мг/кг массы тела один раз в сутки с лечебной целью и 20 мг один раз в сутки с профилактической целью. Режим дозирования не касается случаев гемодиализа. При легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным; состояния и заболевания, сопровождающиеся высоким риском кровотечений: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма, геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, гепарининдуцированная тромбоцитопения, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Не рекомендуется применение Клексана® у беременных женщин с искусственными клапанами сердца. **Специальные предостережения и особые указания:** до и во время лечения следует регулярно контролировать число тромбоцитов. Используют с осторожностью при следующих состояниях: нарушения гемостаза, язвенная болезнь в анамнезе, недавно перенесенный ишемический инсульт, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, диабетическая ретинопатия, вскоре после неврологических или офтальмологических операций, тяжелый сахарный диабет, недавние роды, эндокардит бактериальный, перикардит, внутриматочная контрацепция, тяжелая травма, открытые раны на больших поверхностях, одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза. Установку или удаление катетера для эпидуральной анестезии следует проводить не ранее, чем через 10-12 ч. после введения профилактической дозы препарата. **Средочные вмешательства на коронарных артериях:** см. полную инструкцию по применению. Искусственные клапаны сердца: не рекомендуется (эффективность и безопасность не установлены). **Взаимодействие:** необходимо отменить салицилаты, НПВП, системные кортикостероиды, декстран, антиагреганты, тромболитики и антикоагулянты, за исключением тех случаев, когда они необходимы. **Беременность и кормление грудью:** не следует применять, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Клексан® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами. **Побочное действие:** кровотечение. При развитии кровотечения отменить введение препарата, установить причину и начать соответствующую терапию. После подкожной инъекции эноксапарина может наблюдаться боль, гематома и легкое местное раздражение. Возможно развитие незначительно выраженной проходящей бессимптомной тромбоцитопении. Описано бессимптомное и обратимое увеличение активности печеночных ферментов. Информацию о нежелательных явлениях, развивавшихся менее чем у 1% больных, см. в полной инструкции по применению. **Передозировка:** при передозировке антикоагулянтный эффект в значительной степени нейтрализовать медленной внутривенной инфузией протамина сульфата. Доза протамина должна соответствовать дозе эноксапарина (например, 1 мг протамина нейтрализует действие 1 мг эноксапарина). Анти-Ха активность эноксапарина полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%).

Регистрационный номер: П №014462/01-180908. Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ВУ.ЕНО.08.10.16

Представительство АО "Санofi-авентис груп" (Франция), 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru


Group
sanofi aventis
Главное здоровье

СОДЕРЖАНИЕ

В НОМЕРЕ	5
АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	
Структура назначений лекарственных препаратов в первые сутки стационарного лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST О.В. Решетько, Н.В. Фурман, Р.М. Магдеев	8
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Возможность использования модулятора костного обмена – стронция ренелата в лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом и артериальной гипертонией Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева, Т.В. Брук, М.С. Безалтынных	18
Оценка равномерности антигипертензивного эффекта амлодипина в контролируемом исследовании В.М. Горбунов, М.И. Смирнова, А.Д. Деев	22
Оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида с целью коррекции сосудистых изменений у пациентов с артериальной гипертонией Л.А. Хаишева	27
Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ	33
Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний Э.В. Минаков, Р.А. Хохлов, Г.И. Фурменко, Н.М. Ахмеджанов	39
О новых звеньях патогенеза хронического перикардита В.В. Кочмашева, Е.Д. Рождественская, Е.С. Беликов, М.А. Дергунова, М.В. Архипов	49
Влияние гипотензивных препаратов на качество жизни больных артериальной гипертонией Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов.....	55
Применение бетаксолола и метопролола тартрата у больных артериальной гипертонией в сочетании со стенокардией напряжения А.А. Андержанова, Ю.В. Гаврилов, В.А. Сулимов.....	59
СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ	
Вторичная легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани Н.А. Шостак, Ю.К. Новиков, А.Л. Черняев, А.А. Клименко, П.В. Новиков	65
Коррекция психовегетативных нарушений у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе Г.Г. Семенкова, Е.Е. Матвиенко	70
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Наблюдательные исследования в липидологии С.А.Шальнова	75
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
Кардиопротективные и нефропротективные свойства ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла Д.А. Напалков, Е.Н. Головенко	79
О целесообразности применения β-адреноблокаторов при артериальной гипертонии: еще раз «за» и «против» В.И. Маколкин	83
Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершенных научных исследований Н.А. Николаев	89
Школы здоровья для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: соотношение андрагогической и педагогической моделей обучения С.К. Кукушкин, Е.А. Поддубская, Ю.В. Лукина, М.Г. Бубнова.....	98
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Рекомендации по диагностике и лечению тромбозмболии легочной артерии Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбозмболии легочной артерии.....	103
МЕЖДУНАРОДНЫЕ ФОРУМЫ	
Новости последних кардиологических конгрессов: есть над чем задуматься С.Ю.Марцевич	123
ИНФОРМАЦИЯ	
Вниманию авторов	126
Подписка на журнал	127

CONTENTS

EDITORIAL	5
ANALISYS OF CLINICAL PRACTICE	
The structure of drug prescription in acute coronary syndrome without ST segment elevation on the first day of hospital therapy O.V. Reshetko, N.V. Furman, R.M. Magdeev	8
ORIGINAL STUDIES	
Possibility of bone metabolism modulator (strontium ranelate) usage for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis and arterial hypertension. N.J.Hozjainova, V.M.Tsareva, T.V.Brook, M.S.Bealtyynyh	18
Assessment of amlodipine antihypertensive effect homogeneity in controlled trial V.M. Gorbunov, M.I. Smirnova, A.D. Deev	22
Efficacy and safety of fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide for management of vascular disorders in patients with arterial hypertension L.A. Haisheva	27
Comparison of the metabolic effects of carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity. The CAMELLIA trial. S.Y.Martsevich, N.P.Kutishenko, E.V.Shilova, A.D.Deev, S.A.Shalnova, R.G.Oganov on behalf of working group on CAMELLIA trial	33
Doctor inertness as a factor disturbing effective treatment of cardiovascular diseases E.V. Minakov, R.A. Khokhlov, G.I. Furmenko, N.M. Akhmedzhanov	39
New pathogenic mechanisms of the chronic pericarditis V.V. Kochmasheva, E.D.Rozhdestvenskaya, E.S.Belikov, M.A.Dergunova, M.V.Arhipov	49
Effect of antihypertensive drugs on quality of life in patients with arterial hypertension G.F. Andreeva, A.D. Deev, V.M. Gorbunov	55
Comparison betaxolol and metoprolol tartrate therapies in patients with arterial hypertension associated with stable angina A.A. Anderzhanova, J.V. Gavrilov, V.A. Sulimov	59
ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY	
Secondary pulmonary arterial hypertension in systemic diseases of connective tissue N.A.Shostak, J.K.Novikov, A.L. Chernayev, A.A.Klimenko, P.V.Novikov	65
Correction of psycho-autonomic disorders in women with arterial hypertension during postmenopausal period G.G.Semenkova, E.E.Matvienko	70
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
Observational trails in lipidology S.A.Shalnova	75
POINT OF VIEW	
Cardioprotective and nephroprotective effects of angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril D.A. Napalkov, E.N. Golovenko	79
Reasons for β-adrenoblocker use in arterial hypertension: one more time about pro and contra V. I. Makolkin	83
Innovative antihypertensive therapy in the light of completed clinical trials N. A. Nikolaev	89
School of health for patients with cardio-vascular diseases: balance between andragogic and pedagogic educational models. S.K.Kukushkin, E.A.Poddubskaya, Y.V.Lukina, M.G.Bubnova	98
THERAPY GUIDELINES	
Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)	103
INTERNATIONAL FORUMS	
News of the last cardiology congresses: there is what to think over S. Y. Martsevich	123
INFORMATION	
To author's attention	126
Subscription to the journal	127

Анализ клинической практики

Drug prescription in acute coronary syndrome / Структура назначения лекарственных средств при ОКС

Стационар	ОКС БПСТ	
	НС	ИМ без Q
КБ, n (%)	458 (70,9)	188 (29,1)
МБ, n (%)	188 (52,2)	172 (47,8)
ЦРБ, n (%)	198 (73,3)	72 (26,7)
Всего, n (%)	844 (66,1)	432 (33,9)

Таблица 2. Частота случаев инфаркта миокарда без Q и нестабильной стенокардии в стационарах области

О.В. Решетько и соавторы (с. 8) изучили структуру назначений лекарственных средств при остром коронарном синдроме (ОКС) в первые сутки стационарного лечения в больницах Саратова и Саратовской области в 2005 г. По итогам она оказалась далека от оптимальной. При этом характер терапии зависел от типа стационара: максимально соответствовали современным международным и российским клиническим рекомендациям назначения врачей клинической больницы, меньше – муниципальной больницы и ЦРБ.

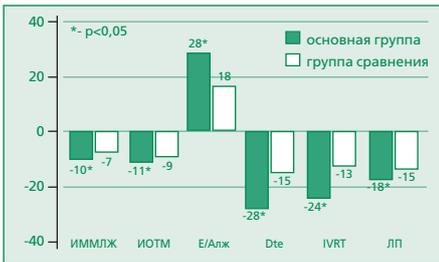


Рисунок 1. Динамика показателей ремоделирования сердца в основной группе на фоне десятимесячной терапии стронция ранелатом

Оригинальные исследования

Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза и АГ

Н.Ю. Хозяинова и соавторы (с. 18) изучили влияние модулятора костного обмена – стронция ранелата – на минеральную плотность костной ткани и показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом и артериальной гипертензией (АГ). Авторы показали, что стронция ранелат в составе комплексной терапии женщин с постменопаузальным остеопорозом и АГ оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики, сердечно-сосудистого ремоделирования и диастолического наполнения обоих желудочков.

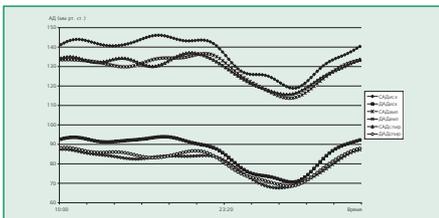


Рисунок 1. Влияние амлодипина и спираприла на суточный профиль АД (анализ Фурье)

Равномерность антигипертензивного эффекта амлодипина

В работе В.М. Горбунова и соавторов (с. 22) сравнивалось влияние амлодипина и спираприла на суточный профиль АД, в том числе равномерность эффекта препарата, у больных с артериальной гипертензией (АГ). В открытом рандомизированном перекрестном исследовании были включены 39 больных, полностью закончили исследование 30 больных. Как оказалось, амлодипин обладает не только выраженным, но и устойчивым антигипертензивным эффектом, что обуславливает его преимущество при длительном лечении АГ.

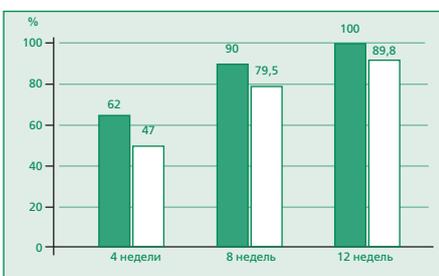


Рисунок 2. Доля пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии

Эффективность и безопасность комбинации лизиноприл / гидрохлортиазид при АГ

Л.А. Хаишева (с. 27) изучила функцию эндотелия и эластичность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и возможность коррекции выявленных нарушений с помощью лизиноприла или низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида. Автором показано, что у пациентов с АГ старше 60 лет более чем в половине случаев наблюдаются генерализованные нарушения функции эндотелия. Применение низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла (5 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг) более эффективно для достижения целевого АД, чем монотерапия лизиноприлом.



Рисунок 3. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в различные периоды исследования. На всех визитах $p < 0,0001$

КАМЕЛИЯ: карведилол или метопролол у больных АГ и ожирением

С.Ю. Марцевич и соавторы от имени группы исследователей продолжают серию публикаций по результатам исследования КАМЕЛИЯ (с. 33). Прицельно изучались метаболические эффекты карведилола и метопролола. Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтвердили антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость карведилола в условиях повседневной клинической практики и впервые продемонстрировали его преимущества у больных с метаболическим синдромом. Карведилол положительно влиял на липидный профиль, уровень глюкозы и мочевой кислоты. Авторами сделан вывод, что назначение карведилола предпочтительнее, когда в терапию больных АГ и метаболическими факторами риска необходимо включить бета-адреноблокаторы.

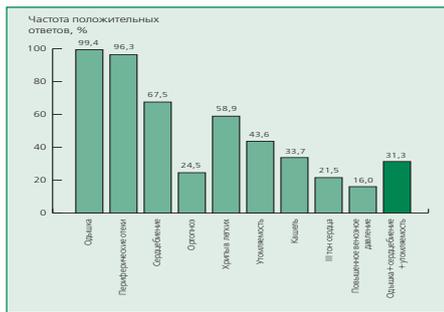


Рисунок 3. Симптомы, указывающие на наличие хронической сердечной недостаточности

Клиническая инертность при лечении ССЗ

Статья Э.В. Минакова и соавторов (с. 39) посвящена актуальной теме – клинической инертности у врачей первичного звена, предоставляющих медицинскую помощь больным сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Клиническая инертность оказалась доминирующей формой поведения врачей первичного звена. По мнению авторов, в ее основе может лежать недостаточное знание современных рекомендаций и неумение их применять на практике для достижения конечных целей.

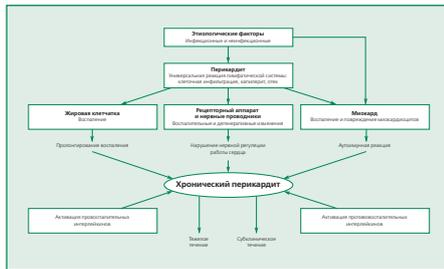


Рисунок 1. Концепция формирования хронического перикардита

Патогенез хронического перикардита

В.В. Кочмашева и соавторы (с. 49) попытались выделить ведущие механизмы формирования хронического перикардита (ХП) на основании изучения морфологической картины хронического воспаления серозной оболочки сердца, его лабораторных и инструментальных маркеров. Проведен анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования 139 больных перикардитом и данных морфологического изучения материала, полученного в ходе 27 перикардэктомий. Авторами сделан вывод, что ХП является результатом воспаления серозной оболочки сердца, протекающего с вовлечением прилежащей жировой ткани и изменениями нервного аппарата перикарда. Выявлена взаимосвязь течения ХП с уровнями рецепторного антагониста интерлейкина-1 альфа. Результаты исследования позволили детализировать процесс формирования ХП и охарактеризовать новые звенья патогенеза хронического воспаления серозной оболочки сердца.

на взаимосвязь течения ХП с уровнями рецепторного антагониста интерлейкина-1 альфа. Результаты исследования позволили детализировать процесс формирования ХП и охарактеризовать новые звенья патогенеза хронического воспаления серозной оболочки сердца.

Гипотензивная терапия и качество жизни

Влияние современных гипотензивных препаратов из основных фармакологических групп на качество жизни (КЖ) пациентов со стабильным течением артериальной гипертензии (АГ) было изучено Г.Ф. Андреевой и соавторами (с. 55). Авторы показали, что прием широко используемых в кардиологической практике гипотензивных препаратов не оказывает негативного влияния на КЖ больных АГ. Отмечено даже улучшение некоторых показателей КЖ на фоне приема ингибиторов АПФ.

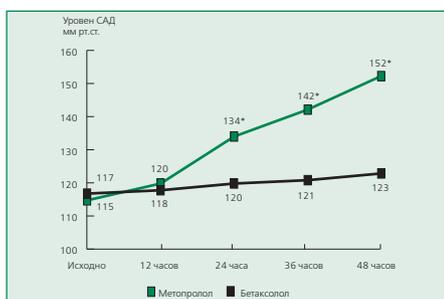


Рисунок 2. Уровень САД при пропуске дозы препарата *p<0,05

Бетаксолан и метопролол при АГ в сочетании со стенокардией

А.А. Андержанова и соавторы (с. 59) сравнили гипотензивную, антиангинальную и антиишемическую эффективность бета-1-селективных адrenoблокаторов бетаксолана и метопролола тартрата у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2-й степени в сочетании со стенокардией напряжения II функционального класса. В исследование включили 100 пациентов в возрасте 23-66 лет. Достоверных различий по выраженности гипотензивного, антиангинального, антиишемического действия между бетаксоланом и метопролола тартратом выявлено не было. Отличием бетаксолана было сохранение целевых уровней АД при пропуске приема препарата более 24 часов.

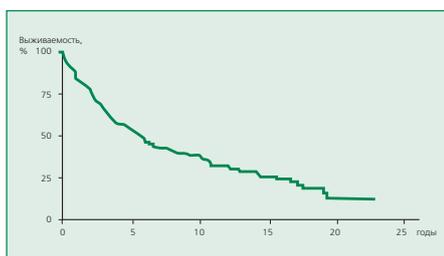


Рисунок 2. Выживаемость пациентов с ЛГ [21]
Выживаемость пациентов с ЛГ в течение 1 года, 3-х лет, 5-ти лет составила, соответственно, 84%, 67% и 58%

Смежные проблемы кардиологии

Легочная гипертензия при системных заболеваниях

Н.А. Шостак и соавторы (с. 65) представляют проблему вторичной легочной гипертензии (ЛГ) при системных заболеваниях соединительной ткани. Приводятся современное определение ЛГ, данные о распространенности и встречаемости вторичной ЛГ при системных заболеваниях соединительной ткани), в том числе на основе регистров США, Франции и Шотландии. Описаны основные звенья патогенеза, классификационный подход, клиника и этапы диагностики.

Коррекция психоvegetативных нарушений при постменопаузальной АГ

Г.Г. Семенкова и Е.Е. Матвиенко (с. 70) оценили возможность коррекции психоvegetативных нарушений у женщин с АГ в постменопаузе с помощью анксиолитика-адаптогена адаптола. Авторы показали, что добавление адаптола к антигипертензивной терапии приводит к улучшению самочувствия и качества жизни, уменьшению уровня тревоги, проявлений вегетативной дисфункции.

Преимущества	Недостатки
Большое число пациентов позволяет избежать случайности при ответе на вопрос исследования	Данные собираются нестандартизованно
Данные более приближены к обычной клинической практике, чем данные рандомизированных клинических исследований, обобщаемость выше	Могут отсутствовать важные для исследования характеристики
Существенно более низкая стоимость	Отсутствие группы сравнения
Меньшие временные затраты	Больше возможностей для систематических ошибок

Таблица 2. Преимущества и недостатки ретроспективных исследований

Актуальные вопросы клинической фармакологии

Наблюдательные исследования в липидологии

С.А. Шальнова (с. 75) поднимает проблему оценки эффективности и безопасности лекарственных средств. Рассматриваются особенности клинических и наблюдательных исследований. В качестве примера приводятся данные исследований по эффективности и безопасности статинов.



Рисунок 1. Кривые изменения концентрации рамиприла в плазме крови

Точка зрения

Рамиприл: кардиопротективные и нефропротективные свойства

В статье Д.А. Напалкова и Е.И. Головенко (с. 79) на примере ряда исследований показана эффективность рамиприла при профилактике ишемической болезни сердца, а также его позитивное влияние на состояние миокарда у подростков с АГ. Отмечена также способность рамиприла тормозить прогрессирование заболевания почек как диабетической, так и недиабетической природы.

Бета-блокаторы при АГ: за и против

В.И. Маколкин (с.83) представляет данные клинических исследований, посвященных применению бета-адреноблокаторов при АГ. Рассмотрены различия между представителями этого класса препаратов, возможности применения бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями и состояниями. Обсуждается место этой группы препаратов в современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ.

Инновационная антигипертензивная терапия

В статье Н.А. Николаева (с. 89) обсуждаются инновационные подходы к антигипертензивной фармакотерапии и преимущества современных препаратов на основе результатов рандомизированных контролируемых исследований. Обобщены рекомендации для применения препаратов различных групп, в том числе в виде комбинаций.

Модели обучения в школах здоровья для больных ССЗ

С.К. Кукушкин и соавторы (с. 98) поднимают проблему обучения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в школах здоровья. Анализируется соотношение андрагогической и педагогической моделей обучения по основным параметрам, характеризующим обучающихся. Авторы делают вывод, что на современном этапе в процессе обучения в школах здоровья преобладает педагогическая модель обучения. Для повышения эффективности обучения пациентов разработчикам образовательных программ рекомендуется активно внедрять основные принципы андрагогики.

Рекомендации по лечению

Европейские рекомендации по ТЭЛА

Вторая, заключительная часть перевода Европейских рекомендаций по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии, выполненного с согласия Европейского общества кардиологов (с. 103). Оригинальный текст опубликован в *European Heart Journal* в 2008 г. (том 29, с. 2276-231).

Международные форумы

Новости кардиологических конгрессов

С.Ю. Марцевич (с. 123) представляет критический анализ недавно завершенных в 2008 г. рандомизированных клинических исследований в области кардиологии.

THE STRUCTURE OF DRUG PRESCRIPTION IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION ON THE FIRST DAY OF HOSPITAL THERAPY

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

Saratov Scientific Research Institute for Cardiology of Rosmedtechnology,
Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

The structure of drug prescription in acute coronary syndrome without ST segment elevation on the first day of hospital therapy

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

Saratov Scientific Research Institute for Cardiology of Rosmedtechnology, Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Aim. To evaluate the structure of drug prescriptions in acute coronary syndrome (acute myocardial infarction and unstable angina) on the first day of hospital therapy in Saratov city and Saratov region.

Material and methods. Retrospective pharmacoepidemiology study was carried out in 1276 patients with acute coronary syndrome (ACS) without elevation ST during first 24 hours.

Results. Prescription of drugs with proven efficacy in ACS was higher in Saratov city clinical hospital than this in Saratov municipal hospital or hospitals of Saratov region. There were no significant differences in drug prescriptions in Saratov municipal hospital and hospitals of Saratov region.

Conclusion. The first day therapy of ACS depends on hospital type.

Key words: acute coronary syndrome, pharmacoepidemiology, pharmacotherapy.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:8-17

Структура назначений лекарственных препаратов в первые сутки стационарного лечения острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST

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

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий, 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

Цель. Изучить структуру назначений лекарственных средств при остром коронарном синдроме (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) в первые сутки стационарного лечения в больницах Саратова и Саратовской области в 2005 г.

Материал и методы. Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование первых 24-х часов стационарного лечения 1276 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Результаты. В 2005 г. частота назначения препаратов, обладающих доказанной эффективностью в первые сутки стационарного лечения ОКС в клинической больнице, превышала таковую в муниципальной больнице Саратова и центральных районных больницах области. Достоверных различий в частоте назначения соответствующих препаратов в муниципальной больнице и стационарах области не выявлено.

Заключение. Терапия ОКС в первые сутки стационарного лечения зависит от типа стационара.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фармакоэпидемиология, фармакотерапия.

РФК 2009;2:8-17

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

In compliance with Western Europe countries experience adherence to expert clinical guidelines in day-to-day practice improves disease outcomes significantly [1-3]. At the same time difference between acute coronary syndrome (ACS) management in real clinical practice and respective contemporary guidelines promotes increase of ACS patients' mortality [3,4].

Geographic factors influence substantially on treatment trends of the same nosology as in different countries, so in various regions of the same country [2-10]. One of the reasons is economic differences such as value of gross domestic product per head of population. Another one is so-called "traditions" in some cardiovascular disorders treatment [11].

Significant distinction in prescription of various pharmacological classes drugs to patients with hypertension has been found in Russian regions [12-16]. At the same time, there is noticeably less information about trends of ACS treatment in different regions of the Russian Federation. Scarce experience of ACS list accounting exists, ac-

Как показывает опыт стран Запада, соблюдение в повседневной практике клинических рекомендаций, разработанных группами экспертов, способствует существенному улучшению исходов заболеваний [1-3]. В то же время, различия между реальной клинической практикой лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и современными рекомендациями способствуют увеличению смертности больных ОКС [3,4].

Географические факторы оказывают значительное влияние на особенности лечения одной и той же нозологической единицы как в разных странах, так и в различных регионах одной страны [2-10]. Это может быть обусловлено различиями экономического характера – например, величиной валового внутреннего продукта на душу населения, а также наличием так называемых «традиций» лечения больных с той или иной сердечно-сосудистой патологией [11].

В регионах РФ выявлены значительные различия в частоте назначения лекарственных средств разных фармакологических групп пациентам с артериаль-

ording to which situation with ACS management in Russia is worse than in Western countries [17]. That is why, pharmacoepidemiological studies which permit to estimate real structure of ACS pharmacologic treatment in different regions are still of current importance.

The aims of this study were to evaluate practice of ACS "without stable segment ST elevation" (non-ST-elevation ACS) pharmacologic treatment which exists in cardiological departments of the city of Saratov and Saratov region hospitals, and to estimate accordance of this practice to contemporary clinical guidelines.

Material and methods

Retrospective pharmacoepidemiological research with analysis of non-ST-elevation ACS patients' case histories has been conducted. All the patients were discharged from the following hospitals in 2005: cardiological departments of seven Central District Hospitals (CDH) of Saratov area, Saratov multiprofile Municipal Hospital (MH) cardiological department and ward of urgent cardiology of Saratov Clinical Hospital (CH). Selection of case histories was random. We only estimate case histories where typical clinical symptoms of non-ST-elevation ACS were described coupled with ischemic signs at ECG and/or high level of myocardial necrosis markers [18-20].

A total of 1276 case histories were analyzed, 270 (21.2%) were case histories of CDH patients, 646 (50.6%) – of CH patients and 360 (28.2%) – of MH patients. Drug treatment of non-ST-elevation ACS was only estimated without taking treatment of complications and concomitant diseases into account.

Patients' demographic data, basic diagnosis, complications, disease duration, concomitant disorders, medicines prescribed during the first day of inpatient treatment with receive mode recorded (a dose, frequency and method of intake), adequacy of patients' state supervision were noted in a specially developed individual file card. Remedies were encoded in accordance to ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification, diagnosis – in accordance to ICD (International Classification of Diseases) 10.

Descriptive analysis of all included cases was made and sub-group analysis of some indexes as well. Qualitative variables were described with absolute and relative (%) frequencies. For quantitative variables simple mean, standard deviation, lower and upper bounds were defined. For evaluation of distinctions significance, Student's t-test for quantitative variables and z-test for qualitative variables were used. Values of $p \leq 0.05$ were considered to be significant.

Results and discussion

There were no significant distinctions in patients' sex, age and anamnestic data among different hospitals

ной гипертонией [12-16]. В то же время, данных об особенностях терапии ОКС в разных регионах РФ существенно меньше. Имеется ограниченный опыт ведения сравнительно небольшого регистра ОКС, согласно которому ситуация с лечением ОКС в РФ хуже, чем в странах Запада [17]. Поэтому фармакоэпидемиологические исследования, позволяющие оценить реально существующую структуру фармакотерапии ОКС в разных регионах, остаются актуальными.

Целью работы был анализ сложившейся практики лекарственной терапии ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКС БП ST) в кардиологических отделениях стационаров Саратова и Саратовской области и оценка ее соответствия современным клиническим рекомендациям.

Материал и методы

Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в ходе которого анализировались истории болезней пациентов с ОКС БП ST. Все они были выписаны в 2005 г. из кардиологических отделений семи Центральных районных больниц Саратовской области (ЦРБ), кардиологического отделения одной из многопрофильных муниципальных больниц (МБ) г. Саратова и отделения неотложной кардиологии клинической больницы (КБ) г. Саратова. Выбор историй болезни осуществлялся случайным методом. Анализировались только истории болезни, в которых была четко описана типичная клиническая картина, характерная для ОКС БП ST в сочетании с ишемическими изменениями на ЭКГ и/или с повышением уровня маркеров некроза миокарда [18-20].

Всего проанализировано 1 276 историй болезни, из которых 270 (21,2%) составили истории болезни пациентов ЦРБ, 646 (50,6%) – КБ и 360 (28,2%) – МБ. Анализировалась только фармакотерапия, проводимая по поводу ОКС БП ST, без учета терапии осложнений и сопутствующей патологии.

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), и адекватность контроля состояния больных на фоне применяемой терапии. Лекарственные средства кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), диагнозы – по МКБ 10.

Проводился описательный анализ для всех включенных больных, по некоторым показателям – подгрупповой анализ. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами. Для количественных переменных определялись

Table 1. Clinical and demographic description of patient included in the survey

Characteristics	Hospital		
	CDH	CH	MH
Patients' number, n (%)	270 (21.2)	646 (50.6)	360 (28.2)
Age, years, M (SD)	57.18 (9.7)	65 (10.8)	59.7 (13.8)
Men, n (%)	175 (64.8)	374 (57.9)	240 (66.7)
Concomitant diseases and risk factors in history			
Angina, n (%)	194 (71.9)	524 (81.1)	236 (65.6)
Hypertension, n (%)	180 (66.7)	544 (84.2)	300 (83.3)
Heart failure, n (%)	0	88 (13.6)	29 (8.1)
Diabetes, n (%)	29 (10.7)	92 (14.2)	24 (6.7)
Myocardial infarction, n (%)	111 (41.1)	346 (53.6)	135 (37.5)
Peripheral atherosclerosis, n (%)	0	8 (1.2)	12 (3.3)
Myocardium revascularization – angioplasty/stenting, n (%)	0	0	0
Myocardium revascularization – coronary bypass surgery, n (%)	0	4 (0.6)	0
Stroke, n (%)	14 (5.2)	65 (10.1)	17 (4.7)
Overburden inheritance, n (%)	0	39 (0.9)	4 (1.1)
Smoking, n (%)	63 (23.3)	106 (16.4)	96 (26.7)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Стационар		
	ЦРБ	КБ	МБ
Количество пациентов, n (%)	270 (21,2)	646 (50,6)	360 (28,2)
Возраст, лет, M (SD)	57,18 (9,7)	65 (10,8)	59,7 (13,8)
Мужчины, n (%)	175 (64,8)	374 (57,9)	240 (66,7)
Сопутствующие заболевания и факторы риска в анамнезе			
Стенокардия, n (%)	194 (71,9)	524 (81,1)	236 (65,6)
Артериальная гипертония, n (%)	180 (66,7)	544 (84,2)	300 (83,3)
Сердечная недостаточность, n (%)	0	88 (13,6)	29 (8,1)
Сахарный диабет, n (%)	29 (10,7)	92 (14,2)	24 (6,7)
Инфаркт миокарда, n (%)	111 (41,1)	346 (53,6)	135 (37,5)
Периферический атеросклероз, n (%)	0	8 (1,2)	12 (3,3)
Реваскуляризация миокарда – ангиопластика/стентирование, n (%)	0	0	0
Реваскуляризация миокарда – АКШ, n (%)	0	4 (0,6)	0
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	14 (5,2)	65 (10,1)	17 (4,7)
Отягощенная наследственность, n (%)	0	39 (0,9)	4 (1,1)
Курение, n (%)	63 (23,3)	106 (16,4)	96 (26,7)

(Table 1). More than the half of the patients were men with mean age exceeding 50 years; CH patients were slightly older. Majority had evidences of IHD and hypertension. Heart failure, diabetes, acute cerebral circulation impairment in anamnesis were less common. CDH patients had no evidence of heart failure as well as peripheral vessels atherosclerosis and IHD hereditary load.

среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Для оценки значимости различий применялись t-критерий Стьюдента для количественных переменных и z-критерий – для качественных. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Существенных различий распределения пациентов разных стационаров по полу, возрасту и анамнестическим данным не было (табл. 1). Больше половины больных были мужчинами; средний возраст превышал 50 лет; пациенты КБ были несколько старше. В анамнезе у большинства больных имелись указания на ИБС, артериальную гипертонию. Несколько реже встречались сердечная недостаточность, сахарный диабет, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения. Указаний на наличие сердечной недостаточности, а также атеросклероз периферических сосудов и наследственную отягощенность по ИБС в анамнезе пациентов ЦРБ не было. Это, по-видимому, следует считать дефектом заполнения документации. Процедуру реваскуляризации миокарда в анамнезе имели только 4 (0,6%) пациентов КБ (во всех случаях – аортокоронарное шунтирование).

Большая часть больных находилась на стационарном лечении с диагнозом нестабильная стенокардия (НС) (табл. 2).

Во всех стационарах в первые 24 ч назначалось большинство групп препаратов, способствующих улучшению исхода и прогноза при ОКС БП ST [9, 19, 20] (рис. 1). Исключением были статины, которые в ЦРБ не применялись, а в стационарах г. Саратова назначались очень редко (менее чем в 3% случаев), и блокаторы IIb/IIIa рецепторов, которые не применялись ни в одном стационаре.

В то же время частота применения β -адреноблокаторов, обладающих способностью улучшать прогноз и исход заболевания [21, 22], была статистически значимо выше в КБ ($p < 0,05$). В качестве противопоказаний к назначению препаратов данной группы врачи отмечали гипотонию у 6,3% больных в ЦРБ, у 5,1% – в КБ и у 6,4% – в МБ; брадикардию в 9,3%, 6% и 8,9% случаев, соответственно. Не получали β -адреноблокаторы в отсутствие противопоказаний (или не отмеченных в медицинской документации противопоказаниях) 0,7% больных КБ, 7,4% – ЦРБ области и 34,7% – МБ. Во всех исследованных стационарах чаще всего назначался метопролол (табл. 3).

Частота назначения антиагрегантов в МБ и ЦРБ (см. рис. 1) была сопоставимой и значимо меньшей, чем в КБ ($p < 0,05$). Наличие отмеченных противопоказаний для назначения антиагрегантов имели 5,5% больных ЦРБ, 6,4% – в КБ, и 4,2% – в МБ. У всех пациен-

Table 2. Number of myocardium infarction without Q and unstable angina cases in hospitals of Saratov and its region

Hospital	Non-ST-elevation ACS	
	UA	without Q MI
CH, n (%)	458 (70.9)	188 (29.1)
MH, n (%)	188 (52.2)	172 (47.8)
CDH, n (%)	198 (73.3)	72 (26.7)
Total, n (%)	844 (66.1)	432 (33.9)

Evidently, it is a documents filling in defect. Only 4 (0.6%) patients of CH had myocardium revascularization procedure in their anamnesis (coronary bypass surgery in all cases).

Most of the patients had diagnosis of unstable angina (UA) (Table 2). The greater part of drugs which contribute to non-ST-elevation ACS outcome and prognosis improvement was prescribed in all hospitals during the first 24 hours [9, 19, 20] (Fig. 1). It didn't refer to statins, which were not used in CDH and were prescribed very seldom (less than 3%) in Saratov hospitals, as well as IIb/IIIa receptor antagonists which were not used in any hospital.

At the same time β -blockers which are able to ameliorate disease prognosis and outcome [21, 22] were used in CH significantly higher ($p < 0.05$). The contraindications for these drugs prescription were: low blood pressure in 6.3% of CDH patients, 5.1% of CH patients and 6.4% of MH patients; bradycardia in 9.3%, 6% and 8.9% of cases accordingly. 0.7% of CH patients, 7.4% of CDH patients and 34.7% of MH patients didn't receive beta-adrenergic receptor blockers despite contraindications absence (or contraindications unmarked in medical documentation). Metoprolol was the most frequently prescribed medicine in all hospitals under study (Table 3).

Antiplatelet agents use was comparable in MH and CDH (Fig. 1) and significantly lower than in CH ($p < 0.05$). Noted contraindications for antiaggregants had 5.5% of CDH patients, 6.4% of CH patients and 4.2% of MH patients. It was stomach or duodenal ulcer exacerbation in all cases. Notes of antiplatelet agents disuse reasons were absent in 4.9% of CDH patients and 5.8% of MH patients.

Acetylsalicylic acid (ASA) as well as its intestine soluble forms were the most frequently prescribed in all hospitals (Table 3). Clopidogrel of thienopyridine class was prescribed to rather small amount of patients in CH only, at that clopidogrel + ASA combination (so called "double antiplatelet therapy") was applied in 10.9% of patients. Thienopyridine prescription was conducted variably, mainly to high risked patients.

Rather frequently (16% of all cases) dipiridamol as antiaggregant was prescribed in MH, being ineffective in ACS treatment according to contemporary attainments [23].

Таблица 2. Частота случаев инфаркта миокарда без Q и нестабильной стенокардии в стационарах области

Стационар	ОКС БП ST	
	НС	ИМ без Q
КБ, n (%)	458 (70,9)	188 (29,1)
МБ, n (%)	188 (52,2)	172 (47,8)
ЦРБ, n (%)	198 (73,3)	72 (26,7)
Всего, n (%)	844 (66,1)	432 (33,9)

тов противопоказанием явилось обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. У 4,9% больных в ЦРБ и у 5,8% – МБ не было указаний на причину неприменения антиагрегантов.

Чаще всего во всех стационарах назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) (см. табл. 3), в том числе ее кишечнорастворимые формы. Из тиенопиридинов применялся клопидогрель, который назначался только в КБ сравнительно небольшому числу пациентов, причем комбинация клопидогрель+АСК (т.н. «двойная антиагрегантная терапия») применялась у 10,9% больных. Судя по данным историй болезни, назначение тиенопиридинов врачами КБ проводилось дифференцированно, преимущественно пациентам с высоким риском.

Достаточно часто (16% всех случаев) в МБ в качестве антиагреганта назначался дипиридамо́л, по современным представлениям [23] – неэффективный при ОКС. Это можно объяснить «традицией» данного стационара.

Частота назначения антикоагулянтов (см. рис. 1) была сопоставима в КБ и ЦРБ и достоверно больше, чем в МБ ($p < 0,05$). Противопоказания в виде обострения язвенной болезни или анемии отмечены в историях болезни 5,5% пациентов ЦРБ, 6,4% – КБ и 4,2% – МБ. Основной части больных назначался нефракционированный гепарин (НФГ) п/к; в/в инфузия проводилась только пациентам в КБ. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) назначались редко, в основном пациентам КБ.

Статины в ЦРБ не применялись; в КБ и МБ препараты этой группы назначались очень редко. При этом в МБ применялся только симвастатин, а в КБ – симвастатин и аторвастатин (см. табл. 3).

В КБ ингибиторы АПФ (ИАПФ) назначались достоверно чаще (в 90,4% случаев), чем в ЦРБ (64,1%) и МБ (63,3%) ($p < 0,01$). Сведения о наличии противопоказаний для назначения препаратов данной группы (во всех случаях гипотония и/или утренний кашель на фоне предшествующего приема ИАПФ) были отмечены в историях болезни 6,3% пациентов ЦРБ, 8,3% – КБ и 6,4% – МБ. Во всех стационарах чаще всего применялся эналаприл.

Нитраты (преимущественно, препараты изосор-

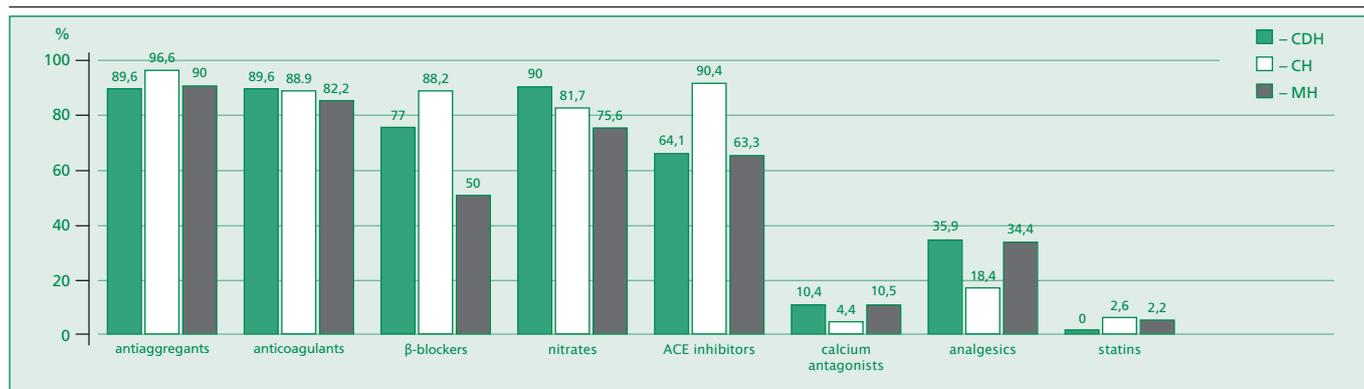


Figure 1. Principal drug classes, which were applied for non-ST-elevation ACS therapy in the first day of inpatient treatment

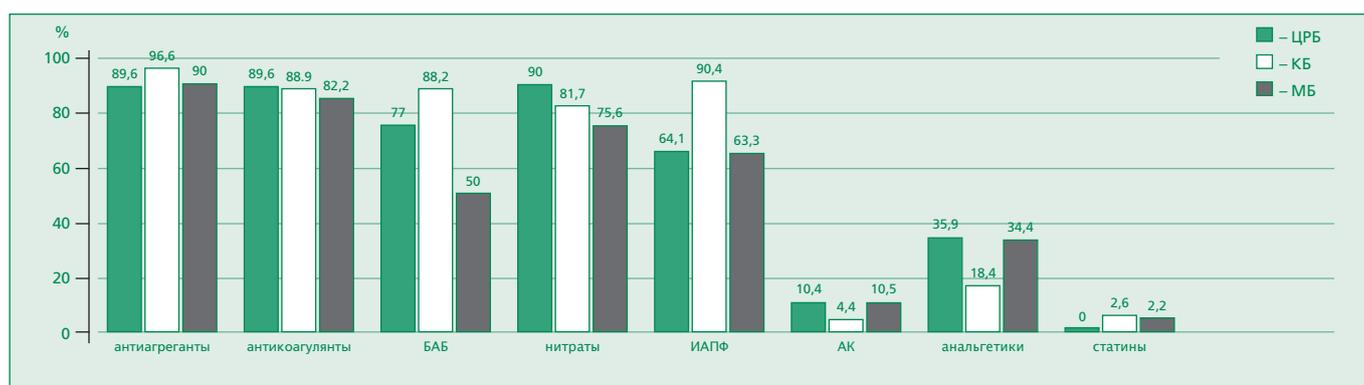


Рисунок 1. Основные группы препаратов, применяемых для лечения больных с ОКС БП ST в первые сутки нахождения в стационаре

It can be explained by "tradition" of this hospital.

Anticoagulants prescription (Fig. 1) was comparable in CH and CDH and significantly higher than in MH ($p < 0,05$). Contraindications such as ulcer exacerbation or anemia were marked in case histories of 5.5% of CDH patients, 6.4% of CH patients and 4.2% of MH patients. Majority of the patients received unfractionated heparin (UH) subcutaneously; intravenous infusions were carried out in CH patients only. Low-molecular-weight heparins (LMWH) were used rarely, mainly in CH patients.

Statins were not used in CDH and were prescribed very seldom in CH and MH. At that only simvastatin was used in MH while in CH – simvastatin and atorvastatin (Table 3).

ACE inhibitors were prescribed in CH significantly higher than in CDH and MH (90.4%, 64.1%, 63.3%, accordingly) ($p < 0.01$). Notes about contraindications for this drug class were present in 6.3% of CDH patients' case histories, 8.3% - of CH and 6.4% - of MH. It was hypotension and/or morning cough connected with previous ACE inhibitors intake in all cases. The most frequently used drug was enalapril.

Nitrates (mainly isosorbide dinitrate – ISD) were prescribed in all hospitals at that significantly higher in CDH than in CH and MH (90%, 81.7% and 75.6% accordingly). As a rule, nitrates were prescribed for per os intake in CDH while great part of MH and CH patients received

бида динитрата – ИСД) применялись во всех стационарах, причем достоверно чаще в ЦРБ, чем в КБ и МБ (90%, 81,7% и 75,6% случаев, соответственно). В ЦРБ нитраты больным назначались в основном внутрь, а в МБ и КБ большей части пациентов производилась в/в инфузия ИСД. Противопоказания для назначения нитратов (гипотония) были отмечены в историях болезни у 6,3% больных ЦРБ, 5,1% – КБ и 6,4% – МБ.

Частота назначения анальгетиков была сопоставимой в МБ и ЦРБ и достоверно меньшей в КБ ($p < 0,05$). Это объясняется, вероятно, более частым применением в/в инфузии нитратов в КБ, что позволяло уменьшить или купировать ишемию миокарда и болевой синдром. Около половины больных МБ и КБ получали наркотические анальгетики, позволяющие купировать болевой приступ [18, 19, 24]. Лекарственные препараты этой группы вводились в/в, согласно современным рекомендациям. Из наркотических анальгетиков в КБ чаще всего использовался морфин, в МБ – промедол (см. табл. 3). В ЦРБ для обезболивания использовался преимущественно метамизол натрия. Противопоказания для назначения наркотических и ненаркотических анальгетиков, осложнения применения этих препаратов не были описаны ни в одной истории болезни. В то же время, относительно высокую частоту применения ненаркотических анальгетиков врачами всех стационаров, вероятнее всего, можно связать с их нежеланием

Table 3. Medicines, applied for non-ST-elevation ACS treatment in estimated hospitals, n (%)

Medicine	Hospitals		
	CDH	CH	MH
Ketorolac	16 (16.5)	22 (18.5)	4 (3.2)
Sodium metamisol	57 (58.8)	46 (38.7)	62 (50)
Morphine	16 (16.5)	47 (39.5)	12 (9.7)
Phentanyl	0	0	16 (12.9)
Promedol	8 (8.2)	4 (3.3)	30 (24.2)
Metoprolol	118 (56.8)	438 (76.8)	124 (69)
Atenolol	21 (10.1)	0	24 (13.3)
Sotalol	0	0	4 (2.2)
Bisoprolol	28 (13.5)	20 (3.5)	24 (13.3)
Propranolol	35 (16.8)	112 (19.6)	4 (2.2)
Nebivolol	3 (1.4)	0	0
Betaksolol	3 (1.4)	0	0
ASA	228 (94.2)	530 (85)	264 (81.5)
Intestine soluble ASA	14 (5.8)	8 (1.3)	8 (2.5)
Clopidogrel	0	14 (2.2)	0
ASA + clopidogrel	0	68 (10.9)	0
Dipiridamol	0	0	52 (16)
i/v UH bolus +s/c	90 (44.8)	394 (68.6)	292 (82)
UH infusion	0	140 (24.4)	0
Enoxaparin	14 (7)	0	0
Dalteparin	0	22 (3.8)	0
Nadroparin	0	18 (3.1)	4 (1.3)
Enalapril	270 (100)	272 (46.6)	200 (87.7)
Captopril	0	35 (6)	4 (1.8)
Perindopril	0	172 (29.5)	7 (3.1)
Quinapril	0	102 (17.5)	5 (2.2)
Fosinopril	0	3 (0.4)	9 (3.9)
Lisinopril	0	0	3 (1.3)
Simvastatin	0	12 (1.9)	8 (2.2)
Atorvastatin	0	5 (0.77)	0
Nifedipin SL	14 (50)	34 (50)	9 (56.2)
Amlodipin	14 (50)	26 (38.2)	3 (18.8)
Verapamil	0	5 (7.4)	0
Felodipin	0	3 (4.4)	0
Diltiazem	0	0	4 (25)
ISD i/v	42 (17.8)	352 (80.4)	184 (74.2)
ISD per os	194 (82.2)	86 (19.6)	64 (25.8)
ISM	7 (2.9)	90 (17)	24 (8.8)

ASA – acetylsalicylic acid; UH – unfractionated heparin;
Nifedipin SL – prolonged drug forms; ISD – isosorbide dinitrate;
ISM – isosorbide mononitrate

intravenous infusions of ISD. Contraindications for nitrates using (hypotension) were marked in 6.3% of CDH patients' case histories, 5.1% - of CH and 6.4% - of MH.

Frequency of analgesics prescription was comparable in MH and CDH and it was significantly less in CH

Таблица 3. Препараты, применяемые в обследованных стационарах для терапии ОКС БП ST, n (%)

Препарат	Стационары		
	ЦРБ	КБ	МБ
Кеторолак	16 (16,5)	22 (18,5)	4 (3,2)
Метамизол натрия	57 (58,8)	46 (38,7)	62 (50)
Морфина	16 (16,5)	47 (39,5)	12 (9,7)
Фентанил	0	0	16 (12,9)
Промедол	8 (8,2)	4 (3,3)	30 (24,2)
Метопролол	118 (56,8)	438 (76,8)	124 (69)
Атенолол	21 (10,1)	0	24 (13,3)
Соталол	0	0	4 (2,2)
Бисопролол	28 (13,5)	20 (3,5)	24 (13,3)
Пропранолол	35 (16,8)	112 (19,6)	4 (2,2)
Небиволол	3 (1,4)	0	0
Бетаксалол	3 (1,4)	0	0
АСК	228 (94,2)	530 (85)	264 (81,5)
КР АСК	14 (5,8)	8 (1,3)	8 (2,5)
Клопидогрель	0	14 (2,2)	0
АСК + клопидогрель	0	68 (10,9)	0
Дипиридамо	0	0	52 (16)
НФГ в/в болюс + п/к	90 (44,8)	394 (68,6)	292 (82)
НФГ инфузия	0	140 (24,4)	0
Эноксапарин	14 (7)	0	0
Дальтепарин	0	22 (3,8)	0
Надропарин	0	18 (3,1)	4 (1,3)
Эналаприл	270 (100)	272 (46,6)	200 (87,7)
Каптоприл	0	35 (6)	4 (1,8)
Периндоприл	0	172 (29,5)	7 (3,1)
Квинаприл	0	102 (17,5)	5 (2,2)
Фозиноприл	0	3 (0,4)	9 (3,9)
Лизиноприл	0	0	3 (1,3)
Симвастатин	0	12 (1,9)	8 (2,2)
Аторвастатин	0	5 (0,77)	0
Нифедипин SL	14 (50)	34 (50)	9 (56,2)
Амлодипин	14 (50)	26 (38,2)	3 (18,8)
Верапамил	0	5 (7,4)	0
Фелодипин	0	3 (4,4)	0
Дилтиазем	0	0	4 (25)
ИСД в/в	42 (17,8)	352 (80,4)	184 (74,2)
ИСД внутрь	194 (82,2)	86 (19,6)	64 (25,8)
ИСМ	7 (2,9)	90 (17)	24 (8,8)

АСК – ацетилсалициловая кислота;
КР АСК – кишечнорастворимые формы АСК; НФГ – нефракционированный гепарин; Нифедипин SL – формы с замедленным высвобождением препарата;
ИСД – изосорбида динитрат; ИСМ – изосорбида мононитрат

выполнять необходимые при назначении наркотических анальгетиков процедуры оформления документации. Это в какой-то мере может быть подтверждено ранее обнаруженным нами снижением частоты использования наркотических анальгетиков врачами

Table 4. Complications of non-ST-elevation ACS in the first 24 hours of in-hospital treatment, n (%)

Complications	Hospital		
	CDH	CH	MH
Acute heart failure III-IV class by Killip	19 (7.4)	13 (2)	28 (7.8)
Ventricular fibrillation	7 (2.6)	4 (0.6)	8 (2.2)
Ventricular tachycardia paroxysm	0	5 (0.8)	4 (0.1)
Left bundle branch block	0	14 (2.2)	4 (1.1)
Atrial fibrillation	13 (4.8)	10 (1.5)	15 (4.2)
Ventricular extrasystoles	15 (5.6)	11 (1.7)	9 (2.5)
Asystolia	2 (0.7)	1 (0.2)	6 (1.7)
Total	29 (10.7)	51 (7.8)	73 (20.3)

($p < 0,05$). More frequent nitrates application in CH, which permits to reduce myocardial ischemia and control pain, can be probable explanation for this situation. About half of all MH and CH patients received narcotics to relieve from pain attack [18, 19, 24]. Drugs of this class were administrated intravenously in accord with contemporary guidelines. Morphine was used more frequently in CH and promedol – in MH (Table 3) while in CDH sodium metamisol was predominantly prescribed for pain relief. Contraindications for narcotic and non-narcotic analgesics administration were not marked in any case history. At the same time, relatively high frequency of non-narcotic analgesics using at all hospitals probably may be connected with doctors' unwillingness to draw up documents indispensable when narcotic analgesics are administrated. It can be also somewhat confirmed by decrease of narcotic analgesics using in ACS patients by ambulance doctors in 2006 when compared with 2001, as we have revealed earlier [25].

Calcium antagonists (CA) were prescribed rarely, as a rule, for hypertension correction. Mainly it were nifedipine prolonged forms (Table 3).

The situation with non-ST-elevation ACS treatment in the city of Saratov and Saratov area is repeated in general conditions in Russia [17]. Obviously lack of financing is a reason for very low application of such medicines as statins, thienopyridines, LMWH, intravenous UH and also for absence of IIb/IIIa receptor antagonists prescription.

However, low β -blockers and ACE inhibitors administration in CDH and MH which proved to ameliorate prognosis [26] as well as rather frequent prescription of ineffective antiaggregants (dipiridamol) can be explained by lack of adherence only. Possibly, it is due to physicians' inadequate knowledge about contemporary guidelines for non-ST-elevation ACS treatment. Distinction in treatment tactics connected with hospital characteristics was also observed as it is in the GRACE registry [6].

Probably revealed distinction in complications fre-

Таблица 4. Осложнения ОКС БП ST в первые сутки стационарного лечения, n (%)

Осложнения	Стационары		
	ЦРБ	КБ	МБ
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	19 (7,4)	13 (2)	28 (7,8)
Фибрилляция желудочков	7 (2,6)	4 (0,6)	8 (2,2)
Пароксизм желудочковой тахикардии	0	5 (0,8)	4 (0,1)
Блокада левой ножки пучка Гиса	0	14 (2,2)	4 (1,1)
Мерцательная аритмия	13 (4,8)	10 (1,5)	15 (4,2)
Желудочковая экстрасистолия	15 (5,6)	11 (1,7)	9 (2,5)
Асистолия	2 (0,7)	1 (0,2)	6 (1,7)
Всего	29 (10,7)	51 (7,8)	73 (20,3)

«Скорой медицинской помощи» у больных ОКС в 2006 г. по сравнению с 2001 г. [25].

Антагонисты кальция (АК) назначались редко, в основном для коррекции артериальной гипертензии. Чаще всего назначались пролонгированные формы нифедипина (см. табл. 3).

В стационарах г. Саратова и Саратовской области ситуация с терапией ОКС БП ST в целом повторяет обстановку в России [17]. По-видимому, с недостаточным финансированием связаны крайне низкая частота назначения статинов, тиенопиридинов, НМГ, в/в инфузии НФГ, отсутствие назначения блокаторов IIb/IIIa рецепторов.

Однако низкая частота назначения в ЦРБ и МБ β -адреноблокаторов и ИАПФ, способных существенно улучшить прогноз [26]), а также достаточно частое назначение в этих больницах неэффективных антиагрегантов (дипиридамола) может быть объяснено только недостаточной приверженностью. Возможно, это обусловлено недостаточной осведомленностью врачей о современных рекомендациях по лечению ОКС БП ST. Как и в регистре GRACE [6], наблюдались различия в тактике лечения, связанные с типом стационара.

Возможно, именно выявленными особенностями фармакотерапии были обусловлены наблюдавшиеся нами различия в частоте осложнений на фоне проводимой терапии в первые сутки лечения пациентов (табл. 4).

В многоцентровых исследованиях SYMPHONY и 2nd SYMPHONY была проведена оценка национальных особенностей применения лекарственных средств, показанных при ОКС, и факторов, влияющих на их назначение. Для этой цели использовалась база данных, включающая сведения о терапии ОКС у 15 904 пациентов из 37 стран. Было показано, что для стран Латинской Америки и Восточной Европы типично раннее применение ИАПФ при ОКС и редкое назначение гиполипидемиче-

quency during the first 24 hours of treatment came out from pharmacotherapy peculiarities (Table 4).

Evaluating of national trends of ACS medical treatment and factors impacting on one or another drug prescription has been carried out in multicentral research SYMPHONY and 2nd SYMPHONY. For this purpose database included information about ACS treatment in 15904 patients from 37 countries was used. It was shown, that early application of ACE inhibitors at ACS and infrequent prescription of lipid lowering agents at patients' discharge was typical for Latin America and Eastern Europe countries. High frequency of LMWH use and low – of i/v UH was characteristic feature of the USA hospitals. ASA, β -blockers, ACE inhibitors and i/v UH were applied more rarely in UA than in myocardium infarction (MI) treatment. Besides, old age of patients with ACS was a cause for refusal for some necessary drugs administration (ASA, β -blockers, i/v UH and lipid lowering agents) [8]. The conclusion was made that application of medicines with proved efficiency in ACS treatment differed significantly in various regions and diverse patients' categories.

Data of ACS treatment in Europe, the USA, Australia/New Zealand/Canada and Argentina/Brazil are gathered in the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Over a period of time from 1999 up to 2001 frequency of ASA using in non-ST-elevation ACS treatment increased from 94% to 97.8%; β -blockers - from 84.8% to 94.7%; LMWH - from 48.8% to 62.1%; glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists - from 16.6% to 31.1%; thienopyridines - from 28.1% to 46.4%; ACE inhibitors - from 52.4% to 62.4%; statins - from 42.1% to 57.4%. At that, CA prescription decreased from 30.8% down to 28.1% [2]. Such changes in the structure of ACS medical treatment are possibly due to FRISC II and GUSTO IV-ACS research results publication and also to non-ST-elevation ACS treatment Guidelines worked out by European Society of Cardiology (ESC) as well as Guidelines of American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).

It was shown in the GRACE study that ASA and β -blockers were prescribed with approximately equal frequency independently of ACS type (with or without ST elevation), country and hospital characteristics (more than 94% and 85-95% of patients accordingly). However frequency of percutaneous coronary interventions and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists prescription was significantly higher in university hospitals and in the USA hospitals [6].

Prospective pharmacoepidemiological study the Euro Heart Survey ACS (The Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes) which took place at the end of 2000 – beginning of 2001 was dedicated to peculiarities of ACS treatment evaluation in countries of Europe and Mediterranean

ских средств при выписке больных из стационаров. Для США характерен высокий уровень применения НМГ и низкий – в/в инфузии НФГ. При НС реже, чем при инфаркте миокарда (ИМ), назначались АСК, β -адреноблокаторы, ИАПФ и НФГ в/в. Кроме того, пожилой возраст пациентов являлся поводом для отказа от назначения рекомендованных для терапии ОКС лекарственных средств (АСК, β -адреноблокаторов, в/в инфузии НФГ и гиполипидемических средств) [8]. Был сделан вывод, что применение лекарственных средств с доказанной эффективностью при ОКС существенно отличается в разных регионах и у различных категорий больных.

В регистре GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) объединены данные о лечении ОКС в Европе, США, Австралии/Новой Зеландии/Канаде и Аргентине/Бразилии. За период с 1999 по 2001 гг. при ОКС БП ST частота применения АСК возросла с 94% до 97,8%; β -адреноблокаторов – с 84,8% до 94,7%; НМГ – с 48,8% до 62,1%, блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов – с 16,6% до 31,1%, тиенопиридинов – с 28,1% до 46,4%, ИАПФ – с 52,4% до 62,4%, статинов – с 42,1% до 57,4%. При этом назначение АК снизилось с 30,8% до 28,1% [2]. Указанные изменения в структуре применения лекарственных средств при ОКС, вероятно, связаны с публикацией результатов исследований FRISC II и GUSTO IV-ACS и появлением рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ОКС БП ST и рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA).

В исследовании GRACE было показано, что независимо от вида ОКС (с подъемом или без подъема ST), страны и типа стационара приблизительно одинаково часто назначаются АСК (более чем 94% больным) и β -адреноблокаторы (85-95%). Однако частота проведения чрескожных коронарных вмешательств и назначений блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов была достоверно выше в университетских стационарах и в больницах США [6].

Особенностям терапии ОКС в странах Европы и Средиземноморского региона было посвящено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование Euro Heart Survey ACS (The Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes) в конце 2000 – начале 2001 гг. В исследовании приняли участие 103 стационара из 25 стран, в том числе российские центры из Москвы, Новосибирска и Волгограда. Было показано, что АСК, β -адреноблокаторы, ИАПФ и НФГ при ОКС БП ST применялись у 88,5%, 76,6%, 55,8% и 83,9% пациентов, соответственно. Таким образом, имелись существенные различия между реальной клинической практикой лечения ОКС и современными рекомендациями по его терапии, что может способствовать увеличению смертности больных от данной патологии [4].

Очевидно, что усилия, предпринятые кардиологи-

basin. 103 hospitals from 25 countries including Russian centres in Moscow, Novosibirsk, Volgograd took part in this research. It was shown that ASA, β -blockers, ACE inhibitors and UH were administrated accordingly in 88.5%, 76.6%, 55.8% and 83.9% of non-ST-elevation ACS patients. Thus, there were significant distinctions between real clinical practice of ACS treatment and contemporary guidelines for its management, which can contribute to mortality increase [4].

Efforts undertaken by European cardiologic community were evidently successful as the Euro Heart Survey ACS-II research data testify [3]. According to these findings, physicians' adherence to clinical guidelines has increased significantly resulting into reduction of in-hospital and 30-days mortality.

According to the Russian acute coronary syndromes registry [17], situation with ACS treatment in Russia is more difficult [5,9]. This study was performed in 13 towns and cities of Russia between November 2000 and July 2001. Frequency of interventions which could improve non-ST-elevation ACS prognosis turned out to be low. ASA from early terms of disease was prescribed in 73% (contraindications were noted in 6% of patients), thienopyridine derivations were used in single cases. Intravenous UH with activated partial thromboplastin time control was performed in 11.8% of patients, LMWH were prescribed to 7.4%, β -blockers – to 55.6% of patients (with first intravenous infusion in 2.9%). Lipid lowering agents were recommended to 15% of patients at their discharge, at that only in 20% of them lipids level was checked out. Coronary angiography was carried out in 1.8% of patients only and coronary revascularization – in 0.8% [17].

Thus, contemporary principles of ACS treatment are applied in Russia in general and in Saratov area in particular more rarely than in the USA and European countries. Obviously it is connected with objective (lack of financing) and subjective (scanty physicians' knowledge about contemporary principles of ACS treatment or lack of adherence to these principles) reasons alike.

Our study like other with similar design was retrospective, ordinary case histories which are known to have a lot of inaccuracies were used as primary documentation for analysis [25,27]. In our judgment, necessity of ACS national and regional registries creation is evident. In accordance to international experience, they must involve as much hospitals of different types as possible (in our case – CDH, MH, CH) and include all admitted ACS patients without exception [28]. It would reflect the real situation and would help to plan measures intended to perfection of medical care for such patients.

Conclusion

Drugs application structure during the first 24 hours of

ческим сообществом Европы для исправления ситуации, оказались успешными, о чем свидетельствуют данные исследования Euro Heart Survey ACS-II [3]. Согласно этим данным, значительно увеличилась приверженность врачей клиническим рекомендациям, что ассоциировалось с уменьшением внутригоспитальной и 30-дневной летальности.

Ситуация с терапией ОКС в РФ более сложна [5,9], что отражают данные Российского регистра острых коронарных синдромов [17]. Это исследование проводилось в 13 городах РФ с ноября 2000 г. по июль 2001 г. Частота использования вмешательств, могущих благоприятно повлиять на исходы при ОКС БП ST, оказалась низкой. АСК с ранних сроков заболевания назначался в 73% случаев (наличие противопоказаний отмечено у 6% больных), производные тиенопиридина применялись в единичных случаях. В\в инфузия НФГ с контролем активированного частичного тромбопластинового времени осуществлялась у 11,8% пациентов, НМГ были назначены 7,4% больных, β -адреноблокаторы – 55,6% (первое введение было внутривенным у 2,9%). Гиполипидемические препараты при выписке были рекомендованы 15% пациентов, при этом только у 20% из них был определен уровень гиперлипидемии. Коронарная ангиография была выполнена всего лишь 1,8% пациентов, а реваскуляризация миокарда – 0,8% [17].

Таким образом, в России в целом и в Саратовской области в частности современные принципы лечения ОКС применяются реже, чем в США и странах Европы. По-видимому, это связано как с объективными (недостаточный уровень финансирования), так и с субъективными (недостаточная осведомленность врачей о современных принципах терапии ОКС либо недостаточная к ним приверженность) причинами.

Наше исследование, как и другие с подобным дизайном, носило ретроспективный характер, и в нем в качестве анализируемой первичной документации использовались обычные истории болезни, в которых, как известно, имеется значительное количество неточностей [25, 27]. Очевидной, на наш взгляд, является необходимость создания на региональном и национальном уровнях регистров ОКС. С учетом международного опыта они должны максимально полно охватывать стационары различного типа (в нашем случае – ЦРБ, МБ, КБ) и включать в себя всех без исключения пациентов, поступивших с ОКС [28]. Это отражало бы реально существующую ситуацию, что помогло бы планировать мероприятия по совершенствованию медицинской помощи таким больным.

Заключение

Структура применения лекарственных средств в первые сутки стационарного лечения больных с ОКС БП ST

inpatient non-ST-elevation ACS treatment in hospitals of Saratov and Saratov area is far from optimal. At that, treatment trends are dependent on hospital type: prescriptions of CH doctors are more in line with contemporary international and Russian clinical guidelines than MH and CDH doctors' are.

Improvement of medical care quality for such patients demands amelioration of drugs provision as well as educational programs development and upgrading of contemporary information availability for physicians. Popularization of contemporary clinical guidelines, Federal standards and ACS treatment quality control system elaboration are necessary. Need of national ACS registry creation also comes to a head.

в больницах Саратова и Саратовской области далека от оптимальной. При этом характер терапии зависит от типа стационара: максимально соответствуют современным международным и российским клиническим рекомендациям назначения врачей КБ, меньше – МБ и ЦРБ.

Улучшение качества медицинской помощи таким больным требует наряду с улучшением лекарственного обеспечения разработки и внедрения образовательных программ, повышения доступности современной информации для врачей. Необходимы также пропаганда современных клинических рекомендаций, разработка федеральных стандартов и системы контроля качества оказания помощи больным ОКС. Назрела необходимость и создания национального регистра ОКС.

References/ Литература

- 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(11):1298-304.
- Fox K.A., Goodman S.G., Anderson F.A. Jr 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(15):1414-24.
- 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(19):2285-93.
- 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(15):1190-201.
- Belenkov Iu.N., Mareev V.Iu. How we treat patients with cardiovascular diseases in real clinical practice. *Ter Arkh.* 2003;75(8):5-11. [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. *Тер арх* 2003;(8):5-11].
- Fox K.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(15):1177-89.
- Giugliano R. P., Llevadot 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(18):1702-15.
- 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(23):2133-41.
- Reed S.D., McMurray J.J., 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.
- Orlandini A., Diaz R., Wojdyla D. et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J* 2006;27(5):527-33.
- Jonsson L., Lundborg C.S. Exploring unexplained twofold differences in sales of cardiovascular drugs between two neighbouring Swedish municipalities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(5):349-55.
- Zaharevich O.A., Leonova M.V. Pharmacoepidemiologic study of physicians' adherence to high pressure lowering drugs prescription. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* 2001;(1):61-4. [Захаревич О.А., Леонова М.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств. *Качественная клиническая практика* 2001;(1):61-4].
- Belousov Iu.B., Leonova M.V., Belousov D.Iu. Hypertensive patients in Russia, pharmacoepidemiological study results (PIFAGOR II). *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* 2004;(1):17-7. [Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). *Качественная клиническая практика* 2004;(1):17-7.]
- Petrov V.I., Nedogoda S.V., Lopatin Iu.M. et al. Pharmacoepidemiology of high pressure lowering agents in Volgograd area. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2002;(11):62-5. [Петров В.И., Недогода С.В., Лопатин Ю.М. и др. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области. *Клин фармакол тер* 2002;(11):62-5.]
- Fomin I.V., Mareev V.Iu., Fadeeva I.P. et al. Real prevalence of hypertension and contemporary state of high pressure lowering treatment in Nizhny Novgorod area (Register 1988 data). *Kardiologiya* 2000;(8):34-6. [Фомин И.В., Мареев В.Ю., Фадеева И.П. и др. Истинная распространенность артериальной гипертонии и современное состояние гипотензивной терапии в Нижегородской области (данные Регистра 1988 г.). *Кардиология* 2000;(8):34-6.]
- Khohlov A.L., Lisenkova L.A., Rakov A.A. Analysis of factors, determining antihypertensive treatment adherence. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* 2003;(4):59-66. [Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика* 2003;(4):59-66.]
- Iavelov I.S., Gratsianskii N.A. Register of acute coronary syndromes in Russia: treatment and in hospital outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiologiya* 2003;43(12):23-36. [Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST. *Кардиология* 2003;(12):23-36.]
- Society of Cardiology of the Russian Federation. Non-ST-elevation acute coronary syndrome treatment guidelines. Edition 2003. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004;4(supplement):1-42. [Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Редакция 2003. *Кардиоваск тер профилактик* 2004;4(приложение): 1-42.]
- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.
- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2007;116(7):e148-e304.
- Staroverov I.I. -blockers at acute coronary syndrome. *Serdtshe* 2002;1(1):42-3. [Староверов И.И. -блокаторы при остром коронарном синдроме. *Сердце* 2002;1(1):42-3.]
- The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25(15):1341-62.
- Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al. 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(2):166-81.
- Nikiforov Yu.V., Spirochkin D.Yu. Anaesthesia in acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology* 2004;(2):80-6 [Никифоров Ю.В., Спиричкин Д.Ю. Обезболивание при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал* 2004;(2):80-6.]
- Reshetko O.V., Magdeev R.M., Furman N.V. Analysis of acute coronary syndrome pre-hospital treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007;(5):4-7. [Решетько О.В., Маргдеев Р.М., Фурман Н.В. Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007;(5):4-7.]
- L pez-Send N.J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(16):1454-70.
- Sergeev Iu.D., Bisiuk Iu.V. The juridical significance of primary medical documentation. *Klin Med (Mosk)* 2007;85(12):72-3. [Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В. Юридическое значение первичной медицинской документации. *Клин мед* 2007;(12):72-73.]
- Segev A., Strauss V.H., Tan M. Prognostic significance of admission heart failure in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries). *Am J Cardiol* 2006;98(4):470-3.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДУЛЯТОРА КОСТНОГО ОБМЕНА – СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева, Т.В. Брук, М.С. Безалтынных

Смоленская государственная медицинская академия Росздрава

Возможность использования модулятора костного обмена – стронция ранелата в лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом и артериальной гипертонией

Н.Ю. Хозяинова*, В.М. Царева, Т.В. Брук, М.С. Безалтынных

Смоленская государственная медицинская академия Росздрава, 214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Цель. Изучить влияние модулятора костного обмена – стронция ранелата – на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и оценить его плеiotропные эффекты на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП) и артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 45 женщин с постменопаузальным ОП и АГ 1-2-й ст. среднего и высокого риска. 23 пациентки в дополнение к гипотензивной терапии и препаратам кальция получали стронция ранелат 2 г/сут. Исходно и через 10 мес терапии оценивали МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) с использованием периферического денситометра. Дополнительно изучали влияние терапии стронция ранелатом на толщину комплекса интима-медиа сонной артерии (ТИМ) методом ее дуплексного сканирования и структурно-функциональные показатели сердца методом эхокардиографии (ЭхоКГ).

Результаты. Терапия стронция ранелатом у пациенток с постменопаузальным ОП и АГ приводит к повышению МПКТ и замедлению прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования.

Заключение. Стронция ранелат – эффективный антиостеопоротический препарат с положительным влиянием на структурно-функциональные показатели сердца и ТИМ сонной артерии.

Ключевые слова: стронция ранелат, постменопаузальный остеопороз, артериальная гипертония, сердечно-сосудистое ремоделирование.

РФК 2009;2:18-21

Possibility of bone metabolism modulator (strontium ranelate) usage for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis and arterial hypertension.

N.J.Hozjainova*, V.M.Tsareva, T.V.Brook, M.S.Bezal'tynnyh

Smolensk State Medical Academy of Roszdrav, ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019 Russia

Aim. To study effect of the bone metabolism modulator strontium ranelate on bone mineral density (BMD) and to evaluate its pleiotropic effects on cardiovascular remodeling in women with postmenopausal osteoporosis (PO) and arterial hypertension (HT).

Material and methods. 45 women with PO, HT (1-2 stage) and medium/high cardiovascular risk were included in the study. 23 patients of the main group received strontium ranelate 2 g once daily additionally to antihypertensive and calcium replacement therapies. Before therapy and after 10 months BMD was evaluated by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) with usage of peripheral densitometer. Strontium ranelate effects on carotid intima-media thickness (duplex scanning) and morphofunctional cardiac indices (echocardiography) also were assessed.

Results. Strontium ranelate therapy in patients with PO and HT leads to BMD rising and retardation of cardiovascular remodeling.

Conclusion. Strontium ranelate is effective antiosteoporotic drug with positive influence on morphofunctional cardiac indices and carotid intima-media thickness.

Keywords: strontium ranelate, postmenopausal osteoporosis, arterial hypertension, cardiovascular remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:18-21

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

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии (АГ). Установлено, что костная и сердечно-сосудистая системы обладают рядом общих свойств, а кальцификат сосудов состоит из тех же компонентов, что и костная ткань [1, 2]. Даже «физиологический инволютивный процесс» в сердечно-сосудистой системе (повышение артериального давления (АД), гипертрофия левого желудочка, уменьшение эластичности артерий) связан с изменениями обмена кальция [3, 4]. Патогенез кальцификации сосудов до конца неясен. Предполагается участие факторов, регулирующих ремоделирование костной ткани (эстрогенов, паратиреоидного гормона, витамина D, кальцитонина) [1, 2, 5]. Наибольшее внимание исследователей привлекает остеопротегин (ОПГ) [6]. Schoppet и соавт. отметили, что «ОПГ мо-

жет являться именно той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и ОП и которую так долго искали» [7]. У мышей с делецией гена ОПГ развивается кальцификация артерий в сочетании с ОП и множественными переломами [8]. ОПГ экспрессируется в артериях [6], что указывает на то, что он защищает артерии от патологической кальцификации [9].

Kiechl и соавт. обнаружили сильную положительную корреляцию между повышением уровня ОПГ в сыворотке и атеросклерозом сосудов и сердечно-сосудистой смертностью [10]. Пока неясно, является ли повышение уровня ОПГ причиной сосудистых нарушений или компенсаторным механизмом. Интерес представляет факт, что у женщин с постменопаузальным ОП уровень ОПГ выше, чем у здоровых женщин того же возраста. Предполагается, что повышение уровня ОПГ является компенсаторной ре-

акцией в ответ на усиленную резорбцию костей остеокластами [11].

Продолжается поиск средств патогенетической терапии постменопаузального ОП. Особый интерес представляет модулятор костного обмена – стронция ранелат. Точный механизм его действия неизвестен. Высказываются гипотезы, что он реализует свои эффекты через катион-чувствительный (вероятно, кальций-чувствительный) рецептор, влияет на систему RANKL/RANK/ОПГ и выработку факторов роста, зависящих от простагландина E_2 [12, 13].

Результаты III фазы клинических испытаний стронция ранелата продемонстрировали его способность значительно снижать риск позвоночных и периферических переломов (включая переломы шейки бедра) при хорошей переносимости длительного лечения [14]. По данным ряда исследований, лечение стронция ранелатом сопровождается незначительным изменением традиционных маркеров костного формирования и резорбции, и поэтому их использование для мониторинга лечения не является обязательным [15].

Таким образом, исследования, посвященные изучению взаимосвязи ОП и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, представляют несомненный интерес. Обусловлено это многочисленными данными о возможном едином патогенезе ОП и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Несмотря на успехи диагностики АГ, эволюция взглядов на концепцию ремоделирования сердца под влиянием «новых» факторов риска (в частности, постменопаузального остеопенического синдрома) продолжается. Это требует проведения дальнейших исследований, направленных на изучение данной проблемы.

Цель исследования – изучить влияние модулятора костного обмена – стронция ранелата – на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и оценить его плейотропные эффекты на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у женщин с постменопаузальным ОП и АГ.

Материал и методы

В проспективное открытое контролируемое исследование включено 45 пациенток старше 50 лет (средний возраст $63,2 \pm 3,5$ лет) с продолжительностью менопаузы более 5 лет, одним или более рентгенологически подтвержденным позвоночным переломом в анамнезе и АГ 1-2-й степени среднего и высокого риска.

Критерии исключения: вторичные формы АГ, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения и/или острый инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца, вторичные формы ОП, прием антиостеопоротических препаратов (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, активные метаболиты витамина D).

Пациентки были разделены на две группы: основную ($n=23$) и контрольную ($n=22$). Достоверные различия в

возрасте, индексе массы тела, длительности АГ и менопаузы, уровне АД, среднем числе перенесенных переломов позвонков и МПКТ отсутствовали (табл. 1). Группы также были сопоставимы по наличию факторов риска ОП и АГ (семейный анамнез ОП и ранних сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемия, курение, ранняя менопауза, дефицит кальция, низкая физическая активность) и получаемой гипотензивной терапии.

Из сопутствующих заболеваний отмечались хронический необструктивный бронхит в основной группе – у 6 (26%) пациенток, в контрольной – у 4 (18%), хрониче-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемого контингента ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа ($n = 23$)	Группа сравнения ($n = 22$)
Возраст, годы	$64,7 \pm 3,3$	$62,5 \pm 3,5$
Длительность менопаузы, годы	$11,7 \pm 3,6$	$10,9 \pm 3,4$
Длительность АГ, годы	$9,4 \pm 2,7$	$10,8 \pm 2,9$
САД, мм рт.ст.	$148,3 \pm 4,2$	$152,4 \pm 5,1$
ДАД, мм рт.ст.	$98,5 \pm 3,1$	$100,1 \pm 3,9$
Индекс массы тела, $кг/м^2$	$26,1 \pm 1,8$	$25,9 \pm 2,1$
Позвоночные переломы, число	$1,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$
МПКТ, Т-критерий (SD)	$-2,9 \pm 0,3$	$-2,8 \pm 0,4$
Дислипидемия, %	22	25
гипотензивная терапия:		
ингибиторы АПФ (АРА), %	25	29
антагонисты кальция, %	27	30
диуретики, %	23	25
β -адреноблокаторы, %	17	14
комбинированная терапия, %	72	68

ский холецистит в стадии ремиссии в основной группе – у 3 (13%), в контрольной – у 3 (13,6%), миома матки в основной группе – у 1 (4%), в контрольной – у 2 (9%), хронический гастрит в основной группе – у 5 (21,7%), в контрольной – у 6 (27%). Все хронические заболевания были в стадии ремиссии и не влияли на общее состояние пациенток.

Больные основной группы на фоне гипотензивной терапии (в соответствии с третьим пересмотром Национальных Рекомендаций по диагностике и лечению АГ, 2008) получали препараты кальция (фиксированные комбинации: 1000 мг/сут карбоната кальция и 400 мг/сут витамина D3) и дополнительно стронция ранелат («Бивалос», Servier) в дозе 2 г/сут. Пациентки контрольной группы продолжали прием гипотензивной терапии и препаратов кальция. Длительность исследования составила 10 мес. На протяжении исследования смена терапии не допускалась.

Проводили общеклиническое обследование, ЭКГ, определение МПКТ стандартизированным остеоденситометрическим методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), эхокардиография (ЭхоКГ), оценка степени развития атеросклеротического процес-

са путем измерения толщины комплекса интима-медиа сонной артерии методом дуплексного сканирования («Sonos-2500»). Проводили также суточное мониторирование АД («Meditech») по стандартной методике.

DEXA (DXL-100, США) проводилась всем пациентам на уровне дистальной трети предплечья недоминантной руки. Костная масса оценивалась по содержанию минералов на единицу площади кости (МПКТ, г/см³), а также в процентах от нормативных показателей лиц соответствующего пола и возраста и в процентном отношении к пиковой костной массе соответствующего пола. Наряду с процентным показателем автоматически рассчитывался параметр SD (стандартное отклонение) от соответствующего норматива: Z-критерий – стандартное отклонение от возрастной нормы и T-критерий – SD от пика костной массы. Для диагностики ОП применялись критерии ВОЗ [5].

ЭхоКГ («Sonos-2500») проводили по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Определяли диастолический объем левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДР) и систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) по методу Simpson, индекс относительной толщины миокарда (ИОТМ). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по методике «площадь-длина» и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Диастолическая функция ЛЖ (ДФЛЖ) анализировалась при регистрации трансмитрального диастолического потока (ТМДП), диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ) – при регистрации транстрикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета Statgraphics Plus v. 5.0. Проводили проверку на нормальность распределения. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95%-ный доверительный интервал. Так как большинство выборок подчинялось нормальному распределению, данные представлены в виде M±m. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок; при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В основной группе пациенток на фоне 10-месячной комплексной терапии (табл. 2) отмечалось достоверное уменьшение времени замедления раннего наполнения - DTe, времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), фракции предсердного наполнения (ФПН) на 28%, 24% и 19%, соответственно. Помимо этого отмечено увеличение максимальной скорости раннего (E) и позднего наполнения (A), отношения E/A ЛЖ на 15%, 21% и 28%, соответственно,

Таблица 2. Динамика показателей сердечно-сосудистого ремоделирования у пациенток основной группы (n=23) на фоне лечения стронция ранелатом (M±m)

Параметр	Исходно	Через 10 мес
ЛП, мл	60,9±3,8	49,8±3,4***
КДР, см	5,36±0,15	5,14±0,12
ФВ, %	62,54±2,27	63,78±2,34
ИММЛЖ, г/м ²	130,9±5,5	118,2±5,9***
ИОТМ, %	45±1,4	40±1,3***
E, см/с	50,8±3,7	59,7±3,9***
A, см/с	61,4±3,7	48,2±3,5***
E/Алж	0,82±0,05	1,14±0,05***
DTe, мс	178,6±10,7	128,2±10,4***
ФПН, %	42,5±2,5	34,5±2,1*
IVRT, мс	105,7±5,6	80,2±5,2***
E/Апж	0,85±0,03	0,93±0,02***
ТМЖП, см	1,41±0,04	1,27±0,04*
ТИМ, мм	1,09±0,03	0,87±0,04**

*-p<0,05;**-p<0,01;***-p<0,001

свидетельствующее об улучшении активного расслабления и пассивных диастолических свойств ЛЖ.

Нормализация ДФЛЖ сопровождалась достоверным регрессом гипертрофии ЛЖ (уменьшение ИММЛЖ и ИОТМ на 10% и 11%, соответственно) и уменьшением объемной перегрузки левого предсердия на 18%. Следует подчеркнуть, что в основной группе пациенток выявлено достоверное снижение ТИМ; улучшение диастолического наполнения правого желудочка (отношение E/A достоверно увеличилось на 9%). Это, вероятно, связано с уменьшением гипертрофии ЛЖ, особенно толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) на 10% и нормализацией основных параметров ДФЛЖ. Систолическое АД снизилось с 148,3±4,2 до 129,3±4,3 мм рт.ст., диастолическое АД – с 98,5±3,1 до 85,3±3,2 мм рт.ст. (p<0,005).

В основной группе пациенток на фоне приема стронция ранелата наблюдалось достоверное увеличение МПКТ по T-критерию с -2,9±0,3 SD до -2,0±0,4 SD (p=0,0005), указывающее на выраженный эффект проводимой антиостеопоротической терапии.

Результаты корреляционного анализа в основной группе демонстрируют значимую ассоциацию повышения МПКТ с улучшением параметров структурно-геометрического ремоделирования сердца – ИММЛЖ, ИОТМ (r=-0,54; p=0,0015 и r=-0,68; p=0,0001).

В контрольной группе через 10 мес гипотензивной терапии и приема препаратов кальция отмечалась тенденция к улучшению активного расслабления и пассивных диастолических свойств ЛЖ (табл. 3). Зарегистрировано уменьшение максимальной скорости позднего наполнения, времени замедления раннего наполнения, времени изоволюмического расслабления ЛЖ на 12%, 15% и 13%, соответственно, увеличение отношения E/Алж на 18%.

Таблица 3. Динамика показателей сердечно-сосудистого ремоделирования у пациенток контрольной группы (n=22) на фоне лечения (M±m)

Параметр	Исходно	Через 10 мес
ЛП, мл	63,8±5,3	54,2±6,9
КДР, см	5,21±0,15	5,14±0,16
ФВ, %	60,0±2,6	64,51±2,1
ИММЛЖ, г/м ²	130,3±7,5	121,5±8,9
ИОТМ, %	48,3±3,3	44±2,8
Е, см/с	54,3±4,6	60,5±4,4
А, см/с	58,2±5,1	51,4±4,2
Е/Алж	0,9±0,11	1,1±0,09
ДТе, мс	189,4±18,5	160,9±15,6
ФПН, %	41,7±4,62	35,29±4,46
IVRT, мс	106,5±7,7	92,5±7,9
Е/Алж	0,87±0,04	0,92±0,03
ТМЖП, см	1,45±0,07	1,37±0,06
ТИМ, мм	0,99±0,06	0,92±0,04

Нормализация ДФЛЖ сопровождалась тенденцией к регрессу концентрической гипертрофии (уменьшение ИММЛЖ и ИОТМ на 7% и 9%, соответственно). Систолическое АД снизилось с 152,4±5,1 до 130,2±5,2 мм рт.ст., диастолическое – с 100,1±3,9 до 86,4±3,7 мм рт.ст. (p<0,01).

Следует подчеркнуть, что у пациенток в группе сравнения на фоне гипотензивной терапии и препаратами кальция отмечалась тенденция к снижению ТИМ на 8% и повышению на 4% МПКТ по Т-критерию с -2,8±0,4 SD до -2,7±0,4 (p=0,0748).

Корреляционный анализ в контрольной группе не выявил достоверной взаимосвязи повышения МПКТ с динамикой параметров сердечно-сосудистого ремоделирования. Следует отметить слабую взаимосвязь между динамикой МПКТ и уровнем АД в основной (r = -0,22; p=0,0001 для систолического и r = -0,19; p=0,0011 для диастолического АД) и контрольной группе (r = -0,18; p=0,007 для систолического и r = -0,18; p=0,034 для диастолического АД).

Таким образом, в обеих группах отмечено положи-

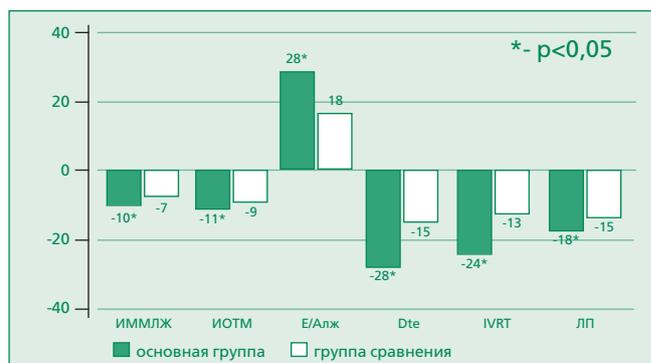


Рисунок 1. Динамика показателей ремоделирования сердца в основной группе на фоне десятимесячной терапии стронция ранелатом

тельное влияние гипотензивной терапии и препаратов кальция на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования и МПКТ. Данные эффекты были достоверно более выражены в основной группе пациенток (рис. 1).

Стронция ранелат имел довольно хорошую переносимость. При его приеме у 2 (8%) пациенток выявлена диарея и у 1 (4%) пациентки – симптомы желудочной диспепсии. В контрольной группе симптомы желудочной диспепсии наблюдались у 2 (9%) пациенток. Достоверных изменений в общем и биохимическом анализах крови не выявлено.

Заключение

Использование стронция ранелата в комплексной терапии женщин с постменопаузальным ОП и АГ оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики, сердечно-сосудистого ремоделирования и диастолического наполнения обоих желудочков. Оценка влияния модуляторов костного обмена на прогноз, качество жизни и смертность женщин постменопаузального периода, страдающих ОП и АГ, требует продолжительных крупномасштабных клинических исследований. Настоящая работа показывает возможность использования стронция ранелата в клинической практике при лечении ОП и АГ.

Литература

- Маличенко С.Б., Колосова И.П., Варезкина И.А. Первичный остеопороз: взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой системы у пожилых. *Consilium Medicum* 2004;6(12):1032-43.
- Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в развитии, профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита. *Consilium Medicum* 2005;7(8):1464-75.
- Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2002;(3):80-2.
- Safar M.E., Smulyan H. Hypertension in women. *Am J Hypertens* 2004;17(1):82-7.
- Беневоленская Л.И., редактор. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ; 2003.
- Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309-19.
- Schoppert M., Preissner K.T., Hofbauer L.C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(4):549-53.
- Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12(9):1260-8.

- Min H., Morony S., Sarosi I. et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000;192(4):463-74.
- Kiechl S., Schett G., Wenning G. et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109(18):2175-80.
- Yano K., Tsuda E., Washida N. et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(4):518-27.
- Roux C., Reginster J.Y., Fechtenbaum J. et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21(4):536-42.
- Brennan T., Rybchyn M.S., Conigrave A.D. et al. Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts [abstract]. *Calcif Tissue Int* 2006;78(Suppl 1):S129.
- Reginster J., Seeman E., De Vernejoul M. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-22.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(4):399-428.

ОЦЕНКА РАВНОМЕРНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА АМЛОДИПИНА В КОНТРОЛИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В.М. Горбунов*, М.И. Смирнова, А.Д. Деев

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

Оценка равномерности антигипертензивного эффекта амлодипина в контролируемом исследовании

В.М. Горбунов*, М.И. Смирнова, А.Д. Деев

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

Цель исследования. Сравнить влияние амлодипина и спираприла на суточный профиль АД, в том числе равномерность эффекта препарата, у больных с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В открытое, рандомизированное, перекрестное исследование были включены 39 больных (возраст $53,7 \pm 10,0$ лет), полностью закончили исследование 30 больных. Курс лечения каждым препаратом длился 4 нед, исходный контрольный период и период отмены терапии между курсами – 1 нед. Исходная доза амлодипина составляла 5 мг/сут, стандартная доза спираприла (6 мг/сут) в ходе исследования не менялась. Через 1 и 2 нед проводились контрольные визиты, и при недостаточном антигипертензивном эффекте к лечению добавлялся гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут, а также при необходимости доза амлодипина увеличивалась до 10 мг/сут. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнялось исходно, а также в конце каждого из курсов терапии.

Результаты. Оба препарата вызывали выраженный антигипертензивный эффект по данным СМАД. Снижение 24-часового систолического/диастолического АД составило $11,2 \pm 1,8/7,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. при лечении амлодипином и $10,0 \pm 1,8/7,1 \pm 1,2$ мм рт. ст. при лечении спираприлом ($p < 0,0001$). Значения индекса сглаживания (ИС) составили $0,65/0,45$ и $0,55/0,45$, соответственно; различия в эффективности препаратов по этим параметрам были недостоверны. В то же время индивидуальный анализ распределения ИС с использованием величины $0,5$ в качестве критерия удовлетворительного значения показателя продемонстрировал большую равномерность антигипертензивного эффекта амлодипина.

Заключение. Амлодипин обладает не только выраженным, но и устойчивым антигипертензивным эффектом, что дает ему преимущество при длительном лечении АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, индекс сглаживания, амлодипин, спираприл.

РФК 2009;2:22-26

Assessment of amlodipine antihypertensive effect homogeneity in controlled trial

V.M. Gorbunov*, M.I. Smirnova, A.D. Deev

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

Aim. To compare influence of amlodipine and spirapril on ambulatory blood pressure profile, including antihypertensive effect smoothness in patients with arterial hypertension (HT).

Methods. 39 patients (aged $53,7 \pm 10,0$ y.o.) with HT were included in the open, randomized, cross-over study, 30 patients completed study. The duration of every therapies was 4 weeks, initial control period and wash-out period between therapies lasted 1 week. The initial daily dose of amlodipine was 5 mg, standard dose of spirapril (6 mg/daily) was not changed during the trial. After 1-2 weeks of treatment amlodipine dose was increased up to 10 mg/daily as well as dihydrochlorothiazide was added, if necessary. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed initially and at the end of both therapies.

Results. Both drugs demonstrated good antihypertensive effect according to ABPM data. Decrease of systolic/diastolic blood pressure was $11,2 \pm 1,8/7,6 \pm 1,2$ mm Hg in amlodipine therapy and $10,0 \pm 1,8/7,1 \pm 1,2$ in spirapril therapy ($p < 0,0001$). The smoothness indexes (SI) were $0,65/0,45$ and $0,55/0,45$, respectively, differences between two therapies were not significant. However the individual analysis of the SI distribution (with $SI=0,5$ as a satisfactory criterion), showed that antihypertensive effect smoothness is better in amlodipine therapy than this in spirapril one.

Conclusion. Amlodipine has prominent as well as smooth antihypertensive effect, that gives it advantages in the long-term antihypertensive therapy.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, smoothness index, amlodipine, spirapril.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:22-26

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

Известно, что использование суточного мониторирования артериального давления (СМАД) позволяет более объективно по сравнению с традиционными измерениями АД оценить эффективность антигипертензивной терапии. Пациенты, находящиеся под контролем СМАД, получают в среднем значительно менее «агрессивную» терапию по сравнению с больными, у которых проводится лишь клиническое измерение АД [1]. Это объясняется тем, что результаты СМАД в значительно меньшей степени подвержены влиянию тревожной реакции на измерение, что уменьшает риск недооценки достигнутого эффекта. В последнее время все большее внимание привлекает также диаметрально противоположное преимущество СМАД: выявление недостаточной эффективности лечения у

больных со скрытой АГ [2].

Эти рассуждения относятся к оценке усредненного антигипертензивного эффекта в течение суток. Разумеется, возможности СМАД в контроле эффективности проводимого лечения этим не ограничиваются. В то же время, далеко не просто однозначно назвать дополнительные показатели СМАД, наиболее информативные в данном аспекте. В этой связи называют такие характеристики суточного профиля АД, как степень ночного снижения (СНС АД) и различные показатели утренней динамики АД [3, 4]. Однако практическое использование этих параметров сопряжено с ограничениями (сравнительно низкая воспроизводимость СНС АД, отсутствие единых методики расчета и нормативов показателей утренней динамики АД). Нам пред-

ставляется, что наиболее важной «дополнительной» функцией СМАД является оценка равномерности эффекта антигипертензивных препаратов. Представляет особый интерес изучение этого фармакодинамического параметра у препаратов пролонгированного действия с длительным периодом полувыведения, фактическая продолжительность действия которых может превышать 2 суток. Одним из таких препаратов является антагонист кальция амлодипин.

Цель исследования – изучить влияние амлодипина (препарат кардилопин) на суточный профиль АД, в том числе равномерность эффекта препарата, у больных с артериальной гипертонией (АГ) в сравнительном исследовании.

Материал и методы

Данная работа является фрагментом исследования по теме «Скрытая АГ», проводимого в ФГУ ГНИЦ ПМ. Протокол нами был подробнее описан ранее [5]. Проведено открытое, рандомизированное, перекрестное исследование амлодипина (препарат Кардилопин компании ЭГИС) в дозах 5-10 мг в сутки и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла у больных АГ 1-2-й степени. В исследование включали больных со стабильной АГ, подтвержденной результатами как традиционных измерений АД, так и СМАД, не принимавших антигипертензивных препаратов в течение как минимум 7 дней. Исключали пациентов с АГ III ст., а также с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими регулярной медикаментозной терапии.

В соответствии с рандомизацией методом случайных чисел больным назначался спираприл в дозе 6 мг или амлодипин (препарат кардилопин) в дозе 5 мг. Курс лечения каждым препаратом длился 4 недели. Через 1 и 2 недели проводились контрольные визиты и при недостаточном антигипертензивном эффекте (клиническое АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.) к лечению добавлялся гидрохлортиазид в дозе 25 мг, а также при необходимости доза амлодипина увеличивалась до 10 мг в сутки. После отмены первого препарата на 7 дней назначался курс лечения вторым препаратом (после лечения спираприлом назначали амлодипин и наоборот). На «основных» визитах (до начала терапии и после 4-х недель лечения каждым препаратом) проводились регистрация АД, ЧСС и СМАД. Уровень АД на каждом визите измерялся трижды в положении больного сидя (через 15 минут отдыха) с интервалом в 1 минуту и расчетом средних величин; ЧСС регистрировалась однократно в покое.

СМАД проводилось аппаратами Spacelabs (модели 90207 и 90217). АД и ЧСС измерялись в дневной период (07.00-23.00 ч) с интервалами в 15 минут; в ночной период (23.00-07.00 ч) – с интервалами в 30 ми-

нут. СМАД начинались и заканчивались в 9.00-10.00 ч утра.

Мы рассматривали следующие основные показатели СМАД:

1. Усредненные характеристики суточного профиля АД в различные периоды суток.
2. Показатели «нагрузки давлением» (индекс времени) – процент измерений, превышавших пороговые уровни АД.
3. Индексы вариабельности АД в различные периоды суток рассчитывались как стандартные отклонения от средних.
4. Степень ночного снижения артериального давления (НС АД, %) рассчитывали по формуле: $((\text{АД}_{\text{дн}} - \text{АД}_{\text{н}}) / \text{АД}_{\text{дн}}) \times 100\%$. (АД_{дн} и АД_н – средние значения АД за дневной и ночной периоды).
5. Характеристики АД в утренние часы (средний уровень АД и величина подъема АД с 06.00 до 08.00).
6. Максимальные и минимальные величины АД и время их возникновения.
7. Индекс сглаживания (smoothness index, ИС) определяли как величину, обратную коэффициенту вариации почасовых эффектов препарата [6].

Статистический анализ

При помощи системы SAS [7] были проведены дисперсионный анализ с использованием процедуры GLM (General Linear Model – общая линейная модель дисперсионного анализа) и анализ четырехпольных таблиц сопряженности и соответствующих статистических показателей: χ^2 критерия Вальда и коэффициента сопряженности ϕ . Для построения графиков суточных профилей АД дополнительно использовали процедуру анализа Фурье в статистическом пакете ABPM-FIT [8].

Результаты

Из 47 отобранных больных стабильной АГ 1-2-й степени критериям включения в исследование соответствовали 39 человек: 20 женщин и 19 мужчин. Средний возраст больных составил $53,7 \pm 10,0$ лет, длительность АГ $11,8 \pm 9,5$ лет, индекс массы тела (ИМТ) $30,3 \pm 5,2$. 8 больных до включения в исследование антигипертензивную терапию ранее не получали. Полностью завершили исследование 30 пациентов. Из 9 выбывших трое прошли полный курс лечения одним из препаратов; всего лечение спираприлом прошли 32 пациента, амлодипином – 31. Средняя итоговая доза амлодипина составила $7,0 \pm 2,7$ мг в сутки, доза спираприла в соответствии с современным способом применения данного препарата не корректировалась. Комбинация с гидрохлортиазидом потребовалась на фоне лечения спираприлом у 50% больных, на фоне

Таблица 1. Исходные характеристики рандомизированных больных

Параметр	Группы пациентов*		p
	Амлодипин	Спироприл	
Количество больных	19	20	-
Пол	Мужчины	10	-
	Женщины	10	-
Возраст, лет	53,9±2,3	53,5±2,3	0,892
ИМТ, кг/м ²	31,3±1,2	29,4±1,2	0,257
Длительность АГ, лет	10,6±2,2	13,0±2,1	0,454
«Стаж» курения, лет	11,6±3,6	9,5±3,5	0,674
кСАД, мм рт. ст.	147,5±2,6	149,7±2,7	0,575
кДАД, мм рт. ст.	97,2±1,9	96,7±1,9	0,851
24САД, мм рт. ст.	132,5±2,3	133,0±2,2	0,864
24ДАД, мм рт. ст.	83,1±1,9	81,0±1,8	0,439

* - отдельно представлены сведения о характеристиках больных, начавших лечение с амлодипина и со спиропрिला;
к – клиническое АД, 24 – 24-часовое АД

лечения амлодипином – у 45%.

Причины выбытия из исследования были следующие: несоблюдение протокола – 4 пациента; отказ от участия – 2; побочные эффекты препаратов: тахикардия и головокружение на прием амлодипина – 1 пациентка; боли в левом подреберье при приеме спироприла – 1 пациент с синдромом Жильбера, имевший несколько лет назад реактивный гепатит после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни; развитие гипертонического криза, потребовавшего госпитализации, у 1 пациентки на третий день приема 5 мг амлодипина.

По основным параметрам группа больных, начавших лечение со спироприла, не отличалась от группы больных, начавших лечение с приема амлодипина (табл. 1).

Целевые уровни клинического АД были достигнуты у 22 больных как на фоне приема амлодипина (71%), так и на фоне приема спироприла (67%). При этом отсутствие эффекта при терапии обоими препаратами наблюдали у 5 из 30 больных, полностью завершивших исследование (17%).

Изучаемые препараты вызывали сходный антигипертензивный эффект (табл. 2). Не было выявлено достоверных различий как во влиянии на усредненные уровни АД, так и на большинство специальных показателей СМАД (некоторые рассматривавшиеся признаки в таблице не отражены).

Нами также не было выявлено достоверных различий в значениях ИС, несмотря на то, что по абсолютной величине показатели ИС амлодипина довольно существенно превосходили аналогичные показатели спироприла (см. также рис. 1).

В этой связи был проведен индивидуальный ана-

Таблица 2. Влияние препаратов на показатели АД и ЧСС

Показатель	Исходно	Амлодипин, n=31	Спироприл, n=32
кСАД, мм рт.ст.	148,6±1,9	127,9±2,1****	131,8±2,1****
кДАД, мм рт.ст.	96,9±1,2	84,1±1,4****	85,2±1,4****
24САД, мм рт.ст.	140,3±1,6	129,1±1,8****	130,3±1,8****
24ДАД, мм рт.ст.	89,1±1,1	81,5±1,2****	82,0±1,2****
24ПАД, мм рт.ст.	50,7±1,5	46,9±1,7 (нд)	48,0±1,7 (нд)
дСАД, мм рт.ст.	143,8±1,7	131,9±1,9****	133,2±1,9****
дДАД, мм рт.ст.	92,4±1,2	84,0±1,3****	84,9±1,3****
нСАД, мм рт.ст.	127,1±1,7	118,7±1,9**	119,5±1,9**
нДАД, мм рт.ст.	76,8±1,2	72,3±1,4*	71,6±1,3**
уСАД, мм рт.ст.	131,8±2,2	123,7±2,4*	123,4±2,4*
уДАД, мм рт.ст.	82,5±1,6	77,4±1,7*	77,2±1,7*
рСАД, мм рт.ст.	144,5±1,9	131,5±2,1****	133,4±2,1****
рДАД, мм рт.ст.	93,4±1,3	84,5±1,4****	85,3±1,4****
СНС САД, мм рт.ст.	11,4±0,7	9,0±0,8*	10,0±0,8 (нд)
СНС ДАД, мм рт.ст.	16,8±0,8	13,0±1,0**	15,1±1,0 (нд)
Макс24САД	173,8±2,4	160,4±2,7***	162,4±2,7**
Макс24ДАД	116,3±1,5	102,6±1,7****	105,2±1,7****
ВАР САД24	8,8±0,3	8,4±0,4 (нд)	9,2±0,4 (нд)
ВАР ДАД24	7,5±0,3	7,4±0,3 (нд)	7,4±0,3 (нд)
рВАР САД	11,3±0,5	9,9±0,6^	12,4±0,6
рВАР ДАД	9,0±0,4	7,8±0,5^	9,5±0,5
рВАР АДс	9,9±0,4	8,6±0,5*^	10,6±0,5
ИС САД	-	0,65±0,1****	0,55±0,1***
ИС ДАД	-	0,56±0,1****	0,45±0,1****
24 ЧСС, уд. в мин	71,8±1,4	73,3±1,5 (нд)	73,0±1,5 (нд)

**** p=0,0001, *** p<0,001, ** p<0,01,
* p<0,05 – достоверность различий с исходным уровнем
^ – достоверно различие между препаратами, p<0,01
к – клиническое АД; 24, д, н, у, р – 24-часовое, дневное, ночное, утреннее (6-8 ч), рабочее (11-19 ч) АД;
АДс – среднее АД;
Макс – максимальный уровень АД,
ВАР – вариабельность

лиз с использованием четырехпольных таблиц сопряженности (табл. 3). В качестве условных критериев удовлетворительной величины ИС использовали значение 0,5, полученное на основании дискриминантного анализа в базе данных ГНИЦ ПМ [9]. Удовлетворительные значения ИС чаще отмечались на фоне терапии амлодипином (например, «целевые» значения ИС САД только при лечении амлодипином наблюдались у 8 больных, а только при лечении спироприлом – лишь у 3). При этом значения коэффициента корреляции в четырехпольных таблицах сопряженности были достаточно высокими.

Обсуждение

СМАД дает богатый материал для изучения анти-

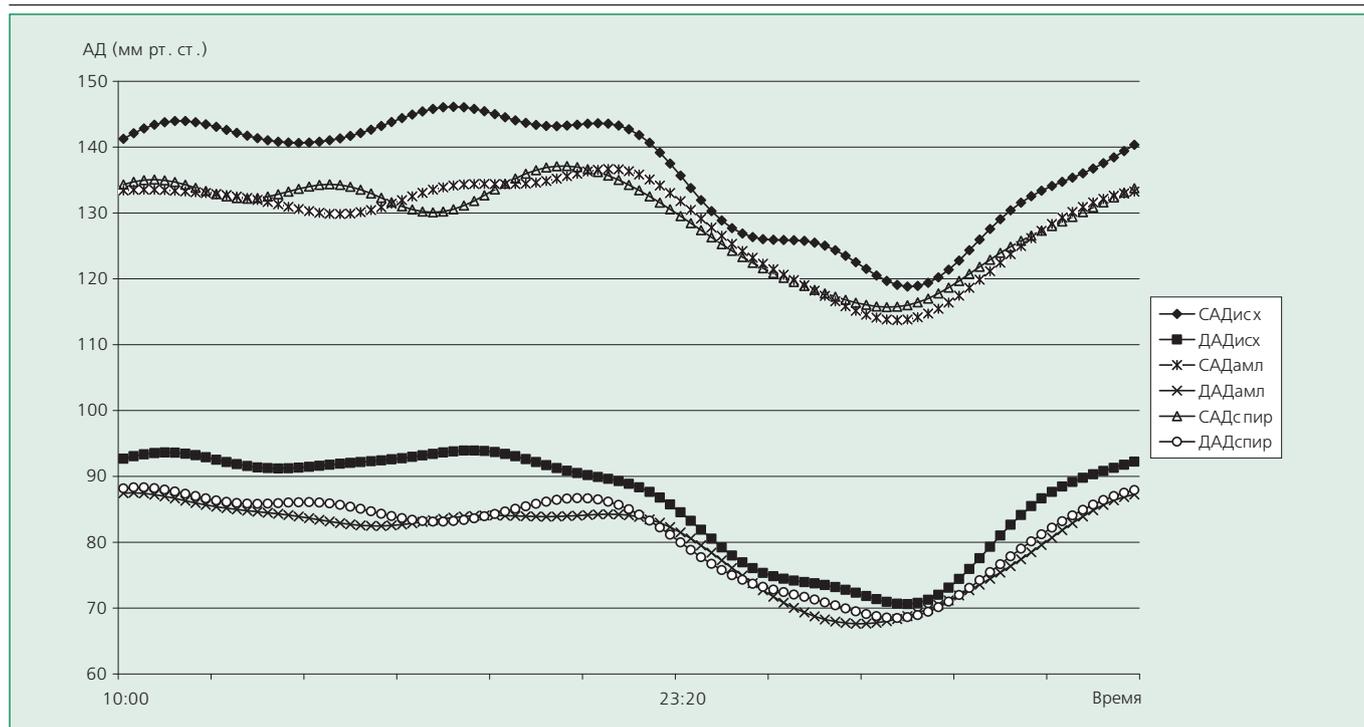


Рисунок 1. Влияние амлодипина и спираприла на суточный профиль АД (анализ Фурье)

гипертензивной эффективности препаратов. Однако ограничением подробного анализа результатов СМАД является взаимозависимость показателей. Большинство характеристик суточного профиля АД под воздействием приема антигипертензивных препаратов закономерно изменяется и обладает достоверной информативностью в оценке эффективности терапии. Однако, согласно результатам логистического регрессионного анализа базы данных ГНИЦ ПМ, независимой информативностью в данном аспекте обладают лишь 4 характеристики СМАД: средние величины АД, величина «пикового» эффекта препарата (ПЭ), индекс сглаживания и один из показателей «ранних утренних часов». При этом на долю ИС приходилось около 70% информации об антигипертензивном эффекте [9].

Надо отметить, что первоначально для оценки равномерности действия антигипертензивных средств применялся коэффициент конечный эффект/пико-

вый эффект (КЭ/ПЭ) – показатель, рекомендованный FDA США для тестирования новых препаратов. В дальнейшем стали очевидны существенные методические ограничения КЭ/ПЭ: изучение лишь небольшого фрагмента 24-часового профиля АД, низкая воспроизводимость, сомнительная прогностическая ценность [10]. Данный индекс может быть малоинформативен при нестандартных схемах назначения препаратов, отсутствии информации о времени приема лекарства. Этих недостатков в значительной степени лишен предложенный в 1997 г. ИС [6, 10]. Имеются прямые доказательства того, что более высокие значения ИС ассоциируются с лучшим протективным действием препарата в отношении органов-мишеней АГ. В частности, в исследовании SAMPLE регресс гипертрофии миокарда на фоне антигипертензивной терапии лизиноприлом у 150 больных достоверно ассоциировался с высокими значениями ИС, но не с высокими значениями коэффициента КЭ/ПЭ [10]. D. Rizzoni et al. при анализе базы данных, включавшей результаты лечения различными препаратами, выявили прямую корреляционную связь между величиной ИС и уменьшением толщины комплекса интима-медиа под действием терапии [11].

От других дигидропиридиновых антагонистов кальция амлодипин отличается очень длительным периодом полувыведения (35-45 ч). Отсутствие резких колебаний концентрации препарата в крови объясняет его, как правило, хорошую переносимость (в отличие от короткодействующих дигидропиридинов первого поколения, резкое повышение концентрации в крови которых вызывает повышение тонуса симпатической

Таблица 3. Распределение значений индекса сглаживания (ИС) при лечении амлодипином (n=31) и спираприлом (n=32)

	ИС≥0,5	n	%	Коэффициент ф
ИС САД	Оба препарата	13	43,3	0,446
	только амлодипин	8	26,7	
	только спираприл	3	10,0	
	ни один из препаратов	6	20,0	
ИС ДАД	Оба препарата	15	50,0	0,591
	только амлодипин	4	13,3	
	только спираприл	2	6,7	
	ни один из препаратов	9	30,0	

нервной системы, что приводит к таким характерным побочным эффектам, как тахикардия, покраснение кожных покровов, чувство жара и т.д.) [12]. Имеются сведения о том, что продолжительность действия амлодипина может достигать 2 суток и более. Вместе с тем равномерность антигипертензивного эффекта препарата нуждается в подробном изучении.

Исследований такого рода известно пока немного, и только в работах итальянских ученых вычислялся ИС. При оценке результатов этих работ приходится, однако, иметь в виду сравнительно малый опыт практического использования ИС. В частности, в некоторых исследованиях данный показатель рассчитывался только у больных, «ответивших» на лечение (responders). Поэтому затруднение вызывает сравнение абсолютных значений ИС, полученных разными авторами. Тем не менее, исходя из имеющихся данных можно сделать вывод о том, что амлодипин вызывает достаточно равномерный антигипертензивный эффект в течение 24 часов. В одном из исследований [13] монотерапия амлодипином выдержала сравнение с комбинированной терапией валсартаном и дигидрохлортиазидом (изучались ИС и коэффициент КЭ/ПЭ).

Проведенное нами исследование также представляется достаточно показательным. Во-первых, был использован широко популярный в нашей стране дженерик амлодипина кардилопин, практически пол-

ностью эквивалентный по клинико-фармакологическим свойствам оригинальному препарату [14]. Во-вторых, в качестве препарата сравнения был избран ингибитор ангиотензинпревращающего фермента спираприл, характеризующийся так же, как и амлодипин, «сверхдлительным» периодом полувыведения. Согласно результатам индивидуального анализа данных, равномерность антигипертензивного эффекта амлодипина превосходила равномерность действия спираприла. Кроме того, амлодипин достоверно снижал вариабельность АД в рабочее время, в то время как спираприл вызывал тенденцию к увеличению этого показателя. В этой связи уместно вспомнить точку зрения G. Parati: «Препараты, снижающие (буферизирующие) вариабельность АД, могут обладать дополнительным профилактическим действием на органы-мишени АД» [15]. Необходимо отметить, что количественной характеристикой данного эффекта известный итальянский ученый считает именно высокие значения ИС.

Заключение

Таким образом, помимо выраженного антигипертензивного эффекта, антагонист кальция амлодипин обладает дополнительными благоприятными фармакодинамическими свойствами, которые могут оказаться весьма существенными при длительной терапии АГ.

Литература

1. Staessen J., Buttebier G., Buntinx F. et al. for the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-72.
2. Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф., и др. Распространенность и предикторы скрытой неэффективности лечения артериальной гипертонии при использовании различных препаратов. *Кардиология* 2009;49(2):32-7.
3. Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? *J Hypertens* 2005;23:1799-801.
4. Kario K. Early morning risk management in hypertension. *Current Medicine Group Ltd.*, 2005.
5. Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф., Деев А.Д. Влияние спираприла на показатели клинического и амбулаторного артериального давления и их соотношение у больных артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал* 2009;(1):57-61.
6. Rizzoni D., Castellano M., Muesan M.L. et al. Beyond trough:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997;6:110-5.
7. SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC:SAS Institute Inc., 1985.
8. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996;1:347-54.
9. Горбунов В.М. Проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии с помощью суточного мониторирования артериального давления. *Кардиология*. 2003;43(10):105-12.
10. Parati G., Omboni S., Rizzoni D. et al. Smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685-91.
11. Rizzoni D., Mueisan M.L., Salvetti M. et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2001;19:703-11.
12. Ruzicka M., Leenen F.H. Relevance of 24 hour blood pressure profile and sympathetic activity for outcome on short- versus long-acting 1,4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996;9:86-94.
13. Palatini P., Malacco E., Di S.S. et al. Trough:peak ratio and smoothness index in the evaluation of 24-h blood pressure control in hypertension: a comparative study between valsartan/hydrochlorothiazide combination and amlopidine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57(11):765-70.
14. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии. На что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;(4):77-82.
15. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl* 2005;23(1):S19-25.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Л.А. Хаишева*

Ростовский государственный медицинский университет,
344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону

Оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида с целью коррекции сосудистых изменений у пациентов с артериальной гипертензией

Л.А. Хаишева*

Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону

Цель. Изучить нарушение функции эндотелия и эластичности сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также возможность коррекции выявленных нарушений с помощью лизиноприла или низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида.

Материал и методы. В исследование включены 99 пациентов с АГ. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-ая группа в качестве антигипертензивной терапии получала низкодозовую фиксированную комбинацию лизиноприла (5мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг), 2-ая группа начинала лечение с монотерапии лизиноприлом. При неэффективности терапии добавлялся амлодипин. Методом объемной сфигмографии определяли скорость распространения пульсовой волны. Выявляли микроальбуминурию, определяли активность фактора Виллебранда.

Результаты. У пациентов с АГ старше 60 лет более чем в половине случаев наблюдаются генерализованные нарушения функции эндотелия. Применение низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла (5мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг) более эффективно для достижения целевого АД, чем монотерапия лизиноприлом. На фоне лечения в обеих группах отмечена положительная динамика показателей, характеризующих функцию эндотелия. Данная фиксированная комбинация характеризуется также благоприятным профилем переносимости.

Заключение. Применение лизиноприла, в том числе в составе низкодозовой комбинации с гидрохлортиазидом, у пациентов с АГ и избыточной массой тела позволяет не только улучшить функцию эндотелия, но и способствует снижению микроальбуминурии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, микроальбуминурия, фактор Виллебранда, низкодозовая комбинация.

РФК 2009;2:27-32

Efficacy and safety of fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide for management of vascular disorders in patients with arterial hypertension

L.A. Haisheva*

Rostov State Medical University, Nahichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. To study endothelial disorders and artery elasticity disorders in patients with arterial hypertension (HT), as well as possibility of their correction by lisinopril or by fixed low dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide.

Material and methods. 99 patients with HT were included in the study. Patients were randomized into 2 groups. Patients of the 1st group were treated with the fixed low dose combination of lisinopril (5mg) and hydrochlorothiazide (12,5 mg). Patients of the 2nd group were treated with lisinopril alone. The amlodipine was added in case of insufficient therapy. Pulse wave velocity was defined by volume sphygmography. Tests for evaluation of microalbuminuria and activity of von Willebrand factor were performed.

Results. Endothelium function disorders were observed in a half of the patients with HT aged 60 y.o. and older. The fixed low dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide was more effective than lisinopril monotherapy in target blood pressure achievement. Positive changes of endothelium function indicators were founded in both groups of therapy. This fixed combination had also a good safety profile.

Conclusion. Lisinopril alone or in low dose combination with hydrochlorothiazide improves endothelium function and decreases microalbuminuria level in patients with HT and high body mass index.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, microalbuminuria, von Willebrand factor, fixed low dose combination.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:27-32

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

Посвящается памяти профессора Кательницкой Л.И.

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из важнейших проблем мирового сообщества в целом и России в частности. Только в нашей стране официально зарегистрировано более 42 миллионов больных АГ [1]. В настоящее время доказано, что в патогенезе АГ ведущее место занимает нарушение функционального состояния эндотелия [2, 3]. Помимо этого, показана роль протромботических нарушений в патогенезе АГ. Изучение роли дисфункции эндотелия в формировании этих нарушений не теряет актуальности и в настоящее время [4, 5].

Впервые представление о факторе Виллебранда как о маркере повреждения эндотелия было сформули-

ровано в 1975 году Boneu с соавторами [6]. Было обнаружено, что пациенты с периферическим атеросклерозом имели повышенный уровень фактора Виллебранда, степень повышения которого коррелировала с распространенностью сосудистого поражения. В то же время, имеется ряд существенных ограничений для использования фактора Виллебранда в качестве маркера эндотелиального повреждения. Во-первых, при активации тромбоцитов существенная часть белка может быть не эндотелиального, а тромбоцитарного происхождения. Кроме того, фактор Виллебранда является белком острой фазы.

Рядом исследователей отмечено повышение фак-

тора Виллебранда при АГ, особенно в сочетании с микроальбуминурией (МАУ) [7,8]. Однако Verhaar с соавторами нашел увеличение фактора Виллебранда лишь у пациентов со злокачественной АГ [9]. В то же время, у больных с эссенциальной АГ такого повышения отмечено не было – авторы объясняют полученный результат отсутствием распространенного повреждения эндотелия у этих пациентов.

Несомненный интерес представляет собой изучение не только уровня фактора Виллебранда у пациентов с АГ, но и других показателей, характеризующих нарушение функции эндотелия (ФЭ). Среди последних – микроальбуминурия (МАУ), а также последствия нарушения ФЭ в виде изменения структуры сосудистой стенки и увеличения ее жесткости.

До настоящего времени достижение целевого уровня АД остается одной из самых актуальных задач в лечении АГ. По данным многочисленных исследований: LIFE, HOT, ALLHAT, INVEST и других, – стало очевидно, что монотерапия не может решить проблему достижения целевого уровня АД. В этой связи уделяется большое внимание комбинированной антигипертензивной терапии [10]. Среди фиксированных комбинаций лидирующее место по частоте назначений занимают комбинации ингибиторов-превращающего фермента (ИАПФ) с тиазидными диуретиками (ТД). Появление первой низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида требует более углубленного изучения ее клинических эффектов (Листрил Плюс - 5 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида, «Д-р Редди'с»).

Цель нашей работы – изучение особенностей функции эндотелия и эластичности сосудистой стенки у пациентов с эссенциальной АГ 1-2-й степени, а также возможности их коррекции препаратом лизиноприла или низкодозовой фиксированной комбинацией лизиноприла и гидрохлортиазида. Помимо этого, проводилась оценка безопасности проводимой терапии.

Материалы и методы

В открытом сравнительном исследовании участвовало 99 пациентов с АГ 1-2-й степени (средний возраст $63,2 \pm 2,6$ года, длительность заболевания $12,3 \pm 3,1$ года).

Критерии исключения больных из исследования:

- острые заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта;
- симптоматическая АГ;
- нарушения функции почек – клиренс креатинина менее 60 мл/мин;
- нарушение функции печени – АСТ, АЛТ в 2 раза выше нормы;
- наличие инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения;

- сердечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- злокачественные новообразования.

Исходно оценивали тяжесть АГ и соответствие критериям включения и исключения из исследования. У всех пациентов диагноз АГ устанавливался на основании клинических измерений АД в соответствии с Национальными рекомендациями (2008 г.) [11]. Проводился сбор анамнестических данных, оценка факторов риска (ФР): пол, возраст, наследственность, индекс массы тела, показатели липидограммы, уровень АД, статус курения.

Наличие ожирения у обследованных пациентов устанавливали по формуле: индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / рост (м²).

Полученные результаты интерпретировали, используя классификацию ВОЗ (1997 г.):

- ИМТ < 18,0 кг/м² – истощение, недостаточная масса тела;
- ИМТ до 24,9 кг/м² – нормальная масса тела;
- ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – избыточная масса тела;
- ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² – ожирение I степени;
- ИМТ от 35 до 40 кг/м² – ожирение II степени;
- ИМТ > 40 кг/м² – ожирение III степени.

При оценке поражения сосудов определяли величину скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке между сонной и бедренной артериями. Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии.

СРПВ с возрастом увеличивается, при этом несколько в большей степени по сосудам эластического типа, чем мышечного. По данным Людвиг (Ludwig, 1936), существуют следующие возрастные нормы СРПВ:

- по сосудам эластического типа (м/с): 14 – 30 лет - 5,7; 31-50 лет - 6,6; 51-70 лет - 8,5; 71 год и старше - 9,8;
- по сосудам мышечного типа (м/с): 14-20 лет - 6,1; 21-30 лет - 6,8; 31-40 лет - 7,1; 41-50 лет - 7,4; 51 год и старше - 9,3.

Исследование проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы «Поли-Спектр» ООО «Нейро-Софт» г. Иваново. СРПВ оценивали по следующим параметрам: СРВ по артериям мышечного типа (См); СРВ по артериям эластического типа (Сэ). Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности не менее 0,890 и коэффициенте повторяемости 0,935 [12].

Для определения МАУ использовали микраль-тест (тест-полоски для определения МАУ до 100 мг/л, Рош Диагностика ГмБХ, Германия). Для того чтобы определить концентрацию альбумина свыше 100 мг/л, образец мочи разбавляли, смешивая одну часть мочи

с двумя частями воды. Исходное значение концентрации альбумина получали при умножении полученного результата на 3. Аналитическая чувствительность: пороговое значение (cut-off) >20 мг/л:>95% (границы 90-99%), аналитическая специфичность: пороговое значение (cut-off) >20 мг/л:>80% (границы 70-90%). Нижняя граница определения: 20 мг/л. Референтный метод: количественное иммунологическое определение.

Активность фактора Виллебранда в центрифугированной плазме определяли методом прямого количественного фермент-связанного иммуносорбентного химического анализа (Axis-Shield Diagnostic Limited, United Kingdom). Результат автоматически рассчитывался прибором относительно калибровочной кривой. Нормальная область значений фактора Виллебранда в 95% случаев определялась в пределах 50-150%.

Вышеперечисленные исследования проводились в начале лечения (0 нед) и в конце исследования через 12 недель (рис. 1).

За 14 дней до назначения препаратов пациентам отменяли предшествующую антигипертензивную терапию. После отмывочного периода методом простой рандомизации больные были распределены в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали низкодозовую фиксированную комбинацию лизиноприла и гидрохлортиазида (Листрил Плюс). Пациенты 2-й группы начинали лечение с монотерапии лизиноприлом (Листрил) в дозе 10 мг/сут. В связи с тем, что в 1-й группе для лечения АГ использовалась низкодозовая фиксированная комбинация, составные компоненты которой воздействуют на разные звенья патогенеза АГ, во 2-ой группе доза Листрила в группе 2 была сопоставима по силе гипотензивного эффекта с компонентами фиксированной комбинации в группе 2.

Эффективность гипотензивной терапии оценивали каждые 4 недели. При недостижении целевых цифр АД на втором визите (4-я неделя) добавляли амлодипина малеат (Стамло М, «Д-р Редди'с») в дозе 5 мг/сут, а при недостаточном эффекте на 8-й неделе доза амлодипина увеличивалась до 10 мг/сут (см. рис. 1).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа Statistica 6 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). За статистически значимые принимались отличия при $p < 0,05$. Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t -критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей – по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Результаты и обсуждение

Среди включенных в исследование пациентов было 54 женщины (54,5% обследованных) и 45 мужчин (45,5% обследованных). Все пациентки пребывали в состоянии постменопаузы, в связи с чем гендерные особенности в нашем исследовании не учитывались.

Нормальную массу тела имели 12 пациентов (12,1%), у 24 обследованных (24,2%) наблюдалась избыточная масса тела. Ожирение первой степени имели 55 больных (55,5%), второй степени – 8 пациентов (8,1%). Среднее значение ИМТ по группе составило $30,2 \pm 0,45$ кг/м². По данным целевой диспансеризации, проводимой в г. Москва в 1998-2004 гг., высокий ИМТ является самым распространенным ФР, достоверный прирост распространенности которого наблюдается с возрастом. Среди женщин этот ФР встречается достоверно чаще, чем среди мужчин [13]. Среди жительниц г. Ростов-на-Дону только 3 пациентки из обследованных имели нормальную массу тела.

Микроальбуминурия была выявлена у 24 обследованных (24,2%). Частота последней оказалась выше, чем в общей популяции, но не противоречит данным о более частом выявлении МАУ у пациентов с высоким ИМТ [14].

Повышенная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – маркер повреждения сосудистой стенки у больных с АГ [11]. Отмечено, что у 64 паци-

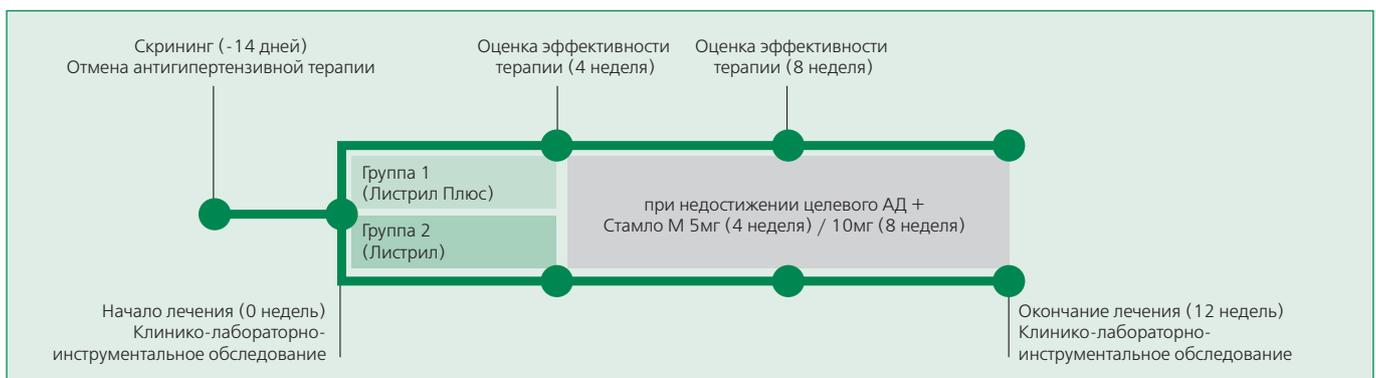


Рисунок 1. Дизайн исследования

ентов (64,6%) имеется повышение СРПВ по сосудам эластического типа, указывающего на увеличение жесткости сосудистой стенки. В среднем, СРПВ по Сэ составила $12,3 \pm 0,7$ м/с. Имелась тенденция к увеличению СРПВ по сосудам мышечного типа (в среднем, $8,6 \pm 0,5$ м/с).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая достоверная связь средней силы между СРПВ Сэ и МАУ ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Изменение жесткости сосудистой стенки – это уже перестройка стенки сосуда вследствие длительного поддержания активного мышечного тонуса. Начальным же механизмом, запускающим данный патологический процесс, является дисфункция эндотелия – главная отправная точка прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Уровень фактор Виллебранда (маркер эндотелиальной дисфункции) был повышен у 59,5% пациентов (в среднем, $168,7 \pm 9,1\%$). При проведении корреляционного анализа между уровнем фактора Виллебранда и МАУ получена связь средней силы ($r = 0,46$, $p < 0,05$), что не противоречит гипотезе возникновения МАУ как локально-почечного маркера генерализованных нарушений функции эндотелия [15]. Таким образом, любое экзогенное или эндогенное воздействие на стенку сосуда проявляется универсальным механизмом дисфункции эндотелия, которая присутствует практически у 50% пациентов с АГ старше 60 лет. Дисфункция эндотелия, являясь начальным звеном сердечно-сосудистого континуума, приводит к дисбалансу между продукцией вазоконстрикторов и вазодилататоров, ангиопротекторов и протромботических факторов, пролиферативных и антипролиферативных факторов. В конечном итоге, ДЭ способствует структурной перестройке сосудистой стенки и повышению сосудистой жесткости, проявляющейся повышенной СРПВ.

В исследовании ACCOMPLISH 12000 пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинация-

ми беназеприл 40 мг + амлодипин 10 мг или беназеприл 40 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг на протяжении 5 лет. Авторы исследования показали, что комбинация ИАПФ с амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с гидрохлортиазидом [16]. Данное исследование поставило под сомнение целесообразность использования тиазидных диуретиков (ТД) в комбинациях. Однако никакой иной класс антигипертензивных препаратов (АГП), кроме диуретиков, не может воздействовать на объем- и натрийзависимые компоненты повышения АД. Несомненно, на первом месте в терапии АГ стоит не столько достижение целевого АД, сколько максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Помимо этого, учитывается метаболическая нейтральность препаратов, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Пациенты были разделены на 2 группы, которые были сопоставимы между собой по основным клиническим показателям (табл. 1).

Через 4 недели терапии в группе 1 удалось достичь целевых значений АД у 31 пациента (62%), а остальным 29 пациентам (38%) понадобилось добавление Стамло М в дозе 5 мг\сут. Это позволило добиться целевого АД еще у 14 человек. На 8-й неделе терапии доза амлодипина была увеличена до 10 мг\сут только у 5 пациентов. К концу исследования достичь целевых значений АД удалось у 100% пациентов 1-й группы. В группе 2 (49 человек) при монотерапии лизиноприлом удалось достичь целевых значений АД у 23 пациентов (47%). При добавлении Стамло М нормализовать АД к 8-й неделе удалось у 79,5% пациентов. Не достигшим целевых значений АД на 8-й неделе терапии доза амлодипина была увеличена до 10 мг\сут. К концу исследования лишь 5 пациентам (10,2%) данной группы не удалось достичь целевых значений АД. Проводимая антигипертензивная терапия хорошо переносилась и не потребовала отмены или замены

Таблица 1. Показатели АД и биохимического анализа крови при лечении Листрилом и Листрилом Плюс в качестве препаратов первой линии терапии

Показатель	Листрил Плюс (n=50)		Листрил (n=49)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт.ст.	153,6±4,8	131,4±3,2*	149,8±3,3	137,2±2,8*
ДАД, мм рт.ст.	98,7±3,1	84,5±2,7*	95,4±4,1	86,8±3,2*
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,19	5,31±0,23	5,39±0,28	5,33±0,21
ОХС, ммоль/л	5,17±0,26	5,12±0,25	5,23±0,21	5,27±0,19
ТГ	3,2±0,21	3,1±0,19	3,0±0,31	3,1±0,27
СРПВ Сэ, м/с	13,12±0,65	11,16±0,45	11,29±0,84	10,18±0,69
СРПВ См, м/с	8,4±0,7	8,8±1,1	8,0±0,5	8,6±0,8
МАУ, мг/л	114,7±6,7	58,3±4,9*	118,3±5,6	65,4±3,2*
Фактор Виллебранда, %	157,6±9,7	129,1±7,4*	172,4±11,8	138,4±9,2*

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателей до и после лечения между пациентами одной и той же группы

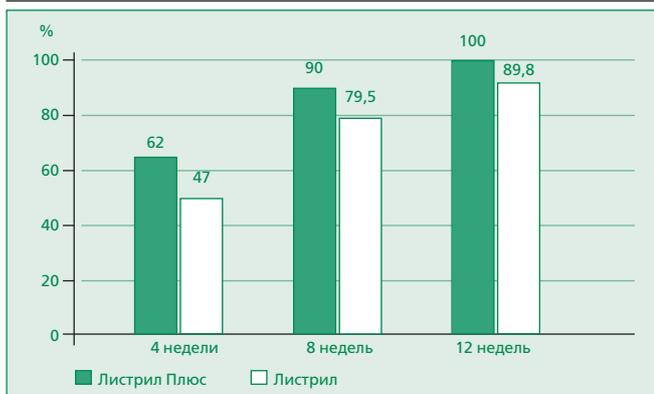


Рисунок 2. Доля пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии

препарата (рис. 2).

Динамика показателей АД представлена в табл. 1. Необходимо отметить, что к 12-й неделе терапии удалось достоверно снизить уровни как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). Среди пациентов обеих групп достоверных различий в показателях АД к концу терапии не получено. При изучении метаболической безопасности (уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы) к 12-й неделе отличий между группами не получено.

До лечения коэффициент корреляции между ИМТ и уровнем САД составил 0,24, а ДАД – 0,26. После проведенной терапии зависимость стала более явной, коэффициент корреляции возрос до 0,39 для САД и до 0,30 – для ДАД при резко возросшем уровне статистической значимости (рис. 3). Это свидетельствует о значительно меньшей эффективности антигипертензивной терапии у женщин с высоким ИМТ. Среднее значение ИМТ у женщин, достигших целевого АД, равнялось 29,4, а у не достигших целевого АД – 32,7 ($p=0,0073$). У мужчин как до, так и после лечения между ИМТ и уровнем САД и ДАД практически отсутствует корреляционная связь, являясь статистически незначимой ($p>0,05$).

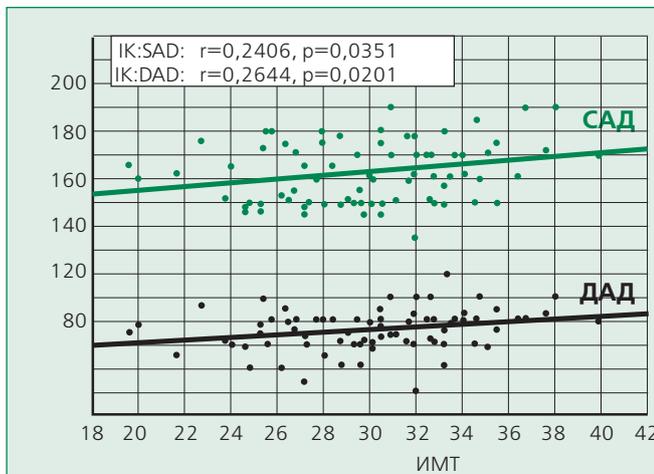


Рисунок 3. Влияние индекса массы тела на уровни АД

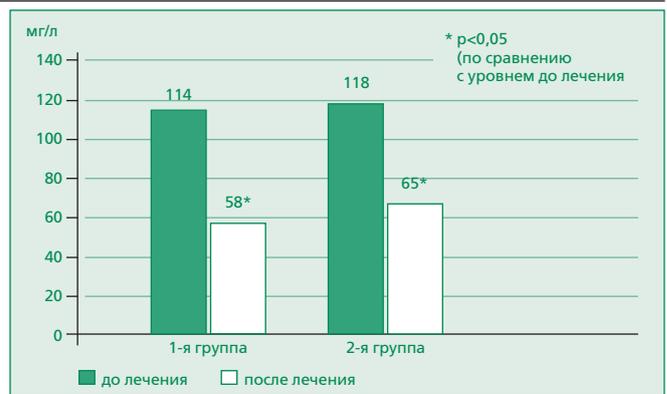


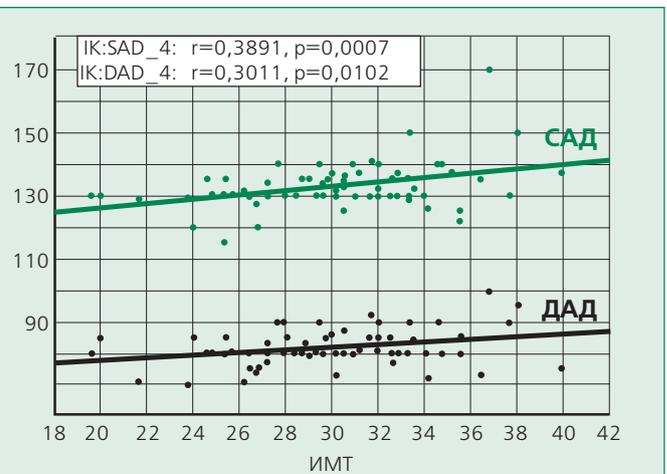
Рисунок 4. Динамика МАУ в течение 12-недельного периода терапии Листрилом и Листрилом Плюс

Среднее значение ИМТ у мужчин, достигших целевого АД, равнялось 30 кг/м^2 , а не достигших целевого АД – $30,4 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,57$).

Нормализация АД не всегда влечет за собой нормализацию экскреции альбумина с мочой. Установлено, что при низком уровне МАУ эффективны все препараты, нормализующие АД и почечную гемодинамику, однако при более высоком уровне МАУ успех достигается только при применении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II [17, 18]. Уровень МАУ имеет большое значение в прогнозе развития сердечно-сосудистых осложнений.

Прием антигипертензивных препаратов пациентами обеих групп сопровождался уменьшением уровня альбуминурии с 117 мг/л до 82 мг/л, т.е. 30,2% от исходного уже к концу 1-го месяца. Эффект сохранялся на протяжении всего исследования и к его концу составлял 58 мг/л от начальной величины экскреции альбумина с мочой (рис. 4). Количество пациентов с МАУ также уменьшилось с 24 до 6 человек. Как уменьшение уровня МАУ, так и количество пациентов с сохраненной МАУ были сопоставимы между группами.

Ассоциация МАУ с увеличением жесткости сосу-



дистой стенки продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [19]. В нашей работе в течение 12 недель терапии не произошло никаких изменений в СРПВ по сосудам мышечного и эластического типа. В результате длительного течения АГ в сосудистой стенке пациентов происходят структурные изменения, нормализация которых требует многомесячного, а скорее даже многолетнего приема препарата. Это не позволило нам в 3-месячный срок нормализовать данный показатель, однако нормализация АД позволяет уменьшить напряжение сдвига на эндотелий и, следовательно, улучшить показатели функции эндотелия. Действительно, если до начала терапии показатель фактора Виллебранда среди всех обследованных составил $168,7 \pm 9,1\%$, то к концу лечения он достоверно снизился и в среднем равнялся $135,3 \pm 7,4\%$. Достоверных различий между группами по этому показателю выявлено не было. Следовательно, достижение целевого АД позволило нам улучшить ФЭ, подтверждением чего явилось снижение фактора Виллебранда и уменьшение МАУ. Однако для структурных изменений в сосудистой стенке 12-недельной антигипертензивной терапии недостаточно.

Таким образом, фиксированные тиазид-содержащие комбинации не являются идеальными с точки зрения их метаболической нейтральности. Однако если доза ГХТ не превышает 12,5 мг в сутки, данные ком-

бинации могут рассматриваться как основа для «тройной» терапии. Такие комбинации несомненно лучше, чем произвольное назначение препаратов, в плане достижения целевого АД и приверженности пациентов лечению. [20,21]. Учитывая низкую эффективность монотерапии (в среднем, около 30%), одним из существенных путей в достижении целевого АД является возможность применения фиксированных комбинаций, в том числе ИАПФ+ТД.

Заключение

Таким образом, у пациентов с АГ старше 60 лет более чем в половине случаев наблюдаются генерализованные нарушения функции эндотелия, приводящие к структурной перестройке сосудистой стенки. ИМТ является независимым фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и коррелирует с наличием МАУ и эффективностью антигипертензивной терапии.

Применение низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла и ГХТ более эффективно для достижения целевого АД, чем монотерапия лизиноприлом, и сопоставимо по метаболической безопасности. Применение лизиноприла у пациентов с АГ и повышенным ИМТ позволяет не только улучшить функцию эндотелия, но и способствует снижению МАУ.

Литература

1. Демографический ежегодник России, 2007. М.: Росстат; 2007.
2. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.Г. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002;10(1):11-6.
3. Vanhouette P.M. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens Suppl 1996;14(5):S83-93.
4. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Н.Н. Петрищев, редактор. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция. СПб.: СПбГМУ; 2003.
5. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997;30(2):325-33.
6. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor-VIII complex and endothelial damage. Lancet 1975;1(7922):1430.
7. Blann A.D., Naqvi T., Waite M., McCollum C.N. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J Hum Hypertens 1993;7(2):107-11.
8. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994;344(8914):14-8.
9. Verhaar M.C., Beutler J.J., Gaillard C.A. et al. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. J Hypertens 1998;16(1):45-50.
10. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. и др. Возможности достижения целевого артериального давления у больных артериальной гипертензией с использованием фиксированной комбинации эналаприла малеата с гидрохлортиазидом». Кардиоваск тер профилакт 2008;(6):21-7.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(приложение 2):3-32.
12. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26(3):485-90.
13. Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы. Росс кардиол журн 2006;(3):30-4.
14. Хаишева Л.А., Кательницкая Л.И. Микроальбуминурия как фактор риска и маркер эффективности терапии у пациентов с гипертонической болезнью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008;(1):51-5.
15. Munakata M., Nunokawa T., Yoshinaga K., Toyota T.; J-TOPP Study Group. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension – a Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP). Hypertens Res 2006; 29(7):515-21
16. Bakris G., Hester A., Weber M. et al.; ACCOMPLISH Investigators. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. J Cardiometab Syndr 2008;3(4):229-33.
17. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Микроальбуминурия и пути ее медикаментозной коррекции. Клин фармакол тер 1999;(3):23-8.
18. Mogensen C.E. Renoprotective role of ACE inhibitors in diabetic nephropathy. Br Heart J 1994;72(3 suppl.):S38-45.
19. Mogensen C.E. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. J Intern Med 1994;235(4):297-316.
20. Агеев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлортиазид в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнения эффективности и приверженности к лечению. Кардиология 2008;48(5):5-10.
21. Шальнова С.А., Деев А.Д. Влияние фиксированных комбинация эналаприла и гидрохлортиазид на течение артериальной гипертензии. II часть исследования ГАРАНТ. Кардиоваск тер профилакт 2007;8:26-31.

ДВОЙНАЯ ПОЛЬЗА



Листрил

Сохраняет
функцию печени



лизиноприл
Таблетки 5 мг и 10 мг №30

Листрил Плюс

Первая низкодозовая
комбинация лизиноприла
и диуретика



**лизиноприл 5 мг +
гидрохлортиазид 12,5 мг**
Таблетки №30

Результаты исследования КАМЕЛИЯ

Выводит
сердце
из лабиринта
заболеваний



Карведилол

ВЕДИКАРДОЛ®



α - и β -
адреноблокатор

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Хроническая сердечная недостаточность



 **СИНТЕЗ**

Регистрационное удостоверение
АС - 000820 от 07.10.2005 г.

СРАВНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КАРВЕДИЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ. ИССЛЕДОВАНИЕ КАМЕЛИЯ

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов
от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ

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

Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ.

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко*, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Сравнить два варианта терапии бета-адреноблокаторами (БАБ), основанных на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2 степени и избыточной массой тела/ожирением.

Материалы и методы. В исследование были включены 320 пациентов: 160 пациентов в качестве базовой терапии получали карведилол и 160 пациентов – метопролол. Сформированные с помощью рандомизации группы пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям.

Результаты. К концу исследования как систолическое (САД), так и диастолическое АД (ДАД) снизилось во обеих группах $p < 0,0001$. Не было различий между изучаемыми препаратами по выраженности антигипертензивного эффекта ($p = 0,88$ для САД и $p = 0,61$ для ДАД). В конце исследования у больных снизился индекс массы тела в группе карведилола – на $0,52 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,0001$), а в группе метопролола – на $0,26 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,01$). Карведилол лучше, чем метопролол, влиял на такие метаболические показатели, как уровень глюкозы ($p < 0,01$) и липидный спектр. В группе карведилола к концу исследования отмечалось уменьшение уровня мочевой кислоты на $16,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$), в группе метопролола он имел тенденцию к повышению. Карведилол не имел отрицательного влияния на калий и креатинин сыворотки крови. Частота побочных явлений составила $6,3\%$ на фоне приема карведилола и $3,8\%$ – на фоне метопролола.

Выводы. Результаты открытого рандомизированного исследования КАМЕЛИЯ подтвердили антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость карведилола в условиях повседневной клинической практики и впервые продемонстрировали его преимущества у больных с метаболическим синдромом. Карведилол положительно влияет на липидный профиль, уровень глюкозы и мочевой кислоты. Назначение карведилола предпочтительнее, когда в терапию больных АГ и метаболическими факторами риска необходимо включить БАБ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, избыточная масса тела, ожирение, бета-адреноблокаторы, карведилол, метопролол.

РФК 2009;2:33-38

Comparison of the metabolic effects of carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity. The CAMELLIA trial.

S.Y.Martsevich, N.P.Kutishenko*, E.V.Shilova, A.D.Deev, S.A.Shalnova, R.G.Oganov on behalf of working group on CAMELLIA trial
State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To compare two therapies based on carvedilol or metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity.

Material and methods. 320 patients with arterial hypertension (1-2 degree) were involved in the study. 160 patients received carvedilol and 160 patients – metoprolol. Both randomized groups were comparable on the main clinical characteristics.

Results. By the end of the study both systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) reduced in both groups $p < 0,0001$. There were not differences of antihypertensive effect between investigated drugs ($p = 0,88$ for SBP and $p = 0,61$ for DBP). By the end of the study body mass index decreased by $0,52 \pm 0,10$ kg/m² ($p < 0,0001$) in carvedilol group and by $0,26 \pm 0,10$ kg/m² ($p < 0,01$) in metoprolol group. Carvedilol in comparison with metoprolol had more positive effects on glucose ($p < 0,01$) and lipid blood levels. By the end of the study urine acid blood level reduction was observed in carvedilol group ($- 16,6$ μmol/l) while an increasing tendency - in metoprolol group. Carvedilol did not have negative effect on serum potassium and creatinine levels. Adverse effects rate was $6,3\%$ in carvedilol group and $3,8\%$ - in metoprolol group.

Conclusion. The results of open, randomized CAMELLIA trial confirmed antihypertensive effect and good tolerability of carvedilol in common clinical practice as well as demonstrated some its advantages in patients with metabolic syndrome. Carvedilol has positive metabolic effects on lipid, glucose and uric acid levels. Carvedilol therapy is more preferable in patients with arterial hypertension and metabolic risk factors.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, beta-blockers, carvedilol, metoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:33-38

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

Организаторы проекта: Секция Рациональной фармакотерапии ВНОК

Руководитель проекта: Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г. Оганов

Главный исследователь: Председатель секции рациональной фармакотерапии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН С.Ю. Марцевич

Научный консультант: Генеральный секретарь ВНОК, д.м.н., профессор С.А. Шальнова

Главные исследователи и координаторы исследования в центрах: И.А. Велижанина, Э.Г. Волкова, Ю.Э. Восканян, Л.И. Гапон, П.Я. Довгалевский, В.Я. Ермолина, Е.М. Идрисова, Н.Н. Илов, А.Р. Киселев, С. Ю. Левашов, В.А. Невзорова, Г.И. Нечаева, Т.Н. Панова, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, В.П. Терентьев, Н.В. Хайло, А.В. Шабалин, Т.В. Шнюкова, В.В. Якусевич

Рабочая группа: Е.Н. Акулина, В.А. Буданова, Т.С. Бондаренко, В.П. Воронина, И.Н. Гожая, И.И. Гриценко, А.В. Дроган, Н.А. Дмитриева, Л.Ю. Дроздова, Ф.М. Дышкова, А.И. Зайцева, А.Н. Иковникова, Г.А. Ильичева, И.С. Ирхина, Л.А. Ковалева, О.Н. Куткина, Е.А. Кудряшов, А.З. Леонидова, Е.Н. Логинова, М.П. Маргарян, О.В. Настрадаин, А.Н. Никитина, И.Н. Никольская, И.Е. Пашинцева, А.С. Петровиченко, О.М. Посненкова, Е.С. Потапова, А.А. Серажим, М.Н. Сергеев, В.В. Сиденко, В.А. Симонов, Д.В. Сиротенко, И. Н. Спандерашвили, А.Н. Струнина, Е.С. Тимошенко, С.Н. Толпыгина, М.В. Редькина, Н.Н. Реминец, А.В. Фендрикова, О.М. Хромова, М.В. Христюкова, В.А. Шварц, Ю.Н. Шелудько, Е.В. Шилова, Ю.Н. Щукин.

На сегодняшний день позиции бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении артериальной гипертонии (АГ) определены достаточно четко. Наряду с диуретиками, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина БАБ продолжают оставаться в группе основных антигипертензивных препаратов. БАБ по-прежнему рекомендуются ведущими профессиональными ассоциациями в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами для лечения больных с АГ, тогда как окончательный выбор антигипертензивной терапии необходимо делать с учетом наличия дополнительных показаний и противопоказаний или в зависимости от конкретной клинической ситуации [1].

С самого начала применения БАБ в клинике было обращено внимание на возможность их неблагоприятного влияния на некоторые показатели метаболизма, в первую очередь на обмен глюкозы и обмен липидов. Этот факт нашел свое отражение в последних рекомендациях по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов. В связи с тем, что БАБ увеличивают массу тела, отрицательно влияют на метаболизм липидов и увеличивают (по сравнению с другими антигипертензивными препаратами) вероятность развития диабета, им не следует оказывать предпочтение у больных с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его основные компоненты: абдоминальное ожирение, высокую нормальную и повышенную гликемию натощак, нарушенную толерантность к глюкозе [1]. Однако было бы совершенно неправильно рассматривать БАБ как однородный класс лекарственных препаратов. Указанные недостатки могут не распространяться на БАБ с вазодилатирующим действием, такие как карведилол и небиволол, которые имеют менее выраженное отрицательное метаболическое действие и в меньшей степени влияют на развитие новых случаев сахарного диабета. Однако такое заключение, к сожалению, не основано на данных крупных РКИ, поскольку такие исследования с данными БАБ у больных АГ просто не проводились.

Результаты относительно небольших сравнительных РКИ, которые довольно активно выполнялись в конце 80-х и в 90-х годах, действительно свидетельствуют о менее выраженном отрицательном влиянии карведилола на метаболические процессы [2, 3, 4]. Результаты проведенных исследований позволили сделать заключение, что карведилол – неселективный антагонист β -адренорецепторов и α_1 -рецепторов, не обладающий собственной симпатомиметической активностью, – по своим антигипертензивным свойствам не уступает другим БАБ, а также диуретикам, антагонистам каль-

ция и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Наличие у карведилола вазодилатирующих свойств за счет блокады α_1 -рецепторов имеет важное терапевтическое значение. У пациентов с АГ карведилол снижает периферическое сосудистое сопротивление без изменения сердечного выброса и функции почек. С блокадой α_1 -рецепторов в основном связывают такие дополнительные свойства карведилола, как повышение чувствительности тканей к инсулину и улучшение липидного состава крови [5-10].

До настоящего времени крупных клинических исследований по сравнительному изучению уже известных БАБ и относительно новых БАБ с вазодилатирующим действием у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями не проводилось. Для уточнения значимости БАБ у данной категории пациентов было спланировано исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных с АГ I-II степени и одним из самых распространенных метаболических факторов риска - избыточной массой тела/ожирением.

В данной статье мы продолжаем публикацию материалов исследования КАМЕЛИЯ [11, 12], обращая более пристальное внимание читателей на сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола.

Материал и методы

Исследование КАМЕЛИЯ, дизайн и протокол которого были опубликованы ранее, являлось многоцентровым, открытым, рандомизированным исследованием, проводимым в двух параллельных группах пациентов [11]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГНИЦ ПМ, все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

За 7-14 дней до планируемой рандомизации пациентам отменялась антигипертензивная терапия. После рандомизации одна группа пациентов получала терапию карведилолом 25 мг/сут (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия), а другая группа – метопролола тартратом 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ, а также в дальнейшем перевод пациента на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (5-10 мг) (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия) и гидрохлортиазида (12,5-25 мг) в обеих группах для достижения целевого уровня АД. До назначения изучаемых препаратов и в конце исследования предусматривался контроль следующих биохимических показателей: липидного спектра, креатинина, мочевой кислоты, электролитов K^+ и Na^+ , глюкозы сыворотки крови. Набор пациентов в исследование продолжался с ноября 2007 года по апрель 2008 года, наиболее активно пациенты включались с февраля по март

2008 года. Общая продолжительность лечения составила 24 недели.

Оценивались следующие основные параметры эффективности терапии: изменение АД по отношению к исходному уровню на каждом визите и в конце исследования, а также количество пациентов, достигших «целевых» цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст., для больных сахарным диабетом – менее 130/80 мм рт.ст.). Кроме того, использовался дополнительный критерий эффективности, такой как снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. Показатели безопасности терапии включали профиль нежелательных побочных явлений в обеих группах, динамику биохимических показателей (липидный спектр, креатинин, мочевая кислота, электролиты K⁺ и Na⁺, глюкоза). Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу (n=320)

Группа	Мужчины	Женщины	Всего
Карведилол	57	103	160
Метопролол	45	115	160
Доля, %	31,7	68,3	100

Таблица 2. Данные о наличии ожирения у пациентов обеих групп

Критерий ожирения	Группы		p
	Карведилол	Метопролол	
ОТ \geq 102 см (для мужчин) и \geq 88 см (для женщин)	130	125	0,56
ИМТ \geq 30 кг/м ²	90	105	0,07

ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела

Результаты

В исследование были включены 320 пациентов: 160 пациентов в качестве базовой терапии получали карведилол и 160 пациентов – метопролол. Сформированные с помощью рандомизации группы пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а также по результатам лабораторных тестов [12]. Группы пациентов были сбалансированы по половому составу (табл. 1). В данное исследование включались, главным образом, пациенты среднего возраста (от 51-60 лет), их доля в исследовании составила около 39%. Соотношение пациентов, получавших карведилол или метопролол, в каждой возрастной группе было также одинаковым (рис. 1). Данные о пациентах, касающиеся наличия у них из-

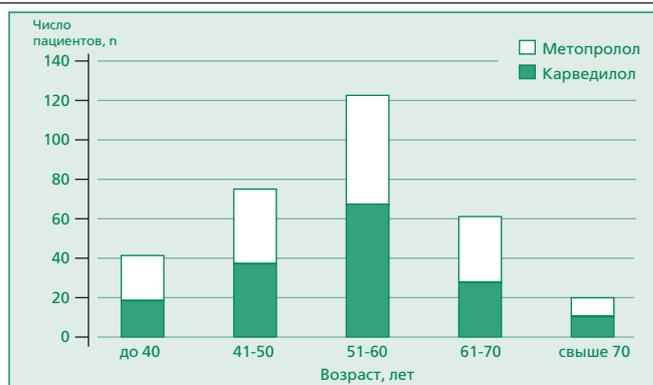


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста

учаемого метаболического фактора риска – ожирения, представлены в табл. 2. Значимых отличий по этому показателю между группами не было, в среднем индекс массы тела (ИМТ) составил $31,22 \pm 0,20$ кг/м² ($31,21 \pm 0,29$ в группе карведилола и $31,22 \pm 0,27$ в группе метопролола). У остальных пациентов регистрировалась избыточная масса тела. До включения в исследование 73 пациента (22,9%) не получали никакой терапии, 52 (16,3%) пациента принимали регулярную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии, остальные 195 пациентов (60,8%) или лечились нерегулярно, или получали антигипертензивную терапию в неадекватных дозах. Наиболее часто назначались препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, их принимали 135 (42,3%) пациентов, БАБ принимали 68 (21,3%) пациентов, диуретики – 63 (19,8%) из включенных пациентов. Антагонист кальция принимали 43 (13,5%) человека, а блокаторы рецепторов ангиотензина – только 7 (2,1%) из включенных пациентов.

На рис. 2 представлена динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в процессе исследования. Уже на первых контрольных визитах было отмечено достоверное снижение как САД, так и ДАД по отношению к исходным данным ($p < 0,0001$). Различия между изучаемыми препаратами по степени выраженности антигипертензивного эффекта не были выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по завершении исследования ($p = 0,88$ для САД и $p = 0,61$ для ДАД). Назначение карведилола и метопролола сопровождалось статистически значимым урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на всех этапах исследования, при этом различия между препаратами не носили значимого характера (рис. 3). Наиболее значимое снижение ЧСС отмечалось на 1-м и 2-м визитах, когда оценивался эффект монотерапии изучаемыми БАБ, назначенными в стартовой дозе и в удвоенной после титрации дозе. В дальнейшем прирост отрицательного хронотропного эффекта обоих БАБ был не

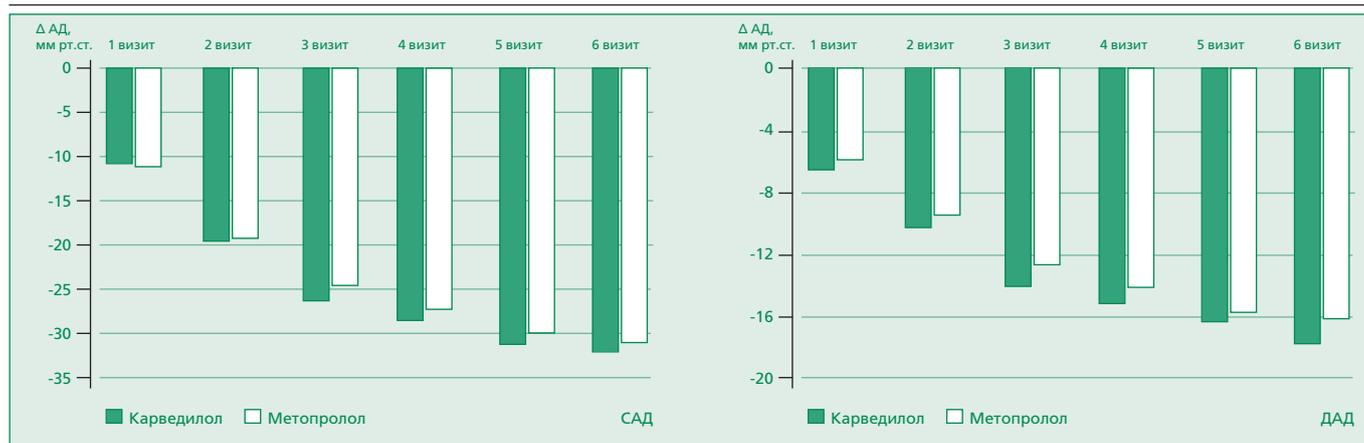


Рисунок 2. Снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в различные периоды исследования.

На всех визитах $p < 0,0001$

столь выраженным, и во второй части исследования ЧСС уже существенно не менялась. По окончании исследования в соответствии с принятыми критериями эффективности антигипертензивной терапии целевые показатели АД в обеих группах были достигнуты примерно в одинаковом проценте случаев (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность терапии в различные периоды исследования (доля пациентов, достигших целевых цифр АД, %)

Эффективность терапии		Группа	
		Карведилол	Метопролол
1 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	29,4	29,8
	ДАД < 90 мм рт.ст.	50,6	54,4
2 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	53,8	54,4
	ДАД < 90 мм рт.ст.	76,9	76,6
3 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	80,4	75,6
	ДАД < 90 мм рт.ст.	92,4	91,0
4 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	88,5	89,0
	ДАД < 90 мм рт.ст.	97,5	96,8
5 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	98,1	92,3
	ДАД < 90 мм рт.ст.	98,7	97,4
6 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	96,2	95,5
	ДАД < 90 мм рт.ст.	97,4	97,4

Оценка эффективности проводимой терапии по результатам снижения ДАД ниже 90 мм рт.ст. была выполнена с целью проведения в дальнейшем сопоставления результатов исследования КАМЕЛИЯ и более ранних исследований, в которых изучался антигипертензивный эффект карведилола. Как уже упоминалось, такие исследования проводились в 80-90 годах, когда этот критерий служил основным доказательством адекватности проводимой терапии (см. табл. 3). В конце исследования было зарегистрировано значимое снижение ИМТ по отношению к исходным показателям. В целом, ИМТ снизился на $0,39 \pm 0,07$ кг/м² ($p < 0,0001$), в группе карведилола отмечалось снижение ИМТ на $0,52 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,0001$), в группе метопролола – на $0,26 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,01$).

Динамика биохимических показателей еще раз подтвердила существующее представление о метаболической нейтральности карведилола, который не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов [12]. Одним из новых и позитивных результатов исследования было отсутствие нежелательного влияния на состояние пуринового обмена терапии, в которой базовым препаратом был карведилол (табл. 4).

Таблица 4. Биохимические показатели на фоне базовой терапии карведилолом и метопрололом ($M \pm m$)

Показатель	Группа			
	Карведилол		Метопролол	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
Общий ХС, ммоль/л	$5,80 \pm 0,09$	$5,62 \pm 0,08$	$5,82 \pm 0,09$	$5,73 \pm 0,09$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,09$	$3,65 \pm 0,08$	$3,78 \pm 0,09$	$3,74 \pm 0,09$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,22 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	$1,64 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,06$
Глюкоза, ммоль/л	$5,12 \pm 0,07$	$4,95 \pm 0,06^{**}$	$5,21 \pm 0,07$	$5,15 \pm 0,07$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$308,2 \pm 6,7$	$291,4 \pm 6,1^{***}$	$283,9 \pm 6,7$	$291,5 \pm 8,2$
Креатинин, мкмоль/л	$83,1 \pm 1,3$	$81,76 \pm 1,11$	$82,7 \pm 1,3$	$83,05 \pm 1,83$
Калий, ммоль/л	$4,37 \pm 0,03$	$4,38 \pm 0,03$	$4,41 \pm 0,03$	$4,39 \pm 0,03$

ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

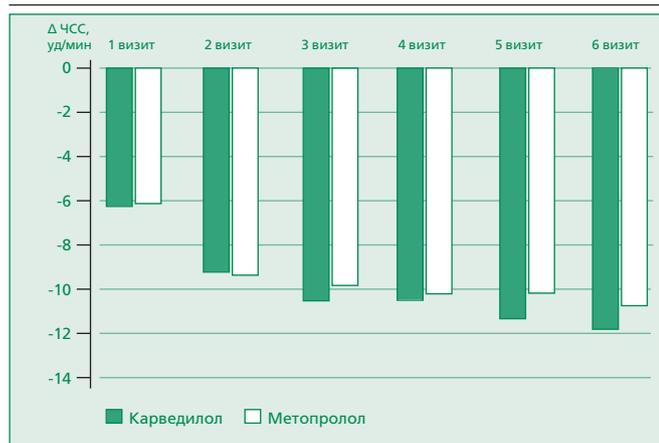


Рисунок 3. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в различные периоды исследования.

На всех визитах $p < 0,0001$

Частота регистрации побочных явлений, которые, по мнению исследователей, были связаны с приемом исследуемого препарата, составила 6,3% на фоне приема карведилола и 3,8% – на фоне метопролола ($p < 0,05$).

Обсуждение

Выбор БАБ в данном исследовании был далеко не случайным. Метопролол – хорошо изученный и широко применяемый в повседневной клинической практике БАБ. Высокая эффективность и безопасность карведилола позволяют использовать его при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, в большей степени у пациентов с инфарктом миокарда и явлениями сердечной недостаточности. Популярность оригинального препарата карведилола послужила причиной появления на отечественном фармацевтическом рынке довольно большого количества дженериков этого препарата. В настоящее время их зарегистрировано уже около десятка. Дженерик карведилола – Ведикардол – продемонстрировал в более ранних исследованиях не только фармакокинетическую эквивалентность, но и показал, что является терапевтически эквивалентным оригинальному препарату при сходном профиле безопасности у пациентов с АГ [13, 14]. Выбор препаратов для комбинированной терапии также отвечал современным представлениям о наиболее желательных комбинациях антигипертензивных препаратов, а также имеющимся представлениям о механизмах развития гипертонии у пациентов с избыточной массой тела/ожирением [11].

В исследовании КАМЕЛИЯ было показано, что монотерапия Ведикардом в дозе 25-50 мг/сут привела к снижению САД примерно на 19,5 мм рт.ст., ДАД – на 10,3 мм рт.ст., а ЧСС – на 9,3 уд/мин. Полученные данные в отношении Ведикардола вполне соответствуют имеющимся литературным данным. В соот-

ветствии с результатами мета-анализа, в котором антигипертензивная эффективность и переносимость карведилола были проанализированы на основании результатов 36 контролируемых клинических исследований, было показано, что карведилол, назначаемый в дозе 25 мг/сут один раз в сутки, приводил к снижению САД на 15,5 мм рт.ст., ДАД – на 11,2 мм рт.ст., а ЧСС – на 4,9 уд/мин. Увеличение дозы карведилола до 50 мг/сут приводило в конечном итоге к снижению САД на 17,9 мм рт.ст., ДАД – на 13,0 мм рт.ст., а ЧСС – на 8,6 уд/мин. [7]. По данным Moser M. et al., достижение целевого уровня АД, оцениваемое как снижение ДАД ниже 90 мм рт.ст., отмечалось у 66% пациентов, а в исследовании КАМЕЛИЯ целевой уровень АД в соответствии с данным критерием эффективности был достигнут при приеме 25 мг/сут карведилола у 50,65% пациентов, а при приеме 50 мг/сут – у 76,8% пациентов [8].

Дислипидемия является одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых нарушений у больных АГ и/или диабетом. Известно, что применение селективных БАБ сопровождается нежелательными эффектами в отношении содержания липидов в сыворотке крови. Уникальные фармакологические свойства карведилола определяют его положительное действие на обмен липидов и липидный спектр за счет блокады α_1 -адренорецепторов [15]. Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтверждают данное положение: на фоне приема карведилола прослеживалась четкая тенденция к уменьшению уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Теоретически описанные эффекты карведилола при длительном применении могут оказать положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Как было показано в предшествующих исследованиях, карведилол отличается от традиционных БАБ по своему влиянию на чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе – эффект, который в большей степени связывают с α_1 -адреноблокирующей активностью препарата. Считается, что этот эффект может быть более выраженным в сочетании с блокадой β_2 -адренорецепторов, как это имеет место в случае карведилола [10]. В исследовании КАМЕЛИЯ в группе пациентов, получающих карведилол в течение 24 недель, не было отмечено ухудшения показателей углеводного обмена (уровень глюкозы снизился на 0,17 ммоль/л, $p < 0,01$). Полученные результаты вполне соответствуют данным мета-анализа, проведенного Stienen U. et al., показавшим, что карведилол существенно не влиял на показатели глюкозы [7].

Частота побочных явлений, зарегистрированных в исследовании КАМЕЛИЯ, была несколько выше, чем в других исследованиях по изучению антигипертен-

живного эффекта карведилола. По данным Moser M. и Frishman W., побочные действия карведилола были отмечены примерно у 2% пациентов, чаще всего регистрировались головокружение, головная боль, симптомы со стороны ЖКТ, утомляемость [8]. В исследовании Houf-Zachariou U, et al. побочные явления карведилола отмечались только у 1,3% пациентов [2].

По завершении исследования КАМЕЛИЯ отмечено снижение массы тела в обеих группах пациентов, что было несколько необычным для длительной терапии БАБ. Влияние терапии на массу тела не являлось целью данного исследования, тем не менее пациенты, участвующие в нем, получали рекомендации от врачей о соблюдении правильного образа жизни и диеты. Вполне возможно, что на динамику веса мог повлиять и сезонный фактор: основная часть пациентов была включена в феврале-марте 2008 года и завершила исследование в конце лета. Тем не менее, в группе пациентов, получающих терапию метопрололом, дина-

мика снижения веса была менее выраженной, чем в группе карведилола.

Заключение

Результаты открытого рандомизированного исследования КАМЕЛИЯ подтверждают показанную ранее антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость терапии Ведикардолом в условиях повседневной клинической практики. В исследовании впервые было продемонстрировано различие между двумя изучаемыми БАБ у пациентов с АГ и метаболическими факторами риска: избыточной массой тела/ожирением. Карведилол положительно влияет на важные метаболические параметры: липидный профиль, уровень глюкозы и мочевой кислоты. Назначение карведилола предпочтительно в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими факторами риска необходимо включить БАБ.

Литература

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Houf-Zachariou U, Widmann L, Zülsdorf B, et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:95-100.
- Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004;292:2227-36.
- Goto Y, Tamachi H, Fusegawa Y, et al. Effects of carvedilol on serum lipids in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 4:S45-50.
- Moser M. Clinical experience with carvedilol. *J Hum Hypertens* 1993; 7 Suppl 1: S16-S20.
- Hall S, Prescott RI, Hallman RJ, et al. A comparative study of carvedilol, slow release nifedipine, and atenolol in the management of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 8 Suppl 4:S35-8.
- Stienen U, Meyer-Sabellek W. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. *Clin Investig* 1992; 70 Suppl 1: S65-72.
- Moser M, Frishman W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1998;11(1 Pt 2):155-225.
- Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955-9.
- Jacob S, Rett K, Wicklmayer M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol – metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14(4):489-94.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(5):34-8.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко, Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009;(1):23-7.
- Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукуес В.Г. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола – Ведикардола и Дилатренда. *Трудный пациент* 2006;(10):15-7.
- Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(3):39-44.
- Fajardo N, Deshaies Y. Long-term alpha1-adrenergic blockade attenuates dyslipidemia and hyperinsulinemia in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:913-9.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНЕРТНОСТЬ КАК ФАКТОР, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЙ ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Э.В. Минаков¹, Р.А. Хохлов², Г.И. Фурменко¹, Н.М. Ахмеджанов^{3*}

¹ Кафедра госпитальной терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Межтерриториальный кардиологический центр Воронежской областной клинической больницы № 1, 394082 Воронеж, Московский просп., 151, корп. 2

³ Государственный научный центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний

Э.В. Минаков¹, Р.А. Хохлов², Г.И. Фурменко¹, Н.М. Ахмеджанов^{3*}

¹ Кафедра госпитальной терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Межтерриториальный кардиологический центр Воронежской областной клинической больницы № 1, 394082 Воронеж, Московский просп., 151, корп. 2

³ Государственный научный центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить факторы, способствующие формированию клинической инертности у врачей первичного звена, осуществляющих лечение и наблюдение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы. Было проведено анонимное анкетирование 184 врачей первичного звена, во время которого оценивали социально-демографические характеристики, условия труда, профессиональную подготовку, сложившиеся стереотипы работы, а также знание основных положений современных рекомендаций по диагностике и лечению ССЗ. Исследование было одномоментным с использованием опроса.

Результаты. В целом для врачей первичного звена была характерна клиническая инертность. При этом активные стереотипы врачебной практики, препятствующие клинической инертности, имеют 43 (26,4%) терапевтов первичного звена. Такие специалисты чаще имеют первичную специализацию, используют в качестве источника профессиональной информации интернет, зарубежные журналы и международные руководства, более высоко оценивают возможности немедикаментозных методов профилактики и лечения ССЗ, а также являются основными инициаторами динамического наблюдения за своими пациентами.

Заключение. Клиническая инертность является доминирующей формой поведения врачей первичного звена. В основе ее может лежать недостаточное знание современных рекомендаций и неумение их применять на практике для достижения конечных целей.

Ключевые слова: клиническая инертность, медицинская помощь, приверженность лечению.

РФК 2009;2:39-48

Doctor inertness as a factor disturbing effective treatment of cardiovascular diseases

E.V. Minakov¹, R.A. Khokhlov², G.I. Furmenko¹, N.M. Akhmedzhanov^{3*}

¹ Chair of Hospital Therapy of Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394000 Russia

² Interregional Cardiology Center of Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, Moskovsky prosp. 151-2, Voronezh, 394082 Russia

³ State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To evaluate factors contributing to development of inertness in doctors of the primary care which treat and follow-up patients with cardiovascular diseases (CVD).

Material and methods. The anonymous poll was carried out among 184 primary care physicians. The questionnaire included information about sex, age, time and conditions of work, established stereotype of practice, knowledge of current guidelines on CVD treatment. The study was one-stage with usage of questionnaire.

Results. High prevalence of inertness was observed among physicians. Only 43 (26,4%) of doctors had active stereotypes of practice, which prevent inertness. These physicians have more often post-graduate specialization, read international guidelines, foreign and web-journals, evaluate higher non-drug approaches to prevention and therapy and they more often initiate long-term patient observation.

Conclusion. Inertness is common behavior feature among primary care. The main reasons of this inertness are insufficient knowledge of modern guidelines on CVD treatment and lack of skills on its practical usage.

Key words: cardiovascular diseases, medical care, compliance, clinical inertness.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:39-48

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

По определению ВОЗ, приверженность лечению – это степень соответствия поведения человека (прием лекарственных средств, соблюдение диеты и/или других параметров образа жизни) рекомендациям врача или медицинского работника [1]. Недостаточная приверженность лечению – многофакторная проблема, имеющая прямые последствия как для самих пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Низкая приверженность лечению сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) приводит к раннему развитию осложнений, инвалидности и преждевременной смерти, что оборачивается значительными экономическими затратами и усугубляет негативные демографические тенденции [1-4].

Существенное влияние на приверженность лечению оказывают особенности самого пациента и его заболевания, характер терапии, социально-экономические факторы, а также, и это особенно важно, эффек-

тивность взаимодействия врача и пациента [1,5,6]. К факторам, зависящим, в основном, от врача, относят его возраст, стаж и профессиональный уровень, знакомство с современными рекомендациями и умение применять их на практике, навыки профилактического консультирования, отношение к пациенту и клиническую инертность [5-8].

Клиническая инертность – это обычное для врача поведение, в результате которого не начинается или не усиливается терапия, позволяющая достигнуть необходимых целевых значений при лечении хронических заболеваний [7]. Причинами клинической инертности являются переоценка эффективности собственной работы, боязнь интенсификации лечения из-за опасений развития побочных эффектов и удорожания терапии, отсутствие у врачей подготовки, ориентирующей их на достижение целевых показателей, а также необходимых для этого форм контроля [6-8].

Цель настоящего исследования – изучение клинической инертности, а также факторов, способствующих ее формированию, у врачей первичного звена, осуществляющих непосредственное наблюдение и лечение пациентов с ССЗ.

Материал и методы

В рамках образовательного проекта «Ведение пациентов высокого риска» Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в течение 2006 и 2007 гг. было проведено анонимное анкетирование 184 врачей первичного звена. В анкете отмечались социально-демографические характеристики врачей, особенности их последипломной подготовки, условия труда, сложившиеся стереотипы клинической практики, отношение к современным рекомендациям по диагностике и лечению ССЗ, а также проверялось знание основных рекомендаций ВНОК. Было возвращено 169 (92%) анкет; после проверки 6 из них были исключены из анализа, поскольку содержали неполную информацию о респондентах.

Среди ответивших на вопросы анкеты было 123 (75,5%) женщины и 40 (24,5%) мужчин. Возраст респондентов находился в диапазоне от 26 до 75 лет с медианой, равной 47, и интерквартильным размахом от 39 до 53 лет. Стаж врачебной деятельности колебался от 2 до 50 лет с медианой, равной 21, и интерквартильным размахом от 14 до 28 лет.

При этом 131 (80,4%) специалист закончил интернатуру, 10 (6,1%) – клиническую ординатуру, 74 (45,4%) прошли первичную специализацию. Среди опрошенных лиц 90 (55,2%) имели подтвержденную квалификационную категорию, а последнее усовершенствование проходили менее 5 лет назад 158 (96,9%) врачей.

Основным местом работы для 32 (19,6%) тера-

певтов был офис врача общей практики, для 127 (77,9%) – поликлиника и 4 (2,5%) совмещали работу в поликлинике и стационаре. Из 163 респондентов 46 (28,4%) являлись, по своей основной специальности, врачами общей практики, 67 (41,4%) – участковыми терапевтами, 39 (23,9%) – терапевтами, 11 (6,8%) – кардиологами.

Занимали административную должность 28 (17,4%) специалистов. На полную ставку работали 96 (58,9%), более чем на одну – 64 (39,3%) и менее чем на одну – 3 (1,8%) респондентов. Удовлетворены своей работой были 128 (79,5%) и желали бы снова выбрать ту же самую профессию 120 (74,5%) врачей.

Все статистические расчеты выполнялись с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc). Количественные показатели представлялись как медиана с указанием нижнего и верхнего квартилей. Для номинальных признаков указывалось абсолютное значение и доля. При сравнении количественных переменных двух несвязанных выборок использовался критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных несвязанных переменных осуществлялось с помощью критерия χ^2 и критерия точной вероятности Фишера. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости (p) менее 0,05 [9].

Результаты и обсуждение

Опрос показал, что редко читают специальную литературу и занимаются самоподготовкой – 12 (7,4%), иногда – 39 (24,1%), часто – 99 (61,1%) и очень часто – 12 (7,4%) специалистов первичного звена. При этом руководства и учебниками пользуются 112 (68,7%), научными монографиями – 64 (39,3%), специализированными периодическими изданиями (журналами) – 127 (77,9%), интернетом – 25 (15,3%) и иностранными журналами и монографиями – 16 (9,8%) респондентов. Посещают научно-практические конференции и семинары редко – 45 (27,7%), иногда – 68 (42%), часто – 39 (24,1%), очень часто – 3 (1,9%) и практически не посещают – 7 (4,3%) врачей. Медиана количества посещенных конференций за последние полгода для всей группы составила 2 с интерквартильным размахом от 1 до 3.

Таким образом, устойчивый стереотип самостоятельной работы со специальной литературой (читают часто и очень часто) имеют лишь 68,5% врачей, и только 26% из них часто или очень часто посещают научно-практические конференции и семинары. Полученные данные оказались сопоставимыми с результатами анкетирования участковых терапевтов, проведенных Д.М. Ароновым и соавт. [10].

На вопрос анкеты «Знаете ли Вы о существовании практических рекомендаций по диагностике и лечению

сердечно-сосудистых заболеваний?» подавляющее большинство опрошенных [157 (96,3%)] ответили утвердительно. При этом полное согласие с их содержанием высказали 137 (84,1%) респондентов. Однако в качестве источника рекомендаций специалистами указывались конспекты прослушанных ими лекций, справочники, журнальные статьи, учебные пособия, списки льготных лекарственных средств, формулярная система. И всего лишь 30 (18,6%) врачей смогли точно вспомнить названия соответствующих рекомендаций ВНОК.

Считали, что рекомендации облегчают работу, 125 (76,7%), защищают пациента и гарантируют ему необходимый уровень помощи 51 (31,3%), являются полезным источником информации 91 (55,8%), легко применимы на практике 42 (25,8%), мешают индивидуальному подходу 7 (4,3%) и защищают врача юридически 44 (27%) респондента. Таким образом, рекомендации как таковые большинством врачей могут рассматриваться, в первую очередь, как инструмент, защищающий интересы пациентов, но не облегчающий их собственный труд. Вероятно, это означает, что современные рекомендации обязательно должны иметь в своем составе раздел, посвященный механизму их внедрения в практическое здравоохранение и актуализации с учетом существующих в отрасли нормативных документов и приказов.

Анализ сложившихся стереотипов консультирования по немедикаментозным методам профилактики и лечения ССЗ показал, что в обычной своей работе редко дают рекомендации по изменению образа жизни 19 (11,8%), иногда – 41 (25,5%), часто – 76 (47,2%), очень часто – 20 (12,4%) и не дают соответствующих рекомендаций 5 (3,1%) врачей. Таким образом, лишь 59,6% специалистов первичного звена осуществляют данную работу систематически. Это согласуется с данными других исследований и в целом свидетельствует о низком охвате пациентов профилактическим консультированием в первичном звене [11-13].

То, что немедикаментозные методы способны улучшать течение и прогноз ССЗ, считали 82 (50,3%), качество жизни пациентов 95 (58,3%), а прогноз и течение сопутствующих заболеваний 48 (29,5%) опрошенных врачей. Полагали, что немедикаментозные методы играют вспомогательную роль 74 (45,4%) респондента и 53 (32,5%) отметили, что эти методы важны не менее лекарственной терапии.

Анализ ответов показал, что консультирование пациентов по изменению образа жизни зависит от наличия свободного времени на приеме у 58 (35,6%), культурного уровня пациента у 111 (68,1%), инициативы самого пациента у 70 (42,9%) и личного отношения к пациенту у 29 (17,8%) врачей. Исследование Д.М. Аронова и соавт. также показывает, что существует не-

сколько объективных и субъективных факторов, влияющих на этот процесс, но самым главным из них является культурный уровень пациента, на который обращают внимание 78,8% терапевтов [12].

Ответы врачей на вопрос о том, какие немедикаментозные мероприятия ими обычно рекомендуются для профилактики ССЗ, представлены на рис. 1. Спектр рекомендуемых методов профилактики был достаточно широким. В то же время мероприятия, обладающие безусловным клиническим воздействием, такие как ограничение употребления алкоголя, соли, отказ от курения, снижение веса и уровня холестерина, упоминались не всегда, и даже реже, чем методики с недоказанной профилактической эффективностью, например фитотерапия. Похожие данные были получены и в исследовании РЕЛИФ [14]. Обращает на себя внимание, что врачи придают достаточно большое значение диете, снижению веса и увеличению физической активности своих пациентов. В то же время, отказ от курения, ограничение употребления соли и алкоголя менее актуальны, несмотря на широкую распространенность этих факторов риска в популяции и очевидную пользу от их устранения [2, 13-15].

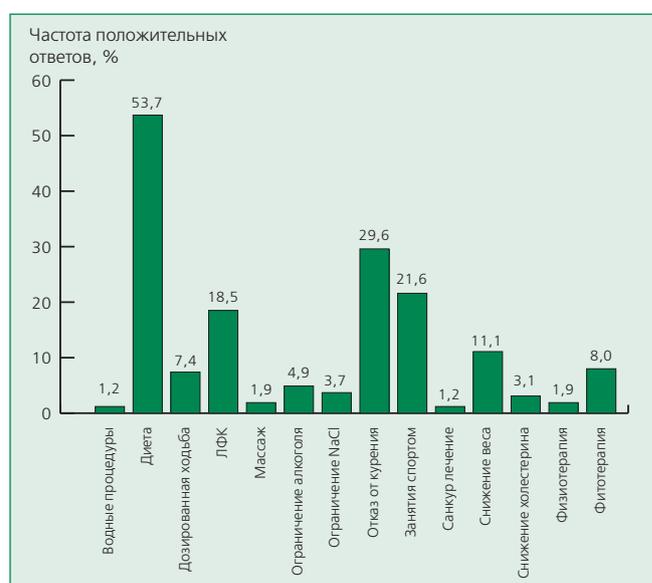


Рисунок 1. Используемые врачами методы немедикаментозной профилактики

Индивидуальный риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов без клинических проявлений атеросклероза во время осмотров и консультаций обычно редко определяют 30 (18,8%), иногда – 36 (22,5%), часто – 71 (44,4%), очень часто – 14 (8,8%) и совсем не определяют 9 (5,6%) опрошенных. Следовательно, 46,8% врачей в своей повседневной клинической практике не используют систему стратификации риска – одного из основных и простых инструментов профилактики сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на то, что большинство врачей для оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистой смерти использовали отдельные критерии модели SCORE [пол, возраст, статус курильщика, систолическое артериальное давление (АД), уровень общего холестерина], только 8 (5%) из них точно смогли указать все критерии. Частота использования клинических характеристик, применявшихся врачами для расчета индивидуального риска сердечно-сосудистой смерти, представлена на рис. 2.

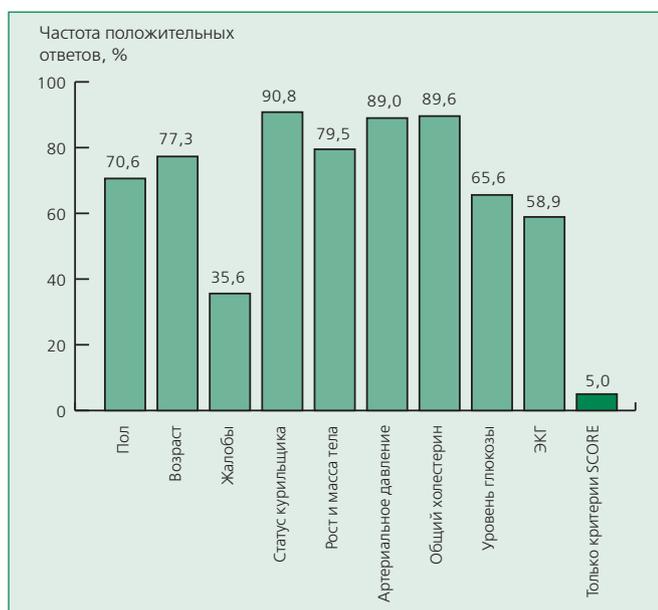


Рисунок 2. Используемые врачами критерии для расчета риска сердечно-сосудистой смерти

Похожие результаты были получены и в исследовании РЕЛИФ, по данным которого, 57,8% врачей не оценивают суммарный сердечно-сосудистый риск, а 72,1% делают это с помощью таблицы «Стратификация риска у больных артериальной гипертензией» [11]. Таким образом, активное внедрение системы SCORE с учетом существующей системы стратификации риска при артериальной гипертензии (АГ) является одной из актуальнейших задач.

Анализ сложившихся стереотипов назначения медикаментозных методов лечения ССЗ показал, что редко объясняют цель, принцип действия и побочные эффекты назначаемых средств 6 (3,7%), иногда – 27 (16,7%), часто – 97 (59,9%) и очень часто – 32 (19,7%) врача.

При выборе лекарственной терапии предпочитают руководствоваться сведениями, полученными во время обучения 130 (79,8%), опытом коллег в схожей ситуации – 34 (20,9%), рекламными проспектами – 62 (31,9%), информацией, полученной во время научных мероприятий и из специальной литературы, – 107 (65,6%), национальными и международными рекомендациями – 77 (47,3%) врачей. Эти данные сопо-

ставимы с результатами исследования Д.М. Аронова и соавт., в котором только 45% участковых терапевтов были готовы опираться при принятии решения на клинические рекомендации [10]. Кроме того, 110 (67,5%) специалистов при выборе фармакологических средств учитывают материальное положение пациентов. Большое значение для врачей именно стоимости терапии отмечают и другие исследователи, что может быть одной из предпосылок формирования клинической инертности [7, 10, 16].

Таким образом, хотя 79,6% врачей обычно систематически объясняют своим пациентам цель и принципы действия назначаемых препаратов, только 47,3% из них основывают свой выбор на положениях международных и национальных рекомендаций.

Анкетирование показало, что разъяснение пациенту цели назначения и принципов действия лекарственных средств зависит от наличия свободного времени на приеме у 63 (38,7%), культурного уровня пациента – у 133 (81,6%), инициативы самого пациента – у 63 (38,7%) и личного отношения к пациенту – у 30 (18,4%) врачей. При этом, как и в случае с консультированием по немедикаментозному лечению ССЗ, одним из определяющих факторов являлся культурный уровень пациентов [12].

Регулярность контрольных и повторных визитов в процессе динамического наблюдения за пациентом определялась собственной инициативой у 96 (59,6%), инициативой пациента – у 22 (13,7%), установленными правилами – у 30 (18,6%) и необходимостью выписки рецептов и справок – у 13 (8,1%) врачей, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [10].

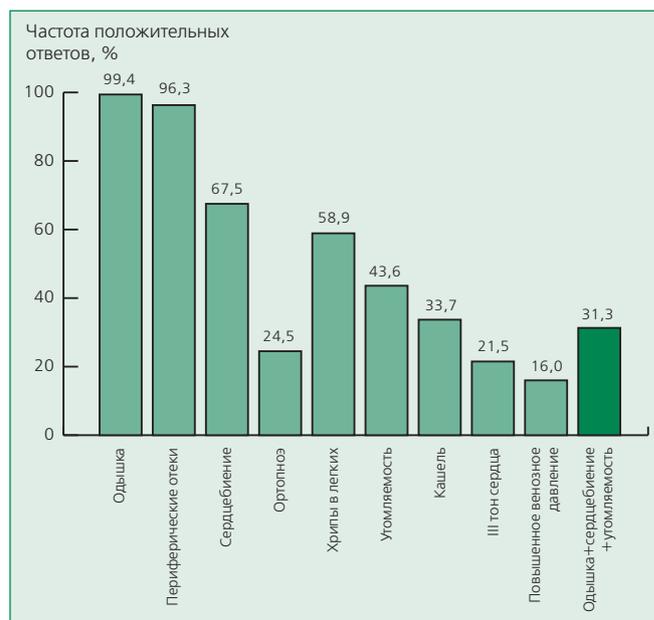


Рисунок 3. Симптомы, указывающие на наличие хронической сердечной недостаточности

Врачам, участвовавшим в опросе, было предложено выбрать из списка симптомы, наиболее точно характеризующие наличие у пациента хронической сердечной недостаточности (ХСН) в соответствии с рекомендациями ОССН (2003). Результаты представлены на рис. 3. Хотя врачи в качестве типичных симптомов часто отмечали одышку и периферические отеки, имеющие низкую специфичность, лишь 51 (31,3%) из них смогли указать наиболее характерную триаду: одышка, сердцебиение и утомляемость. Это является наиболее распространенной ошибкой диагностики ХСН [17,18].

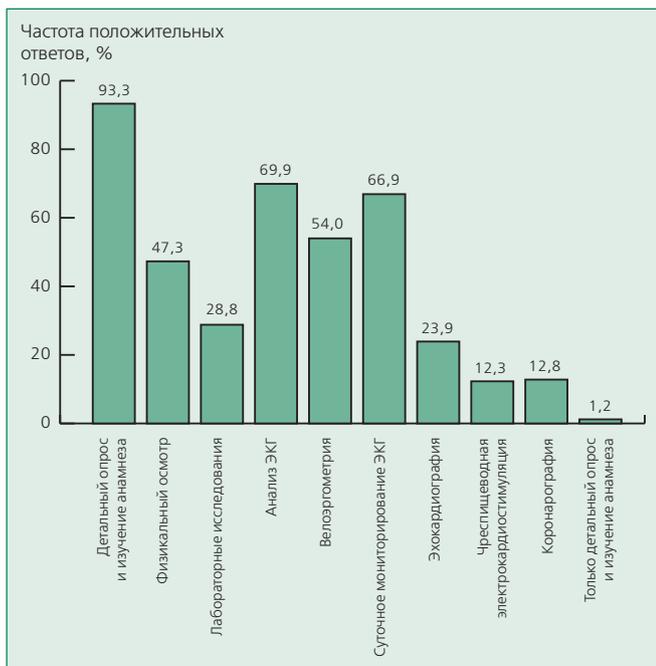


Рисунок 4. Исследования, необходимые врачам для диагностики стенокардии напряжения

Ответы врачей на вопрос о минимально необходимой совокупности клинических данных, позволяющей диагностировать стабильную стенокардию напряжения, представлены на рис. 4.

Главными способами диагностики стенокардии были детальный опрос и изучение анамнеза, а также регистрация ЭКГ покоя и холтеровское мониторирование ЭКГ. Велозргометрия был упомянута в 54% случаев и лишь 2 (1,2%) врача в качестве основного метода диагностики указали только детальный опрос пациента. Важно отметить, что ответы на вопросы анкеты в большей степени отражали теоретические представления врачей и их намерения; в реальной клинической практике (как показывает анализ случайной выборки пациентов московского кардиологического диспансера) частота применения дополнительных методов диагностики еще меньше. В частности, тредмил или велозргометрия назначаются 17,7% и холтеровское мониторирование ЭКГ – 1,3% пациентов со ста-

бильной стенокардией [19]. Сходные данные получены и в российской части исследования ATP Survey, в котором нагрузочному тестированию подвергались лишь 50,8% пациентов со стабильной стенокардией [20].

Дополнительный анализ ответов врачей показал, что 50 (31,7%) из них никогда не направляют своих пациентов с диагнозом ИБС при наличии показаний на коронарографию, 61 (38,6%) делают это редко, 37 (23,4%) – иногда, 8 (5,1%) – часто и 2 (1,3%) – очень часто. Следовательно, всего лишь 6,4% врачей первичного звена систематически направляют пациентов на коронарографию. Этот вывод хорошо согласуется с результатами уже упомянутых исследований, по данным которых частота использования коронарографии колебалась от 3,9% до 9,9% [19,20].

Информированность специалистов о целевых значениях АД, частоты сердечных сокращений и уровней общего холестерина в разных клинических группах представлены на рис. 5. Наибольшую информированность врачи имели в области целевых значений при лечении АГ. Однако знание ими целевых значений АД у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью, когда требуется более интенсивное снижение этого параметра, было хуже и составило 60% и 44,7%, соответственно. Правильно смогли указать целевой уровень общего холестерина только 47,3 – 58,6% опрошенных специалистов.

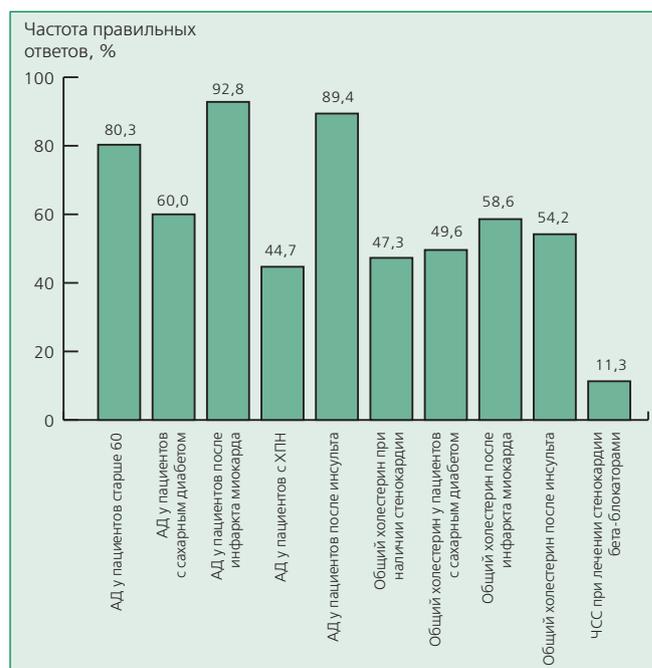


Рисунок 5. Знания врачей о целевых уровнях некоторых количественных параметров

Лишь 11,3% врачей смогли правильно указать целевое значение частоты сердечных сокращений в покое (55-60 уд/мин) при лечении стенокардии напряжения бета-блокаторами. Возможно, именно этим

Таблица 1. Выбор врачами групп лекарственных средств, улучшающих прогноз ССЗ

Фармакологическая группа	При лечении ИБС		При лечении ХСН	
	Частота ответов	Ранг	Частота ответов	Ранг
Антагонисты кальция	69 (42,9%)	7	40 (24,7%)	9
Антиагреганты	141 (87,6%)	1	104 (64,2%)	4
Антикоагулянты	3 (1,9%)	12	2 (1,2%)	12
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	22 (13,7%)	10	21 (13%)	10
Бета-блокаторы	130 (80,8%)	2	93 (57,4%)	5
Диуретики	46 (28,6%)	8	136 (84%)	1
Антагонисты альдостерона	5 (3,1%)	11	13 (8%)	11
Статины	93 (57,8%)	5	52 (32,1%)	7
Ингибиторы АПФ	115 (71,4%)	3	133 (82,1%)	2
Метаболические препараты	85 (52,8%)	6	68 (42%)	6
Нитраты	113 (70,2%)	4	51 (31,5%)	8
Сердечные гликозиды	30 (18,6%)	9	111 (68,5%)	3
Указаны все препараты, улучшающие прогноз	52 (32,3%)		40 (24,5%)	

объясняется (как показано в российской части международного исследования ATP survey) то обстоятельство, что пациенты со стабильной стенокардией, несмотря на проводимую терапию, имеют более 7 приступов в неделю [20].

Таким образом, недостаточная распространенность среди врачей знаний о целевых значениях ряда показателей является, вероятно, одной из причин клинической инертности. Это согласуется с результатами других исследований, в которых также была отмечена недостаточная осведомленность врачей в этих вопросах, особенно при лечении пациентов высокого риска [11,12,21-23].

С помощью анкеты был оценен уровень знаний врачей первичного звена в вопросах фармакотерапии ССЗ. За основу эталонных ответов были взяты соответствующие разделы рекомендаций ВНОК. Результаты

представлены в табл. 1.

Частота правильных назначений с целью улучшения прогноза ИБС составила всего 32,3% (указывали антиагреганты, бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ), а при лечении ХСН – 24,5% (антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, ингибиторы АПФ). Неоправданно высокое предпочтение отдавалось диуретикам (28,6%), метаболическим препаратам (52,8%), нитратам (70,2%) и сердечным гликозидам (18,6%) при лечении ИБС и антагонистам кальция (24,7%), антиагрегантам (64,2%), метаболическим препаратом (42%) и нитратам (31,5%) при лечении (в терапии – АК) ХСН. В результате такого выбора статины занимали лишь пятую, а бета-блокаторы – четвертую позицию при лечении ИБС и ХСН, соответственно. В то же время антагонисты рецепторов к ангиотензину II и антагонисты аль-

Таблица 2. Терапевтические дозы лекарственных средств, указанных врачами, в мг (медиана, нижний и верхний квартили)

При лечении ИБС			
Бета-блокаторы	Статины	Ингибиторы АПФ	Антиагреганты
Атенолол – 50 (50-50)	Аторвастатин – 20 (10-20)	Лизиноприл – 10 (5-10)	Аспирин – 75 (50-100)
Бетаксолол - 10	Ловастатин – 20 (20-20)	Периндоприл – 8 (4-8)	
Бисопролол – 5 (5-10)	Симвастатин – 20 (10-20)	Фозиноприл – 20 (10-20)	
Карведилол – 18,75 (12,5-37,5)	Флувастатин - 80	Эналаприл – 10 (5-10)	
Метопролол – 50 (50-100)			
Небиволол – 5			
При лечении ХСН			
Бетаблокаторы	Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Ингибиторы АПФ	Антагонист альдостерона
Атенолол – 100 (50-150)	Валсартан – 80 (80-80)	Каптоприл – 37,5 (25-50)	Спиронолактон – 50 (25-75)
Бисопролол - 5 (2,5-5)	Лозартан – 50 (50-50)	Квинаприл – 5 (5-5)	
Карведилол – 25 (25-25)	Эпросартан – 600	Лизиноприл – 10 (10-10)	
Метопролол – 50 (50-100)		Периндоприл – 4 (4-8)	
		Рамиприл - 10	
		Фозиноприл – 10 (10-20)	
		Эналаприл – 10 (10-20)	

достерона имели наименьшие значения, по мнению врачей, среди препаратов, улучшающих прогноз ССЗ.

Используемые врачами средние дозы препаратов, улучшающих выживаемость при ИБС и ХСН, представлены в табл. 2. Обычно специалисты предпочитали использовать субтерапевтические дозы бета-блокаторов и статинов при лечении ИБС и бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II при лечении (в терапии – АК) ХСН. Помимо этого, врачи плохо различали показания к применению конкретных ингибиторов АПФ при лечении ИБС и бета-блокаторов и антагонистов рецепторов ангиотензина (к ангиотензину II – АК) при лечении ХСН.

Результаты анкетирования хорошо согласуются с данными исследований, в которых анализировались реальные клинические назначения. Было показано, что врачи часто отдают предпочтение препаратам симптоматического действия (диуретики при ХСН, нитраты при ИБС) или средствам метаболической поддержки. В то же время препараты, улучшающие прогноз заболеваний (бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ), как правило, назначаются недостаточно широко, в малых дозах, часто не титруются из-за опасности развития побочных эффектов, увеличения стоимости терапии или незнания современных рекомендаций [6, 7, 10, 12, 24].

Специально спланированные для изучения этой проблемы исследования, а также данные международного регистра REACH показывают хотя и небольшие, но положительные сдвиги [15, 25- 27].

Учитывая, что основным проявлением клинической инертности является поведение врачей, в результате которого не проводится или не усиливается терапия, позволяющая достигнуть необходимых целевых значений

ряда показателей при лечении хронических заболеваний, нами был проведен сравнительный анализ ответов специалистов в подгруппе с обычными и активными стереотипами клинической практики.

В первую подгруппу было включено 120 (73,6%) специалистов, которые на вопросы анкеты, касающиеся сложившихся стереотипов работы («Вы читаете специальную литературу?», «Вы посещаете научно-практические мероприятия?», «Вы даете своим пациентам советы по немедикаментозным методам лечения?», «Как часто Вы объясняете своим пациентам принцип действия назначаемых препаратов?», «Вы определяете у пациентов без клинических проявлений атеросклероза индивидуальный риск сердечно-сосудистой смерти?») давали ответы «Никогда», «Редко» или «Иногда». Во вторую подгруппу с активными стереотипами клинической практики вошли 43 (26,4%) врача, которые на соответствующие вопросы давали ответы «Часто» или «Очень часто».

Специалисты с активными стереотипами клинической практики демонстрировали меньшую степень клинической инертности, поскольку регулярно читали медицинскую литературу, принимали участие в конференциях и семинарах, консультировали своих пациентов по вопросам немедикаментозной профилактики, рассчитывали у них риск сердечно-сосудистой смерти, а также объясняли действие назначаемых лекарственных средств. Характеристики двух подгрупп представлены в табл. 3.

В подгруппе врачей с активными стереотипами клинической практики была достоверно больше доля специалистов, имевших первичную специализацию, работающих терапевтами и удовлетворенных выбором профессии, и меньше доля участковых терапевтов, что

Таблица 3. Характеристики врачей в сравниваемых подгруппах

Характеристика	С обычными стереотипами клинической практики (n=120)	С активными стереотипами клинической практики (n=43)	p
Возраст, лет	47 (40-53)	48 (38-52)	0,7554
Стаж, лет	21 (14-28)	20,5 (13-26)	0,5899
Учеба в интернатуре	98 (81,7%)	33 (76,4%)	0,4856
Учеба в ординатуре	5 (4,2%)	5 (11,6%)	0,1307
Первичная специализация	49 (40,8%)	25 (58,1%)	0,0500
Имеют категорию	62 (51,7%)	28 (65,1%)	0,1281
Врачи общей практики	32 (26,7%)	14 (32,6%)	0,4614
Участковые терапевты	59 (49,2%)	8 (18,6%)	0,0005
Терапевты	24 (20%)	15 (34,9%)	0,0497
Кардиологи	5 (4,2%)	6 (14%)	0,0687
Занимают административную должность	20 (17%)	8 (18,6%)	0,8165
Работают более чем на одну ставку	46 (38,3%)	18 (41,9%)	0,6845
Удовлетворены своей работой	92 (78%)	36 (83,7%)	0,4235
Удовлетворены выбором профессии	82 (69,5%)	38 (88,4%)	0,0150

Количественные данные представлены как медиана и нижний и верхний квартили; сравнение параметров с помощью критерия Манна-Уитни. Номинальные данные представлены в виде абсолютного значения и доли признака; сравнение с помощью критерия χ^2

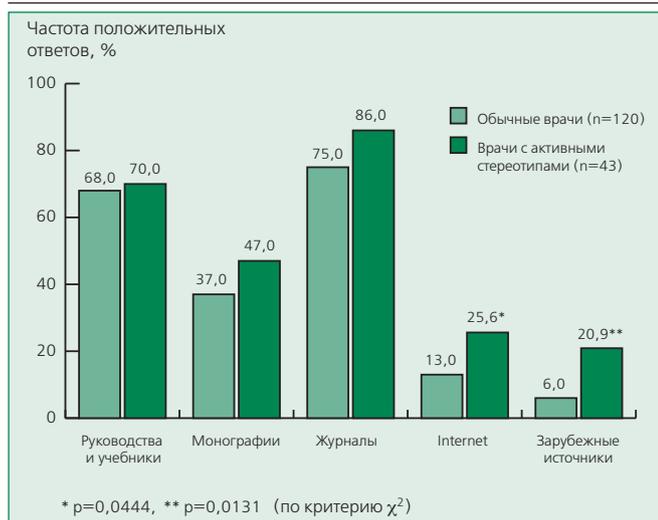


Рисунок 6. Источники информации, которыми предпочитают пользоваться врачи

согласуется с результатами других исследований [10,12]. Доля кардиологов также была несколько большей в этой подгруппе. Ни возраст, ни стаж, ни условия труда в двух подгруппах достоверно не различались.

Сравнение предпочтений врачей с разными стереотипами клинической практики в выборе источников информации, которыми они обычно пользуются для поддержания своего профессионального уровня, представлено на рис. 6. Врачи с активными стереотипами достоверно чаще предпочитали использовать в

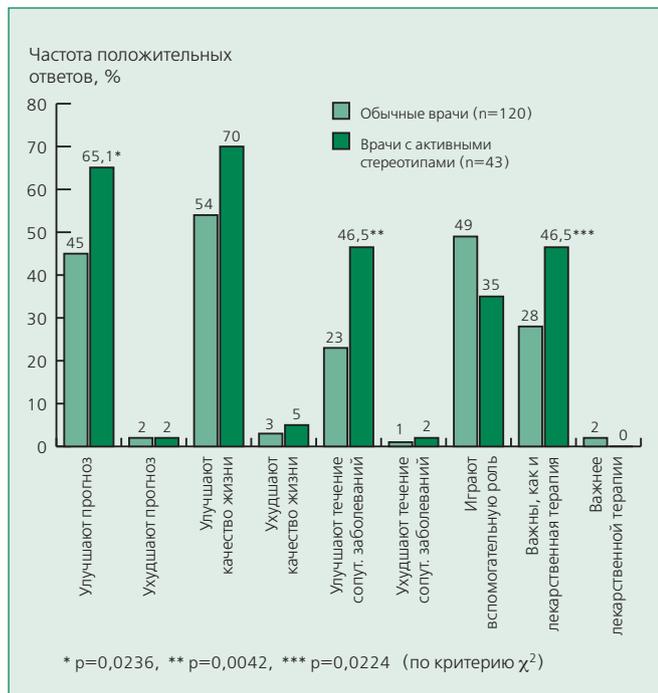


Рисунок 7. Отношение врачей к немедикаментозным методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний

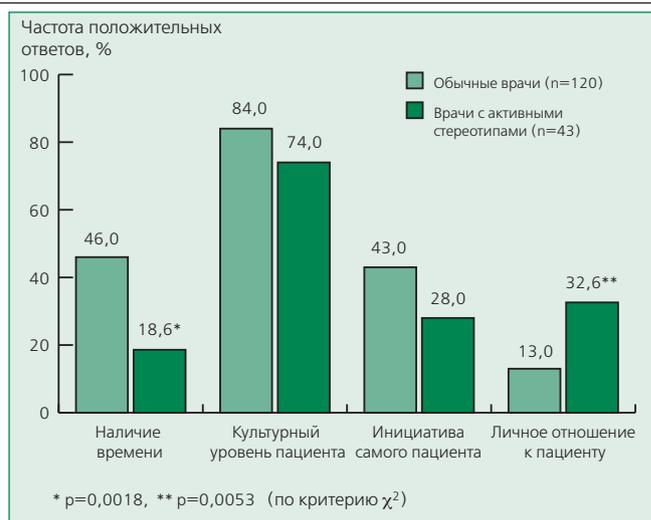


Рисунок 8. Факторы, влияющие на готовность врача объяснять принцип действия назначаемых лекарственных средств

качестве источника информации ресурсы Интернета и зарубежные журналы и монографии. Они также достоверно чаще своих коллег полагали, что практические рекомендации защищают пациента [19 (44,2%) из 43 против 32 (26,7%) из 120; p=0,0335].

В двух подгруппах врачи по-разному оценивали и возможности немедикаментозных методов. Результаты такого сравнения представлены на рис. 7. Врачи с активными стереотипами достоверно чаще считали, что немедикаментозные способы лечения ССЗ не менее важны, чем фармакологические средства, что они улучшают прогноз, а также течение сопутствующей патологии.

Сравнение факторов, определяющих тактику врача при консультировании пациентов по немедикаментозным методам лечения, не выявило достоверных различий между двумя подгруппами. В то же время, специалисты с активными стереотипами достоверно чаще своих коллег при выборе лекарственной терапии руководствовались национальными и международными практическими рекомендациями [32 (74,4%) из 43 против 45 (35,5%) из 120; p<0,0001].

Сравнение факторов, влияющих на готовность врача объяснять принцип действия назначаемых лекарственных средств, представлено на рис. 8. Специалисты с активными стереотипами при разъяснении действия лекарственных средств достоверно чаще принимали в расчет свое отношение к пациенту, но реже учитывали наличие свободного времени, не считая этот фактор критическим.

Специалисты с активными стереотипами врачебной практики достоверно чаще своих коллег являлись инициаторами контрольных визитов (рис. 9). При этом для них меньшее значение имели инициатива самого пациента, а также необходимость выписки спра-

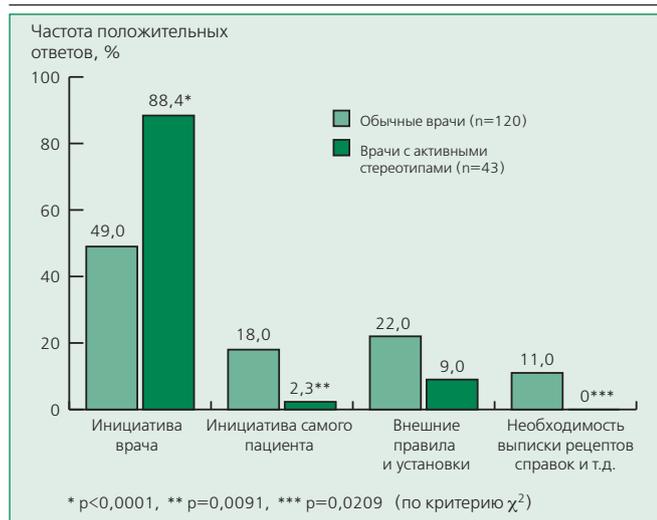


Рисунок 9. Факторы, определяющие регулярность повторных и контрольных визитов

вок и рецептов. Этот вывод особенно важен, поскольку, как было показано в исследовании АРГУС-2, именно частота контрольных визитов является одним из предикторов достижения целевого АД при лечении АГ в амбулаторных условиях [16].

Таким образом, проведенный анализ показывает, что врачи с активными стереотипами клинической практики чаще используют в качестве источников информации интернет, иностранные журналы и руководства. Выбирая лекарственные средства, они, в первую очередь, ориентируются на национальные и международные рекомендации и более высоко оценивают возможности немедикаментозной терапии. При этом регулярность повторных и контрольных визитов определяется, в первую очередь, их собственной инициативой, а не внешними обстоятельствами, как у врачей с обычными стереотипами, обладающими большей степенью клинической инертности, которая препятствует эффективному лечению ССЗ.

Выводы

1. Устойчивый стереотип самостоятельной работы со специальной литературой имеют 68,5% и регулярно посещают научно-практические конференции и семинары 26% специалистов первичного звена. Большинство опрошенных положительно относятся к рекомендациям по диагностике и лечению ССЗ, но только 25,8% терапевтов считают, что эти рекомендации легко применимы на практике.

2. Регулярно проводят стратификацию риска 53,2% и консультируют по вопросам немедикаментозной профилактики и лечения 59,6% терапевтов первичного звена, из них 50,3% убеждены, что это положительно влияет на прогноз ССЗ. Специалисты используют широкий диапазон профилактических мер, эффективность многих из которых не доказана.

3. Врачи первичного звена недостаточно информированы о целевых уровнях АД и общего холестерина, особенно в группах высокого риска. При лечении ИБС и ХСН они, как правило, используют субтерапевтические дозы рекомендованных средств, отдавая предпочтение лекарствам с симптоматическим действием и метаболическим препаратам.

4. В своей обычной практике 79,6% врачей разъясняют цель и принципы действия назначаемых препаратов; при этом 47,3% свой выбор основывают на положениях официальных рекомендаций, 67,5% обязательно учитывают материальное положение пациентов и лишь 59,6% являются инициаторами контрольных визитов.

5. Активные стереотипы врачебной практики, препятствующие клинической инертности, имеют 26,4% терапевтов. Такие специалисты чаще проходили первичную специализацию, чаще используют в качестве источника профессиональной информации интернет, зарубежные журналы и международные руководства, выше оценивают возможности немедикаментозных методов профилактики и лечения ССЗ, а также являются основными инициаторами динамического наблюдения за своими пациентами.

Литература

1. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO 2003.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;(3):4-9.
3. Neutel J.M., Smith D.H. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003;5(2):127-32.
4. Paramore L.C., Halpern M.T., Lapuerta P. et al. Impact of poorly controlled hypertension on healthcare resource utilization and cost. Am J Manag Care 2001;7(4):389-98.
5. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность лечению артериальной гипертонии: причины и пути коррекции. Артериальная гипертония 2004;(3):137-43.
6. Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Рославцева А.Н. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности. Кардиология 2007;(3):79-84.
7. Phillips L.S., Branch W.T.Jr., Cook C.B., et al. Clinical inertia. Ann Intern Med. 2001;135:825-34.
8. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.
10. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Соколова О.Ю., и др. Факторы, влияющие на осведомленность врачей первичного звена в вопросах вторичной профилактики КБС и их готовность к реализации. Сердце 2006;(6):288-91.
11. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. Кардиология 2007;(5):58-66.
12. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Соколова О.Ю., и др. Отношение участковых терапевтов к проблеме вторичной профилактики ишемической болезни сердца (по результатам специального опроса). Кардиология 2006;(6):18-25.
13. Калинина А.М., Концевая А.В., Омеляненко М.Г. Качество профилактического консультирования по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(7):5-10.
14. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. Кардиология 2007;(11):30-9.
15. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология 2008;(2):17-24.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Пути улучшения контроля артериальной гипертонии. Основные результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Клиническая фармакология и терапия. 2007;(2):40-6.
17. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. Consilium medicum 2001;3(2):65-72.
18. Национальные Рекомендации ВНОК и ОСН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(1):4-41.
19. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;(5):49-54.
20. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003;(5):9-15.
21. Марцевич С.Ю., Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Климаков А.В. Состояние диагностики и лечения артериальной гипертонии по данным опроса врачей Волгограда и Волгоградской области. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;(2):32-6.
22. Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертонии по результатам опроса врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006;(2):37-42.
23. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А. и др. Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (Результаты I первого этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология. 2001;11:14-20.
24. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006;(6):324-8.
25. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J 2001;22:554-72.
26. Gitt A.K., Wienbergen H., Shiele R., et al. Improvement in acute care of myocardial infarction in clinical practice 1994-2001 resulted in a 28% reduction of hospital mortality (abstract). Eur Heart J 2002;4 Suppl:401.
27. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология 2008;(4):46-53.

О НОВЫХ ЗВЕНЬЯХ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИКАРДИТА

В.В. Кочмашева^{1*}, Е.Д. Рождественская², Е.С. Беликов³, М.А. Дергунова³, М.В. Архипов²

¹ Свердловская областная клиническая больница №1, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

² Кафедра терапии Уральской государственной медицинской академии, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Свердловское областное патологоанатомическое бюро, 620149 Екатеринбург, ул.Волгоградская, 185а

О новых звеньях патогенеза хронического перикардита

В.В. Кочмашева^{1*}, Е.Д. Рождественская², Е.С. Беликов³, М.А. Дергунова³, М.В. Архипов²

¹ Свердловская областная клиническая больница №1, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

² Кафедра терапии Уральской государственной медицинской академии, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Свердловское областное патологоанатомическое бюро, 620149 Екатеринбург, ул.Волгоградская, 185а

Цель. Выделить ведущие механизмы формирования хронического перикардита (ХП) на основании изучения морфологической картины хронического воспаления серозной оболочки сердца, его лабораторных и инструментальных маркеров.

Материал и методы. Проведен анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования 139 больных с перикардитом и данных морфологического изучения материала, полученного в ходе 27 перикардэктомий.

Результаты. Морфологическая картина ХП, по данным гистоморфологического изучения операционного материала, в 92,5% наблюдений не зависела от этиологии заболевания; признаки воспаления выявлены в 74,1% препаратов, причем обнаружена воспалительная реакция жировой клетчатки, прилежащей к перикарду, и изменения его нервного аппарата. Показатели иммунного статуса у больных перикардитом достоверно зависели от активности воспалительного процесса, но не от причины заболевания. Титры противовоспалительного цитокина – рецепторного антагониста интерлейкина-1 альфа (РАИЛ-1), превышающие 700 пг/мл, отмечены у больных с субклиническим течением заболевания, уровни РАИЛ-1 менее 300 пг/мл – при тяжелом, рецидивирующем течении ХП.

Заключение. ХП является результатом воспаления серозной оболочки сердца, протекающего с вовлечением прилежащей жировой ткани и изменениями нервного аппарата перикарда. Выявлена взаимосвязь течения ХП с уровнями РАИЛ-1. Результаты исследования позволили детализировать процесс формирования ХП и охарактеризовать новые звенья патогенеза хронического воспаления серозной оболочки сердца.

Ключевые слова: хронический перикардит, этиология, морфологические изменения, воспаление, интерлейкины.

РФК 2009;2:49-54

New pathogenic mechanisms of the chronic pericarditis

V.V. Kochmasheva^{1*}, E.D. Rozhdestvenskaya², E.S. Belikov³, M.A. Dergunova³, M.V. Arhipov²

¹ Sverdlovsk Regional Hospital N1, Volgogradskaya ul. 185, Yekaterinburg, 620102 Russia

² Chair of Therapy, Ural State Medical Academy, Repina ul. 3, Yekaterinburg, 620028 Russia

³ Sverdlovsk Regional Pathologicoanatomical Bureau, Volgogradskaya ul. 185a, Yekaterinburg, 620149 Russia

Aim. To determine the main mechanisms of chronic pericarditis (CP) on the basis of chronic pericardium inflammation study with morphological, laboratory and instrumental methods.

Material and methods. 139 patients with CP were involved in the study. The analysis of clinical data, results of laboratory and instrumental examination as well as morphological data of 27 pericardectomies was performed.

Results. The morphological features in 92,5% of cases did not depend on disease aetiology. Inflammation signs are founded in 74,1% of pericardium samples. Inflammatory reaction of adjacent fatty tissue and changes of the pericardium nervous system also was revealed. The levels of immune status markers in patients with CP significantly depended on inflammation activity and they did not depend on disease causes. Anti-inflammatory cytokine levels (receptor antagonist of IL-1 alpha (RAIL-1 alpha) above 700 pg/ml is founded in patients with subclinical disease feature. RAIL level below 300 pg/ml took place in serious and recurring CP.

Conclusion. CP is a result of pericardium inflammation with involving adjacent fatty tissue and with changes of the pericardium nervous system. Relationship between disease clinical course and RAIL-1 level was found. CP progression and new pathogenesis mechanisms is discussed.

Keywords: chronic pericarditis, etiology, morphological changes, inflammation, interleukins.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:49-54

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kochmasheva@okb1.ru

Воспаление перикарда, принимая хроническое течение, существенно снижает качество жизни пациентов, а в ряде случаев приводит к летальному исходу. Причиной острых и хронических (ХП) перикардитов могут быть одни и те же этиологические факторы [1, 2]. Однако обстоятельства, ведущие к хронизации воспалительного процесса в серозной оболочке сердца, остаются мало изученными [3-5]. Недостаточно четко определены особенности хронического продуктивного воспаления серозной оболочки сердца, роль иммунного ответа и значение цитокиновой системы в формировании ХП [6, 7].

Цель работы – выделить ведущие механизмы фор-

мирования ХП на основании изучения его морфологической основы, а также лабораторных и инструментальных маркеров.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург. В исследовании приняли участие 195 пациентов (99 мужчин, 96 женщин) с перикардитами различной этиологии. Возраст пациентов варьировал от 16 до 74 лет (в среднем, 46,3±4,8 года). Диагноз перикардита основывался на клинической картине, данных инструментальных и лабораторных исследований.

Таблица 1. Этиологическая структура перикардитов в изучаемой группе (n=195)

Этиология	n (%)
I Инфекционные перикардиты	82 (42)
1. Вирусный	41 (21)
2. Туберкулезный	32 (16,4)
3. Бактериальный	7 (3,6)
4. Грибковый	1 (0,5)
5. Паразитарный	1 (0,5)
II Неинфекционные перикардиты	67 (34,4)
1. Метаболические	5 (2,6)
• микседема	3
• уремия	1
• беременность	1
2. Перикардиты при системных и аутоиммунных заболеваниях	3 (1,5)
• ревматоидный артрит	1
• СКВ	1
• анкилозирующий спондилоартрит	1
3. При аутоиммунных процессах второго типа	14 (7,2)
• постперикардиотомный	3
• постинфарктный	3
• при лекарственной и сывороточной болезни	4
• аутореактивный	4
4. Травматический перикардит	28 (14,4)
• при прямом повреждении	3
• при непрямом повреждении	20
• после облучения средостения	5
5. Опухолевые перикардиты	17 (8,7)
• первичные опухоли перикарда	1
• метастатические опухоли перикарда	5
• при лейкомии и лимфоме	7
• паранеопластический перикардит	4
III Идиопатический перикардит	46(23,6)

Определялись этиология, клинико-морфологический вариант заболевания и характер его течения, согласно современной классификации [1]. Этиологическая структура перикардитов представлена в табл. 1.

Морфологический вариант заболевания устанавливался с помощью методов визуализации. Морфологические формы хронического заболевания перикарда были представлены 52 (37,4%) случаями экссудативного, 58 (41,7%) адгезивного и 29 (20,9%) констриктивного перикардитов. Течение заболевания у 29 пациентов осложнилось констрикцией камер сердца, при этом 27 больным произведены операции частичной или субтотальной перикардэктомии. Этиологическая структура перикардитов в группе прооперированных больных отражена в табл. 2.

Показаниями к операции являлись констриктивный перикардит (25 случаев), рецидивирующий экссудативный перикардит у больной с карциноматозом перикарда (1 случай), экссудативно-констриктивный перикардит у больного ревматоидным артритом (1 случай). Давность заболевания к моменту операции варь-

Таблица 2. Этиологическая структура перикардитов в группе больных, подвергшихся перикардэктомии (n=27)

Этиология	n (%)
I Инфекционные перикардиты	7 (25,9)
1. Вирусный	5 (18,5)
2. Туберкулезный	2 (7,4)
II Неинфекционные перикардиты	12 (44,4)
1. При ревматоидном артрите	1 (3,7)
2. Постперикардиотомный	2 (7,4)
3. Аутореактивный	1 (3,7)
4. Травматический перикардит	
• при прямом повреждении	2 (7,4)
• при непрямом повреждении	3 (11,1)
• после облучения средостения	2 (7,4)
5. Карциноматоз перикарда	1 (3,7)
III Идиопатический перикардит	8 (29,7)

ировала от 4 мес до 15 лет. В двух случаях от операции решено воздержаться по причине дистрофической стадии констриктивного перикардита.

При постановке диагноза опирались на критерии, предложенные Европейским обществом кардиологов и включающие клинические симптомы, данные инструментальных и лабораторных исследований [1].

Учитывались результаты общего анализа крови с подсчетом лейкоцитов и СОЭ, определения С-реактивного белка (С-РБ). С целью установления этиологии заболевания проводился иммуноферментный и гистохимический анализ исследуемого материала. У всех пациентов проанализирован в динамике иммунный статус: Т- и В-лимфоциты; спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразола (НСТ); иммуноглобулины (ИГ) А, М, G классов, титр комплемента, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и антитела к ДНК (АТ ДНК). В 31 наблюдении исследовались уровни интерлейкина-1 альфа (ИЛ-1 альфа), рецепторного антагониста интерлейкина-1 альфа (РАИЛ-1), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона-гамма (ИНФ-гамма)

Среди инструментальных методов исследования применялись стандартная ЭКГ, трансторакальная, а при необходимости чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография лёгких, сердца, крупных сосудов, средостения, коронароангиография.

Морфологический материал был представлен фрагментами перикарда и прилежащих к нему тканей, полученных при частичной или субтотальной перикардэктомии.

Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ Statistica 6 (Statsoft) и MS Excel 2000. Показатели представлены в виде среднеарифметического значения \pm средняя ошибка

Таблица 3. Распределение этиологии перикардита по характеру течения (n=195); (%)

Течение	Инфекционные ¹ n=82	Неинфекционные ² n=67	Идиопатические ³ n=46
Острое	46 (56,1)	8 (11,9) ^{1,2***}	2 (4,3) ^{1,3***}
Хроническое	36 (43,9)	59 (88,1) ^{1,2***}	44 (95,7) ^{1,3***}

*** p < 0,001

(M±m), а также в процентах. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов анализа. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали критерии Стьюдента; для величин, распределение которых значимо отличалось от нормального, – непараметрические критерии. При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался непарный критерий Стьюдента. Анализ качественных признаков проводился с помощью ϕ - преобразования. При небольшом числе наблюдений или, если ожидаемые значения в любой из клеток таблицы сопряженности были меньше 5, применялся точный метод Фишера. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование является репрезентативным по этиологическому признаку, так как в нем представлены все основные этиологические формы, входящие в Маргбургский регистр перикардитов [1]. ХП был выявлен в 139 (71,4%) из 195 наблюдений. В группе больных с хроническим течением заболевания отмечено достоверное преобладание идиопатических ($p < 0,001$) и неинфекционных ($p < 0,001$) перикардитов по сравнению с группой больных острыми формами заболевания (табл. 3).

Операционный материал, полученный в ходе перикардэктомии, подвергнут гистоморфологическому изучению (табл. 4)

По характеру морфологических изменений все препараты были разделены на 4 группы. В подавляю-

щем большинстве случаев морфологические проявления имели неспецифический характер, за исключением двух случаев, вошедших в четвертую группу. Разница между тремя группами препаратов с неспецифическими морфологическими изменениями заключалась в стадиях воспалительного процесса, определяемых характером клеточной инфильтрации, сосудистой реакции и состоянием соединительной ткани. Первые две группы составили 18 (66,7%) препаратов с признаками активного воспаления: рецидивирующего и затухающего. Препараты третьей группы – 7 (25,9%) случаев – свидетельствовали об исходе воспаления. В четвертую группу отнесены два (7,4%) случая особых морфологических форм заболевания. В первом из них наблюдалась морфологическая картина рецидивного перикардита и карциноматоз перикарда у женщины 47 лет. Во втором случае – фибринозный экссудат в перикарде и жировой ткани, густая мононуклеарная инфильтрация с преобладанием лимфоидных клеток и формированием в отдельных участках лимфоидных фолликулов. Это позволило предположить развитие аутореактивного воспалительного процесса у мужчины 49 лет.

Во всех препаратах, включая особые формы морфологических проявлений, воспалительные изменения (клеточная инфильтрация и капиллярит) распространялись с листков перикарда на жировую клетчатку. В восьми препаратах признаки воспаления охватывали не только серозную оболочку сердца и прилежащую жировую клетчатку, но и субэпикардальные слои миокарда. Причем в трех из четырех препаратов с признаками затухающего процесса в перикарде воспалительная реакция в жировой клетчатке проявлялась не только мононуклеарной инфильтрацией, но и полиморфноклеточной в сочетании с сохраняющимся экссудативным компонентом. Последнее свидетельствовало о более активной воспалительной реакции, чем в перикарде.

В качестве важной морфологической находки можно отметить изменения нервного аппарата перикарда, описаний которых нам не встретилось в литературе. Названные изменения заключались в грубом перине-

Таблица 4. Гистоморфология листков перикарда и прилежащих тканей (операционный материал), n=27

Морфологическая картина	n (%)	инфильтрация	сосудистая реакция	соединительная ткань
1. Рецидивирующее воспаление	14 (51,9)	полиморфно-клеточная (нейтрофилы, лимфоциты, плазмочиты, гистиоциты)	капиллярит с экссудативным компонентом	зрелая волокнистая с признаками гиалиноза и кальциноза в 9 наблюдениях
2. Затухающее воспаление	4 (14,8)	мононуклеарная (лимфоциты, плазмочиты, моноциты)	продуктивный капиллярит	зрелая с гиалинозом
3. Исход воспаления	7 (25,9)	не выявлена	артериолосклероз	зрелая с признаками склероза, гиалиноза, кальциноза во всех препаратах
4. Особые формы перикардита	2 (7,4)			

Таблица 5. Показатели С-РБ и иммунитета у больных полисерозитом и изолированным перикардитом, (M ± m)

Показатель	Перикардит при полисерозите, n=8	Изолированный перикардит n=187
С-РБ, мг/л	514 ± 93,1	23,1 ± 7,2***
НСТ СП, %	38,1 ± 1,9	27,1 ± 1,7
НСТ СТ, %	44,8 ± 2,4	35 ± 1,5
Индекс стимуляции	1,17 ± 0,01	1,51 ± 1,1
ИГА, г/л	3,76 ± 0,71	2,18 ± 0,138**
ИГМ, г/л	2,68 ± 0,42	1,36 ± 0,068***
ИГГ, г/л	12,1 ± 0,42	10,7 ± 0,48
ЦИК, ед	302 ± 10,1	95,3 ± 5,04***
АТ ДНК усл. ед.	0,069 ± 0	0,03 ± 0,005*

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

вральном фиброзе и атрофии нервных проводников и присутствовали во всех изучаемых препаратах.

Анализ результатов исследования периферической крови, иммунного статуса и острофазовых показателей не выявил значимых различий между этиологическими группами перикардитов. Однако нам удалось установить существенное отличие показателей иммунного статуса пациентов, у которых перикардит был одним из проявлений полисерозита, от аналогичных показателей у лиц с изолированным поражением серозной оболочки сердца (табл. 5). Так, в 8 (5,8%) случаях из 139 перикардит был одним из проявлений полисерозита: системной красной волчанки (1 случай), ревматоидного артрита (2 случая), туберкулеза (1 случай), герпетической инфекции (2 случая), аутореактивного перикардита (1 случай). Все пациенты с полисерозитом имели высокие показатели концентрации С-РБ, превышающие таковые у больных с изолированным перикардитом в 22,3 раза (p<0,001). Показатели иммунного статуса у пациентов с полисерозитом достоверно отличались от группы сравнения повышением уровня ИГА – в 1,7 раза (p<0,01) и ИГМ – в 2 раза (p<0,001). Параллельно с изменениями концентрации ИГ отмечен прирост уровня ЦИК в 3,2 раза (p<0,001) и концентрации АТ ДНК в 2,3 раза (p<0,05). Таким образом, выраженные изменения показателей иммунного статуса и острофазовых показателей у пациентов с перикардитом на фоне полисерозита не зависели от этиологии заболевания, а определялись активностью воспалительного ответа.

Проведено исследование профиля цитокинов, в том числе провоспалительного интерлейкина – ИЛ-1 альфа, противовоспалительных – ИЛ-4 и РАИЛ-1, а также ИНФ-гамма. Показатели ИЛ-1 и ИЛ-4 и ИНФ-гамма не различались в группах больных с разным течением процесса (табл. 6).

В то же время выявлено повышение уровня РАИЛ-1

Таблица 6. Показатели цитокинов (M±m) в группах больных с острым и хроническим перикардитом, (пг/мл)

Интерлейкин	ХП, тяжелое течение, n=9	ХП, субклиническое течение, n=17	Острый перикардит, n=5
ИЛ-1 альфа	1,11±0,807	0,706±0,361	1,6±0,678
ИЛ-4	14,2±3,58	13,2±2,5	18,6±6,7
Интерферон-гамма	42,2±38,6	2,65±2,65	31±24,2
РАИЛ-1	208±17,8 ^{1,2***}	444±32,7 ^{2,3***}	750±67,1 ^{1,3***}

***p<0,001

(более 700 пг/мл) у пациентов с острым течением воспалительного процесса в перикарде. ХП, протекающий субклинически, без ярко выраженных периодов обострения и ремиссии, сопровождался нормальными показателями РАИЛ-1 (от 350 до 700 пг/мл). У больных, имевших тяжелое течение ХП, зарегистрированы низкие показатели РАИЛ-1 (около 200 пг/мл).

Обсуждение

Анализ полученных результатов позволяет подчеркнуть ряд особенностей морфологической картины и лабораторных показателей при ХП. Выявлено отсутствие зависимости морфологических изменений перикарда от этиологии заболевания.

Гистологическое исследование показало, что патология листков перикарда в подавляющем большинстве случаев – 25 из 27 (92,6%) – имеет неспецифический характер, что соответствует данным литературы [8-15]. Только в двух наблюдениях найдены специфические изменения (карциноматозное поражение и массивная лимфоидная инфильтрация, свойственная аутореактивному процессу). Воспалительный процесс в листках перикарда манифестирует клеточной инфильтрацией, сосудистой реакцией и различной степенью зрелости соединительной ткани. Признаки воспаления, активного или в стадии затухания, обнаружены в 20 (74,1%) из 27 наблюдений, закончившихся оперативным лечением, включая особые формы морфологических проявлений. Причем кальциноз, выявленный в 16 (59,3%) препаратах из 27, в 9 наблюдениях сочетался с признаками рецидивирующего воспаления.

К особенностям морфологических проявлений ХП можно отнести воспаление в жировой клетчатке, прилежащей к висцеральному и париетальному листкам перикарда, и дегенеративные изменения нервного аппарата серозной оболочки сердца. Опираясь на данные гистоморфологии, можно утверждать, что воспаление жировой клетчатки протекало параллельно с воспалением листков перикарда. В случаях затухающего вос-

паления в большинстве препаратов воспаление в жировой клетчатке имело более активные проявления, чем в серозной оболочке сердца. Воспалительная реакция жировой клетчатки, на наш взгляд, вносит свой вклад в течение перикардита, способствуя пролонгированию воспалительного процесса. Длительно сохраняющееся продуктивное воспаление жировой клетчатки не только поддерживает воспаление серозной оболочки сердца. Оно также служит тем фоном, на котором возникают рецидивы заболевания под воздействием того или иного этиологического фактора.

Другим важным морфологическим проявлением перикардита являются изменения нервно-рецепторного аппарата сердца. Известно, что наибольшее количество рецепторов, обеспечивающих работу сердца, сосредоточено в листках перикарда, являющихся важной рефлексогенной зоной. Благодаря рецепторному аппарату реализуется опорная функция перикарда и осуществляется регуляция кровообращения. Выявленные изменения нервного аппарата перикарда в виде периневрального фиброза и атрофии нервных проводников объясняют ранние функциональные нарушения в работе сердца и значительное снижение адаптивной способности миокарда к нагрузкам при перикардите.

Сравнение показателей иммунного статуса в различных этиологических группах перикардитов продемонстрировало отсутствие их взаимосвязи с причиной заболевания. Сопоставление этих показателей у пациентов с перикардитом на фоне полисерозита и изо-

лированным перикардитом подтвердило, что активность воспалительной реакции и иммунного ответа мало зависит от этиологии перикардита и определяется реактивностью пациента.

С целью анализа изменений регуляции иммунного ответа у больных ХП нами проведено изучение некоторых показателей цитокиновой системы. Активность воспалительной реакции оценивалась по концентрации провоспалительных (ИЛ-1 альфа, ИНФ-гамма) и противовоспалительных (ИЛ-4, РАИЛ-1 альфа) интерлейкинов у пациентов с различным течением заболевания. Наибольшую информативность имело изучение уровней противовоспалительного интерлейкина РАИЛ-1. Последние не зависели от этиологии заболевания. При перикардитах длительностью не более 3 мес содержание РАИЛ-1 превышало норму (> 700 пг/мл). В то же время ХП с длительными периодами обострения заболевания протекали на фоне низких концентраций РАИЛ-1, а при субклиническом течении ХП содержание РАИЛ-1 соответствовало норме.

ХП на фоне полисерозита проявляется экссудативным воспалением серозной оболочки сердца. Это сопровождается более высоким содержанием С-РБ, ИГ классов А, М и G и ЦИК (в 3,2 раза), чем при изолированном воспалении перикарда. Данные показатели не зависели от этиологии заболевания. Поражение серозных оболочек в случаях полисерозита имело иммунокомплексный характер и определялось не столько этиологией заболевания, сколько реактивностью пациента.

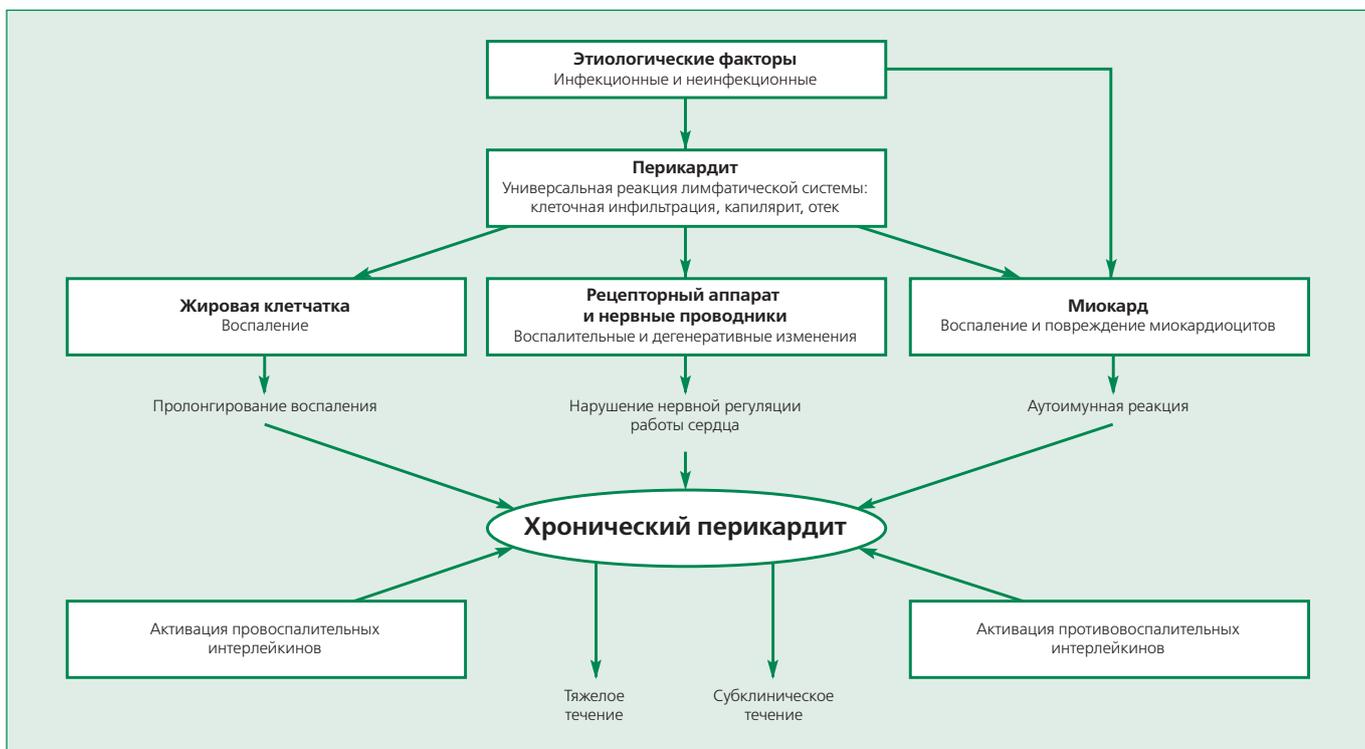


Рисунок 1. Концепция формирования хронического перикардита

Итогом проведенного исследования явилась возможность построения новой концепции патогенеза ХП, учитывающей указанные особенности морфологических проявлений и иммуновоспалительные реакции (рис. 1).

Ответом на воздействие инфекционных и неинфекционных этиологических факторов является универсальная воспалительная реакция лимфатической системы перикарда, проявляющаяся клеточной инфильтрацией, капилляритом и отеком серозной оболочки сердца. Хронический воспалительный процесс в перикарде со временем распространяется на прилежащие ткани – жировую клетчатку и миокард. Воспаление жировой клетчатки имеет длительный персистирующий характер. Вовлечение миокарда с изменением гистологической структуры миокардиоцитов ведет к аутоиммунной реакции, возникающей в ответ на их повреждение. Об этом свидетельствует нарастание концентрации ЦИК. Параллельно с экспансией воспаления на прилежащие ткани, воспалительным, а затем и дегенеративным изменениям подвергаются рецепторный аппарат перикарда и нервные проводники. За этим следует нарушение нервной регуляции работы сердца и снижение его адаптационной способности,

что, в свою очередь, приводит к снижению качества жизни больных перикардитом. Совокупность персистирующего воспаления листков перикарда и прилежащих к нему тканей, аутоиммунного компонента и нарушения нервной регуляции работы сердца составляет суть патоморфологических и патофизиологических изменений при ХП. Характер течения процесса определяется вовлечением цитокиновой системы. Активация провоспалительных интерлейкинов приводит к тяжелому течению заболевания с ярко выраженной клиникой рецидивов заболевания. Активация противовоспалительных интерлейкинов влечет за собой субклиническое течение процесса.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало особенности течения воспаления перикарда, связанные с вовлечением прилежащей к листкам перикарда жировой ткани и изменениями нервного аппарата перикарда. Выявлены также изменения показателей цитокиновой системы, регулирующей активность иммуновоспалительной реакции при ХП и определяющей характер течения заболевания.

Литература

1. Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда: методические рекомендации. Часть 1. Доказательная кардиология 2004;(3):19-32.
2. Maisch B., Ristić A.D. The classification of pericardial disease in the age of modern medicine. *Curr Cardiol Rep* 2002;4(1):13-21.
3. Мравян С.Р., Гуревич М.А. Клиника, диагностика и лечение острых и рецидивирующих перикардитов. *Российский медицинский журнал* 2007;(3):49-52.
4. Leclair F., Gueffet J.P., Baron O., et al. A chronic pericardial effusion [in French]. *Ann Pathol* 2005;25(2):143-4.
5. Maisch B. Recurrent pericarditis: mysterious or not so mysterious? *Eur Heart J* 2005;26(7):631-3.
6. Imazio M., Demichelis B., Parrini I., et al. Management, risk factors, and outcomes in recurrent pericarditis. *Am J Cardiol* 2005;96(5):736-9.
7. Maisch B., Maisch S., Kochsiek K. Immune reactions in tuberculous and chronic constrictive pericarditis. Clinical data and diagnostic significance of antimyocardial antibodies. *Am J Cardiol* 1982;50(5):1007-13.
8. Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда: методические рекомендации. Часть 2. Доказательная кардиология 2004;(4):19-35.
9. Talreja D.R., Edwards W.D., Danielson G.K., et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. *Circulation* 2003;108(15):1852-7.
10. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Yusung S.A. et al. Interferon-gamma protects against chronic viral myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis, and the profibrotic cytokines transforming growth factor-beta 1, interleukin-1 beta, and interleukin-4 in the heart. *Am J Pathol* 2004;165(6):1883-94.
11. de Souza A.L., Marques Salgado M., Romano C.C. et al. Cytokine activation in purulent pericarditis caused by *Neisseria meningitidis* serogroup C. *Int J Cardiol* 2006;113(3):419-21.
12. Li Z.C., Li X.P. Etiological diagnosis of the patients with pericarditis after pericardiectomy [in Chinese]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2003;28(2):155-8.
13. Rachmawati K., Handayani A., Shatri H., et al. Constrictive pericarditis. *Acta Med. Indones* 2004;36(1):42.
14. Isaacs D., Stark P., Nichols C., et al. Post-traumatic pericardial calcification. *J Thorac Imaging* 2003;18(4):250-3.
15. Шевченко Ю.Л., Кучеренко А.Д. Перикардит: Лечение, диагностика, профилактика. СПб.: Наука; 1999.

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Г.Ф. Андреева*, А.Д. Деев, В.М. Горбунов

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

Влияние гипотензивных препаратов на качество жизни больных артериальной гипертензией

Г.Ф. Андреева*, А.Д. Деев, В.М. Горбунов

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

Цель. Оценить влияние современных гипотензивных препаратов из основных фармакологических групп на качество жизни (КЖ) пациентов со стабильным течением артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Анализировали результаты исследований со сходным дизайном, включавших 170 больных АГ. Пациентам проводилась монотерапия дилтиаземом, амлодипином, эналаприлом, лизиноприлом, метопрололом, телмисартаном в течение 1-3 мес. Возраст пациентов составил $57,2 \pm 8,8$ лет, средняя продолжительность АГ - $11,2 \pm 8,3$ лет. Исходно и после лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), оценивали КЖ.

Результаты. Все препараты достоверно снижали систолическое и диастолическое АД. Гипотензивная терапия не оказывала негативного воздействия на КЖ (не изменяла или улучшала КЖ). Ингибиторы АПФ достоверно улучшали КЖ.

Заключение. Гипотензивные препараты (дилтиазем, амлодипин, эналаприл, лизиноприл, метопролол, телмисартан) не ухудшают КЖ больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, качество жизни, лизиноприл.

РФК 2009;2:55-58

Effect of antihypertensive drugs on quality of life in patients with arterial hypertension

G.F. Andreeva*, A.D. Deev, V.M. Gorbunov

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

Aim. To study effect of antihypertensive drugs on quality of life (QoL) of patients with stable arterial hypertension (HT).

Material and methods. Results of some studies with similar design involving totally 170 patients with HT, aged $57,2 \pm 8,8$ y.o., were analyzed. HT duration was $11,2 \pm 8,3$ years. Patients received antihypertensive monotherapy with diltiazem, amlodipine, enalapril, lisinopril, metoprolol and telmisartan during 1-3 months. 24-hour blood pressure (BP) monitoring, QoL was performed before and after treatment.

Results. All antihypertensive drugs significantly reduced systolic and diastolic BP and did not affect QoL. ACE inhibitors similarly improved QoL.

Conclusion. Antihypertensive drugs (diltiazem, amlodipine, enalapril, lisinopril, metoprolol, telmisartan) do not worsen QoL of patients with HT.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, quality of life, lisinopril.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:55-58

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: gandreeva@gnicpm.ru

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в экономически развитых странах [1]. Однако регулярный и эффективный прием гипотензивных препаратов способен снизить риск осложнений и летальных исходов [2-4]. В последние годы внимание уделяется не только увеличению продолжительности жизни ("years in the life"), но и качеству прожитых лет ("life in the years"). Особенно важно учитывать влияние гипотензивной терапии на качество жизни (КЖ) больных со стабильным течением АГ, так как они имеют плохую приверженность лечению [5]. Под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим физическим, социальным, психологическим самочувствием [6, 7].

В данной работе представлен анализ результатов пяти исследований, проведенных в нашем центре. В них оценивалось влияние монотерапии современными гипотензивными препаратами на КЖ больных с АГ. Существенным недостатком подобных исследований является отсутствие единой методики оценки КЖ. Вследствие этого возникают трудности в интерпретации результатов.

При обработке результатов различных исследова-

ний в настоящее время широко применяется метод мета-анализа. Так, в мета-анализе Beto J. et al. [8] обобщены результаты 9 исследований с участием 1 млн 620 тыс больных. Показано, что прием гипотензивных препаратов не ухудшает показатели КЖ. Однако к этим результатам надо относиться с осторожностью, учитывая неоднородность групп сравнения, различие исходных данных и способов оценки показателей.

Мы попытались избежать недостатков, присущих мета-анализу. Во всех исследованиях применялся одинаковый опросник КЖ и сходный протокол. Больные в разных исследованиях имели сравнимые критерии включения, сроки лечения и исходные уровни АД. Кроме того, некоторые исследования практически совпадали по времени или отстояли друг от друга не более чем на 3-4 г.

Цель заключалась в оценке влияния современных гипотензивных препаратов на КЖ больных со стабильным течением АГ.

Материал и методы

Источником данных была база данных результатов исследований, выполненных в нашем центре. Все ис-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне гипотензивной терапии (M±SD)

Препарат	САДд, мм рт.ст.		ДАДд, мм рт.ст.		ЧССсут, уд/мин	
	исходно	на фоне лечения	исходно	на фоне лечения	исходно	на фоне лечения
Дилтиазем	153,1±2,1	141,0±2,1***	96,2±1,3	88,4±1,3***	78,4±1,1	76,4±1,1
Амлодипин	148,5±1,9	137,4±1,9***	94,7±1,2	88,9±1,2**	72,0±1,0	75,1±1,0*
Эналаприл	149,9±1,5	138,3±1,5***	95,7±1,0	88,6±1,0***	76,4±1,0	76,8±1,0
Лизиноприл	145,2±1,4	131,9±1,4***	87,0±0,9	79,9±0,9***	74,2±0,7	71,4±0,7*
Метопролол	145,2±1,4	131,9±1,4*	91,6±1,5	85,8±1,5**	73,3±1,2	67,8±1,2***
Телмисартан	148,1±2,2	141,2±2,2*	94,6±1,4	92,1±1,4*	71,8±1,1	74,7±1,12

Здесь и в табл. 2 и 3 *** p < 0,0005, ** p < 0,005, * p < 0,05, САДд – среднее дневное систолическое АД, ДАДд – среднее дневное диастолическое АД, ЧССсут – среднее ЧСС за сутки

следования были контролируемы, рандомизированными. В исследованиях принимали участие 170 больных АГ 1-2-й степени (64,2% женщин, 35,8% мужчин). Средний возраст пациентов составил 57,2±8,8 г, средняя анамнестическая длительность заболевания – 11,2±8,3 г.

Критерии включения больных в эти исследования были сопоставимы:

- 1) стабильный характер течения АГ;
- 2) среднее дневное АД по данным двукратного суточного мониторирования артериального давления (СМАД) \geq 135/85 мм рт.ст.;
- 3) возраст больных 25-80 лет;
- 4) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии;
- 5) период отмены препарата перед включением в исследование 1 – 2 нед;
- 6) период монотерапии гипотензивными препаратами 1 – 3 месяца;
- 7) лечение среднетерапевтическими дозами гипотензивных препаратов;
- 8) при проведении СМАД были использованы аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217;
- 9) количество измерений при проведении СМАД было не менее 50;
- 10) отсутствие “пробелов” в протоколе СМАД более 1 ч.

После периода отмены гипотензивной терапии (1-2 нед) больным проводились СМАД и оценка КЖ. Для оценки КЖ больных применялся опросник Марбургского университета “General Well-Being Questionnaire” (GWBQ) [9, 10]. Опросник включает 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (жалобы) (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), социального самочувствия (VI), социальных способностей (VII), сексуальных способностей (у мужчин) (VIII). Оценивались также настроение больного (шкала H) и его самочувствие (C) на визите. При

оценке динамики показателей шкал GWBQ принималось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным свидетельствует об улучшении КЖ. Показатели шкалы VIII не оценивались, так как в исследовании принимали участие и мужчины, и женщины. Затем проводился курс активной терапии с титрацией доз препаратов. При неэффективности терапии добавлялся второй препарат. Больные получали гипотензивную терапию в течение 1 – 3 мес следующими препаратами: дилтиазем (n=20); амлодипин (n=18); эналаприл (n=40); лизиноприл (n=55); метопролола тартрат (n=19). телмисартан (n=18).

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6.15). При корреляционном анализе использовали коэффициент Спирмена с поправкой на возраст, пол и продолжительность АГ. Показатели СМАД рассчитывались по программе APBM-FIT software [11].

Результаты

Исходные показатели СМАД больных АГ были сопоставимы во всех подгруппах лечения (табл. 1). Уровень АД у всех пациентов соответствовал 1-2-й степени АГ. Динамика АД больных со стабильной АГ на фоне терапии различными препаратами также приведена в табл. 1. Можно видеть, что гипотензивная терапия приводила к достоверному снижению как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД).

Мы выяснили, что прием гипотензивных препаратов в среднетерапевтических дозах не оказывал негативного воздействия на КЖ больных. Ингибиторы АПФ (лизиноприл и эналаприл) благоприятно действовали на психологическую составляющую КЖ (показатели шкалы IV). Кроме того, терапия лизиноприлом положительно влияла и на другие составляющие КЖ: физическое самочувствие, работоспособность, отрицательное психологическое самочувствие, психологические способности и способность к социальным контактам (табл. 2 и 3). Напомним, что снижение показателей шкал I и IV свидетельствует об улучшении КЖ.

Таким образом, ни один из препаратов не оказы-

Таблица 2. Динамика показателей КЖ (опросник GWBQ) на фоне лечения эналаприлом и лизиноприлом, баллы (M±SD)

Шкалы GWBQ	Лизиноприл		Эналаприл	
	Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
I	13,28±0,92	11,24±0,86***	7,61±0,76	6,05±0,61
II	13,51±0,41	15,09±0,36***	15,34±0,30	15,86±0,37
III	8,26±0,41	8,87±0,36	7,42±0,30	7,67±0,37
IV	11,26±0,81	9,76±0,88*	11,08±0,89	8,50±0,94***
V	14,43±0,60	15,53±0,60*	15,47±0,55	16,22±0,58
VI	8,64±0,45	8,85±0,38	7,53±0,38	7,39±0,38
VII	12,72±0,55	13,89±0,65*	13,95±0,60	14,59±0,58

Таблица 3. Качественное изменение показателей, характеризующих КЖ (опросник GWBQ) больных с АГ, на фоне гипотензивной терапии

Препараты	Шкалы опросников						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Дилтиазем	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Амлодипин	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Эналаприл	нд	нд	нд	↑***	нд	нд	нд
Лизиноприл	↑***	↑***	нд	↑*	↑*	нд	↑*
Метопролол	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Телмисартан	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд

нд - недостоверные изменения, ↑ - улучшение показателя КЖ.

вал отрицательного влияния на КЖ больных с АГ. Наибольшее положительное воздействие на КЖ оказывал лизиноприл.

Обсуждение

Опросники КЖ разделяются на общие (не учитывающие специфику заболевания) [12-14] и специализированные (для оценки КЖ больных с определенной патологией) [15,16]. Помимо этого, используются и частные опросники (оценивают какую-либо узкую составляющую КЖ – качество голоса после операции, выраженность болей в спине и т. д.) [17]. Многие исследователи в качестве унифицированной методики оценки КЖ предлагают общие опросники (SF-36, опросник ВОЗ WHOQOL и WHOQOL-BREF) [18,19]. Однако эти опросники не учитывают специфику заболевания и связанных с ним особенностей КЖ. Применение специализированных опросников также не решает проблемы, так как в этом случае невозможна межинозологическая оценка показателей КЖ.

На наш взгляд, оценка КЖ должна состоять из части, оценивающей общие ее составляющие (одинаковой для всех опросников), и части, включающей вопросы по конкретной нозологии [20]. Безусловно, метод мета-анализа, давно применяемый в медицинских исследованиях, можно использовать и в этой области. Несомненное преимущество этого метода в том, что он позволяет одновременно оценить большое число наблюдений. При этом увеличивается вероятность про-

явления признаков, которые на небольшой выборке невозможно выявить. Вместе с тем, полученные результаты необходимо интерпретировать с большой осторожностью из-за разнородности групп наблюдения, различий применяемых методик, несопоставимости исходных данных и т.п.

В данной работе было показано, что длительный прием дилтиазема, амлодипина, эналаприла, лизиноприла, телмисартана или метопролола тартрата не ухудшает показатели КЖ больных с АГ.

Благоприятное воздействие ингибиторов АПФ (ИАПФ) на КЖ больных АГ было выявлено во многих исследованиях [21-24]. Согласно нашим данным, лизиноприл и эналаприл улучшают психологическую составляющую КЖ – степень выраженности негативного психологического самочувствия и психологические способности. Подобное воздействие ИАПФ на психологическую сферу КЖ было отмечено и другими исследователями [21,24,25]. Известны также случаи уменьшения выраженности депрессии у пациентов с маниакально-депрессивными расстройствами при назначении ИАПФ [25]. Положительное влияние ИАПФ на психологическую сферу, возможно, обусловлено их воздействием на уровень ангиотензина II и опиодных пептидов (в частности, бета-эндорфинов) в ЦНС, а также на центральную катехоламинэргическую систему [26,27]. Однако благоприятное воздействие на психологическую сферу больных АГ характерно не только

для ИАПФ, но и для других препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему [24]. Кроме того, отмечено благоприятное воздействие лизиноприла на физическое самочувствие больных АГ, их работоспособность и способность к социальным контактам. Возможно, различия во влиянии лизиноприла и эналаприла на КЖ связаны с биохимическими особенностями препаратов. Лизиноприл единственный из ИАПФ имеет высокую гидрофильность и не связывается с белками плазмы, что создает его высокую концентрацию в крови и эндотелии сосудов различных органов.

Применение антагониста рецепторов ангиотензина II телмисартана в лечении больных с АГ не имело никаких преимуществ перед ИАПФ. Однако отрицательного влияния данного препарата на качество жизни больных АГ также не отмечено.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;(3):4-8.
- Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994;50(2):272-98.
- Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355(9207):865-72.
- Hansson L., Zanchetti A., Carraters S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351(9118):1755-62.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Артериальная гипертензия. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;(2):3-7.
- Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. М; Экономика; 1979.
- Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью. Кардиология 1989;(9):43-6.
- Beto J.A., Bansal V.K. Quality of life in treatment of hypertension. A meta-analysis of clinical trials. Am J Hypertens 1992;5(3):125-33.
- Siegrist J., Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. Soc Sci Med 1989;29(3):463-8.
- Метелица В.И., Островская Т.П., Дуда С.Г. и др. Длительная монотерапия препаратами из четырех основных групп гипотензивных средств у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Многоцентровое исследование «Каптоприл и качество жизни». Рабочая группа многоцентрового исследования «Каптоприл и качество жизни» («МИ-КЖ»). Тер арх 1995;67(6):15-20.
- Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996; 1(4): 347-54.
- de Bruin A.F., Buys M., de Witte L.P., Diederiks J.P. The sickness impact profile: SIP68, a short generic version. First evaluation of the reliability and reproducibility. J Clin Epidemiol 1994;47(8):863-71.
- Chambers L.W., Macdonald L.A., Tugwell P. et al. The McMaster Health Index Questionnaire as a measure of quality of life for patients with rheumatoid disease. J Rheumatol 1982;9(5):780-784.
- Kind P., Carr-Hill R. The Nottingham health profile: a useful tool for epidemiologists? Soc Sci Med 1987;25(8):905-10.
- Lim L.L., Valenti L.A., Knapp J.C. et al. A self-administered quality-of-life questionnaire after acute myocardial infarction. J Clin Epidemiol 1993;46(11):1249-56.
- Spitzer W.O., Dobson A.J., Hall J. et al. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. J Chron Dis 1981;34(12):585-97.
- Llewellyn-Thomas H.A., Sutherland H.J., Hogg S.A. et al. Linear analogue self-assessment of voice quality in laryngeal cancer. J Chron Dis 1984;37(12):917-24.
- Ware J. SF-36 health survey update. Spine 2000;25(24):3130-9.
- The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF. World Health Organization; 2004. Available in http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/russian_whoqol.pdf
- Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М. Воздействие лизиноприла и эналаприла на качество жизни и суточный профиль артериального давления больных стабильной артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006;(2):32-5.
- Crooq S.H., Levine S., Testa M.A. et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 1986;314(26):1657-64.
- Pessano B., La Brocca A., Pozzallo G. et al. Antihypertensive efficacy and effects on quality of life of captopril in mild-to-moderate arterial hypertension [in Italian]. Minerva Med 1989;80(6):595-8.
- Testa M.A., Anderson R.B., Nackley J.F., Hollenberg N.R. Quality of life and antihypertensive therapy in man. N Engl J Med 1993;328(13):907-13.
- Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией. Эксп клин фармакол 2004;(6):36-40.
- Zubenko G.S., Nixon R.A. Mood-elevating effect of captopril in depressed patients. Am J Psychiatry 1984;141(1):110-1.
- Costall B., Coughlan J., Horovitz Z.P. et al. The effects of ACE inhibitors captopril and SQ29,852 in rodent tests of cognition. Pharmacol Biochem Behav 1989;33(3):573-9.
- Baranowska D., Brazzsko J.J., Wisniewski K. Effect of angiotensin II and vasopressin on acquisition and extinction of conditioned avoidance in rats. Psychopharmacology 1983;81(3):247-51.
- Pessina A.C., Boari L., De Dominicis E. et al. Efficacy, tolerability and influence on "quality of life" of nifedipine GITS versus amlodipine in elderly patients with mild-moderate hypertension. Blood Press 2001;10(3):176-83.
- Testa MA, Turner RR, Simonson DC. et al. Quality of life and calcium channel blockade with nifedipine GITS versus amlodipine in hypertensive patients in Spain. Gastrointestinal Therapeutic System. J Hypertens 1998;16(12 Pt 1):1839-47.
- Ishiguro H, Ikeda T, Abe A. et al. Antiarrhythmic effect of bisoprolol, a highly selective beta(1)-blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Int Heart J 2008 ;49(3):281-93.
- Schmidt A.C., Bramlage P., Limberg R., Kreutz R. Quality of life in hypertension management using olmesartan in primary care. Expert Opin Pharmacother 2008;9(10):1641-53.
- Van Bortel L.M., Bulpitt C.J., Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. Am J Hypertens 2005;18(8):1060-6.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТАКСОЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

А.А. Андержанова*, Ю.В. Гаврилов, В.А. Сулимов

Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

Применение бетаксолола и метопролола тартрата у больных артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией напряжения

А.А. Андержанова*, Ю.В. Гаврилов, В.А. Сулимов

Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

Цель. Сравнить гипотензивную, антиангинальную и антиишемическую эффективность β_1 -селективных адrenoблокаторов бетаксолола и метопролола тартрата у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2-й степени в сочетании со стенокардией напряжения II функционального класса.

Материал и методы. В исследование включили 100 пациентов в возрасте 23-66 лет, страдающих АГ в сочетании со стенокардией напряжения или без нее. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1-й группы принимали бетаксолол, 2-й группы – метопролола тартрат. При включении в исследование и через 30 и 90 дней приема препарата проводили суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД), тредмил-тест, эхокардиографию, исследование функции внешнего дыхания, биохимический анализ крови.

Результаты. На фоне монотерапии бетаксололом целевого уровня АД достигли 44 (88%) пациента, из них 34 человека принимали препарат в дозе 10 мг/сут. При приеме метопролола целевой уровень АД регистрировали у 41 (82%) больного, при этом 30 пациентов принимали препарат в дозе 150 мг/сут. Средняя доза бетаксолола составила 10±4 мг/сут, метопролола тартрата 150±27 мг/сут. По данным тредмил-теста, толерантность к физической нагрузке достоверно возросла в обеих группах. При проведении суточного мониторирования ЭКГ отмечено достоверное уменьшение количества ишемических депрессий сегмента ST у пациентов обеих групп. Достоверных различий по выраженности гипотензивного, антиангинального, антиишемического действия между бетаксололом и метопролола тартратом выявлено не было.

Заключение. Отличием бетаксолола является сохранение целевых уровней АД при пропуске приема препарата более 24 часов. Возможность приема бетаксолола 1 раз в сутки повышает приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, бетаксолол, метопролола тартрат.

РФК 2009;2:59-64

Comparison betaxolol and metoprolol tartrate therapies in patients with arterial hypertension associated with stable angina

A.A. Anderzhanova*, J.V. Gavrilov, V.A. Sulimov

Chair of Faculty Therapy N 1, Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

Aim. To compare antihypertensive, antianginal and antiischemic efficacy of β_1 -selective adreno-blockers (betaxolol and metoprolol tartrate) in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree associated with stable angina class II.

Material and methods. 100 patients (aged 23-66 y.o.) with HT associated with stable angina or without angina were involved in the study. Patients were randomized into 2 groups (G1 and G2). G1 patients were treated with betaxolol, and G2 patients – with metoprolol tartrate.

Ambulatory BP and electrocardiogram monitoring, exercise stress-test, echocardiography, evaluating of respiratory function, blood analysis was performed initially and in 30 and 90 days of treatment.

Results. Target BP level was reached in 44 (88%) patients treated with betaxolol (average daily dose 10±4 mg). 34 patients of G1 took 10 mg daily. Target BP level was reached in 41 (82%) patients treated with metoprolol tartrate (average daily dose 150±27 mg). 30 patients of G2 took 150 mg daily. Exercise tolerance increased and a number of ischemic ST segment depressions reduced significantly in both groups. There were no significant differences in antihypertensive, antianginal, and antiischemic efficacy between groups.

Conclusion. Betaxolol advantage is an ability to maintain target BP level more than 24 hours. A possibility to take betaxolol once a day raises patient's compliance with therapy.

Key words: arterial hypertension, stable angina, betaxolol, metoprolol tartrate.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:59-64

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anderzhanova@bk.ru

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. С повышением артериального давления (АД) связано 40% общей смертности, 69% мозговых инсультов и 49% коронарных событий [1,2]. Профилактику АГ считают приоритетным направлением в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. АГ также является одним из главных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Нормализация АД снижает риск развития мозгового инсульта на 42%, сердечно-сосудистых осложнений – на 14%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 21% и от всех причин – на 14% [3-7].

Одной из наиболее изученных групп препаратов можно считать бета-адреноблокаторы (БАБ). В последние несколько десятилетий препараты этого класса широко используют при лечении АГ, ИБС и хронической

сердечной недостаточности.

Наиболее частыми показаниями для назначения БАБ при АГ являются сочетание её со стенокардией, перенесенный инфаркт миокарда, тахикардия [1,8,9]. Поскольку тахикардия в покое выявляется более чем у трети пациентов с неосложненной АГ [10,11], применение БАБ целесообразно в большинстве таких случаев. Бета-адреноблокаторы включены в число препаратов, используемых для лечения АГ в Российских [1], Европейских [8] и Американских [9] рекомендациях.

В клинической практике БАБ назначают гораздо реже, чем этого требуют международные и национальные рекомендации. По-видимому, это обусловлено широким спектром побочных эффектов, присущих препаратам 1-го поколения (пропранолол, атенолол, метопролол короткого действия). Эти БАБ часто вызывают бронхоспазм, гипогликемию при сахарном

диабете и ухудшают периферический кровоток у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Они также могут оказывать негативное действие на показатели липидного обмена и слабо влияют на регресс гипертрофии левого желудочка. Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют и сопутствующую патологию, поэтому им целесообразно назначать современные генерации БАБ. Последние обладают высокой селективностью и, соответственно, низкой частотой побочных эффектов [1, 10, 12-14].

В настоящее время существует ряд дискуссионных положений, касающихся терапии БАБ. В частности, рассматривают возможность судить о свойствах всего класса БАБ по данным, полученным при исследовании неселективных, гидрофильных, короткодействующих препаратов [14-17]. Однако сравнительные исследования эффективности препаратов одной группы, несмотря на их различия по фармакокинетическим параметрам, проводят редко, хотя такие различия могут существенно сказываться на клиническом действии препаратов.

Целью нашего исследования явилось сравнение гипотензивной, антиангинальной и антиишемической эффективности БАБ бетаксолола и метопролола тартрата у больных АГ 1-2-й степени в сочетании со стенокардией напряжения II ФК.

Материал и методы

В исследование было включено 100 пациентов (52 мужчины и 48 женщин) в возрасте 23 – 66 лет, страдающих АГ в сочетании со стабильной стенокардией II ФК или без нее. Критериями наличия АГ служили офисные значения АД $\geq 150/90$ мм рт.ст. или превышение одного из нормативов суточного мониторирования АД (СМАД): сутки – 135/85 мм рт.ст., день – 140/90 мм рт.ст., ночь – 125/75 мм рт.ст. Наличие стабильной стенокардии подтверждалось пробой с дозированной физической нагрузкой и результатами суточного мониторирования ЭКГ. Положительной считали пробу, при которой у пациентов развивался типичный ангинозный приступ, сопровождавшийся горизонтальной депрессией сегмента ST не менее 0,1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j в двух и более отведениях.

Критерии включения пациентов в исследование: АГ 1-2-й степени повышения АД; возраст от 20 до 70 лет.

Критерии исключения из исследования: синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада II или III степени; хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК по NYHA; тяжелые клапанные пороки сердца; фибрилляция предсердий; выраженный бронхообструктивный синдром; тяжелые поражения периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты; декомпенсированный сахарный диабет; нестабильная стенокардия, инфаркт миокар-

да менее чем за 6 мес до включения в исследование.

Не включались в исследование также пациенты, неспособные к выполнению нагрузочного теста.

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол одобрен межвузовским этическим комитетом.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Всем пациентам за 5-7 дней до начала исследования отменяли гипотензивные и антиангинальные препараты (за исключением сублингвального приема каптоприла и нитроглицерина для купирования приступов). После этого все больные случайным методом распределялись в одну из двух групп. Пациентам 1-й группы назначался бетаксолол (Локрен, Санofi-Авентис) в начальной дозе 10 мг один раз в день. Пациенты 2-й группы начинали прием метопролола тартрата (Метокард, Польшфарма) в начальной дозе 50 мг два раза в день. Каждая из групп включала по 50 пациентов.

Исходно и при контрольных визитах (через 30 и 90 дней приема препарата) проводили СМАД, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), тредмил-тест. СМАД проводили с помощью аппаратов SHILLER BR-102, СМ ЭКГ – с помощью аппарата SCHILLER MT-101 с использованием программы Schiller MT-200. Для оценки морфофункциональных показателей сердечной деятельности проводили УЗИ сердца эхокардиографию на аппарате GE Vivid 7 (США). При оценке функции внешнего дыхания (ФВД) использовали аппарат Vmax Sensor Medics (США).

Доза исследуемых препаратов подбиралась с учетом достижения целевого уровня АД. Если при первом визите (через 30 дней терапии) на фоне приема препарата целевой уровень АД не достигался (систолическое АД < 140 мм рт.ст., диастолическое АД < 90 мм рт.ст.), то дозу бетаксолола и метопролола увеличивали до 20 мг/сут и 150 мг/сут, соответственно. При необходимости дозу метопролола увеличивали до 175,

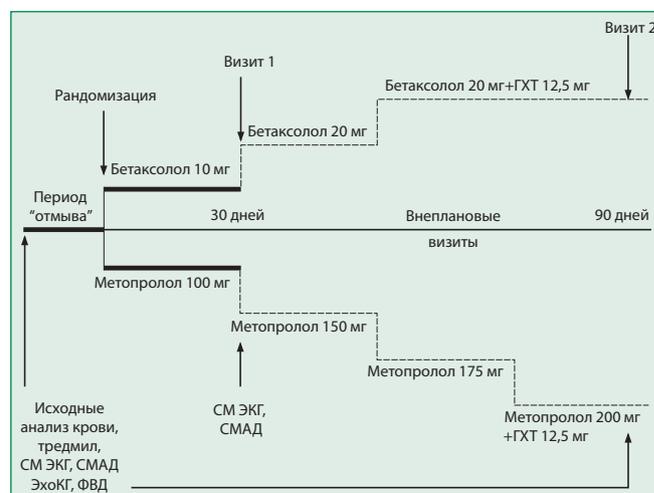


Рисунок 1. Дизайн исследования

а затем до 200 мг/сут (титрование дозы проводили на внеплановых визитах через 5-7 дней после увеличения дозировки препарата).

Если целевой уровень АД на фоне монотерапии исследуемыми препаратами не достигался, а дальнейшее увеличение дозы БАБ было невозможно, назначали гидрохлортиазид (ГХТ) в начальной дозе 12,5 мг в сутки. При недостаточном эффекте двух препаратов назначалась трехкомпонентная терапия (БАБ+диуретик+ингибитор АПФ).

На протяжении всего исследования пациенты вели дневники, в которых ежедневно отмечали прием очередной дозы препарата, уровень АД утром и вечером. Пациенты, страдающие стенокардией, регистрировали также количество ангинозных эпизодов.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS (11,5 for Windows). Все данные были проверены на нормальность распределения. Дальнейшее их сравнение проводилось с использованием t-теста для парных выборок (сравнение в группе до и после) и t-теста для непарных выборок (сравнение между двумя группами). О достоверности различий дискретных переменных судили по критерию χ^2 . Результаты представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) или в виде % от анализируемой группы. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$; различия расценивали как тенденцию при $0,05 < p \leq 0,1$.

Результаты и обсуждение

Среди участников исследования 80 пациентов (80%) страдали АГ 2-й степени и 20 (20%) – АГ 1-й степени. Стенокардия напряжения II ФК имела у 43 (43%) пациентов; перенесенный инфаркт миокарда (не ранее 6 мес до включения в исследование) в анамнезе 8 (8%) пациентов. Десять пациентов (10%) страдали сахарным диабетом II типа и находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. У 3 (3%) больных имелись признаки умеренной бронхообструкции, подтвержденной при инструментальной оценке ФВД.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести АГ и сопутствующим заболеваниям. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

На фоне монотерапии бетаксололом целевого уровня АД достигли 44 (88%) пациента, из них 34 человека принимали препарат в дозе 10 мг/сут. При приеме метопролола целевой уровень АД зарегистрирован у 41 (82%) больного, при этом 30 пациентов принимали препарат в дозе 150 мг/сут. Средняя доза бетаксолола составила $10 \text{ мг} \pm 4 \text{ мг/сут}$, метопролола тартрата – $150 \text{ мг} \pm 27 \text{ мг/сут}$.

На фоне приема бетаксолола уровень АД за 12 нед

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель ($M \pm \sigma$ или число пациентов)	Бетаксолол (n=50)	Метопролол (n=50)
Средний возраст, годы	52,3±10,1	53,5±9,4
Пол: М/Ж	25/25	27/23
АГ I стадии	14	9
АГ II стадии	31	35
АГ III стадии	5	6
АГ 1-й степени	9	11
АГ 2-й степени	41	39
Продолжительность АГ, годы	3,6±2,3	3,8±2,1
Стенокардия II ФК	21	22
ИМ в анамнезе	5	3
Сахарный диабет 2-го типа	6	4
Бронхообструктивный синдром	1	2

снизился со $156,0 \pm 12,7 / 84,9 \pm 7,1$ до $120,8 \pm 5,4 / 67,2 \pm 5,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Это сопровождалось уменьшением ЧСС (день/ночь) с $91,1 \pm 7,2 / 70,2 \pm 5,6$ до $66,2 \pm 4,1 / 57,9 \pm 4,3$ уд/мин ($p < 0,05$).

На фоне приема метопролола тартрата уровень АД через 12 нед снизился с $158,0 \pm 13,4 / 83,7 \pm 7,3$ до $122,8 \pm 5,6 / 69,1 \pm 5,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Также отмечалось уменьшение ЧСС (день/ночь) с $89,1 \pm 7,1 / 78,2 \pm 4,3$ до $73,4 \pm 5,8 / 55,2 \pm 4,1$ уд/мин ($p < 0,05$). Достоверных различий между группами в выраженности гипотензивного эффекта препаратов получено не было (табл. 2).

Таблица 2. Динамика АД и ЧСС на фоне приема исследуемых препаратов

Показатели	Бетаксолол (n=50)	Метопролол (n=50)
Снижение среднего САДсут, Δ мм рт.ст./ $\Delta\%$	35,2±9,7 (23%)	35,2±5,8 (22%)
Снижение среднего ДАДсут, Δ мм рт.ст./ $\Delta\%$	17,7±4,1 (21%)	14,6±2,8 (17%)
Снижение среднего ЧССсут, Δ мин-1/ $\Delta\%$	23,2±5,6 (28%)	23,1±5,4 (27%)
САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД		

Толерантность к физической нагрузке, по данным тредмил-теста, увеличилась с $4,5 \pm 2,7$ до $6,1 \pm 3,1$ МЕТ у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$) и с $4,8 \pm 3,1$ до $6,7 \pm 4,1$ МЕТ ($p < 0,05$) у пациентов 2-й группы (табл. 3).

Оба препарата достоверно ($p < 0,05$) увеличивали время теста до появления депрессии сегмента ST и до развития ангинозного приступа более чем на 40% по сравнению с исходным уровнем. Это отмечалось как у больных с «немой» ишемией миокарда, так и у больных без нее. Статистически достоверной разницы между группами пациентов, принимавших бетаксолол

Таблица 3. Антиангинальная и антиишемическая активность исследуемых препаратов (по результатам тредмил-теста)

Показатель	Бетаксолол (n=21)	Метопролол (n=22)
Прирост продолжительности нагрузки до развития приступа стенокардии, Δс (Δ%)	79,1±43,4 (46,4%)	75,8±43,4 (43,2%)
Прирост продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST, Δс (Δ%)	80,2±39,6 (52,3%)	79,7±39,6 (52,7%)
Прирост выполненной нагрузки в METS, ΔMET (Δ%)	2,0±0,9 (44,4%)	1,9±1,1 (43,2%)

и метопролол, по этим показателям не выявлено.

При СМ ЭКГ отмечено уменьшение количества болевых и безболевых депрессий ST с 537±38 и 297±36, соответственно, до 196±21 и 123±19 (p < 0,001) на фоне приема бетаксолола, и с 532±41 и 299±36, соответственно, до 194±25 и 128±19 (p < 0,001) на фоне приема метопролола (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение антиишемического действия исследуемых препаратов (по результатам суточного мониторинга ЭКГ)

Показатель	Бетаксолол (n=21)	Метопролол (n=22)
Количество депрессий сегмента ST, сопровождающихся болями, Δп (Δ%)	341±26 (63,5%)	338±33 (63,6%)
Количество «немых» депрессий сегмента ST, Δп (Δ%)	174±27 (58,6%)	171±31 (57,2%)

Действие препаратов на центральную гемодинамику оценивалось по результатам ЭХО-КГ. Исходно у пациентов не было признаков хронической сердечной недостаточности. Препараты не оказывали существенного влияния на показатели сократительной функции левого желудочка в обеих группах пациентов (табл. 5).

Одним из нежелательных эффектов БАБ является ухудшение бронхиальной проходимости. Классические БАБ, даже кардиоселективные, способны вызывать бронхообструкцию, что может ограничить их применение. При этом увеличение дозы препарата ведет к снижению кардиоселективности и повышению вероятности негативного влияния на бронхиальную проходимость. В нашем исследовании достоверного изменения показателей ФВД не отмечено ни в группе бетаксолола, ни в группе метопролола (табл. 6).

Не отмечено существенного влияния изучаемых препаратов и на уровень глюкозы и липидный спектр (табл. 7).

При анализе приверженности пациентов лечению

Таблица 5. Изменение показателей центральной гемодинамики на фоне терапии бетаксололом и метопрололом

Показатель	Бетаксолол (n=50)	Метопролол (n=50)
КСО, Δсм ³ (Δ%)	-1,66±1,09 (-3,3%)	-1,04±1,29 (-2%)
КДО, Δсм ³ (Δ%)	-0,95±4,7 (-0,7%)	-1,56±6,33 (-1%)
УО, Δсм ³ (Δ%)	-0,57±1,26 (-0,8%)	0,48±2,92 (-0,7%)
ФВ, Δ%	-0,62±0,38 (-1,1%)	1,3±2,09 (-1,2%)

КСО – конечно-систолический объем,
КДО – конечно-диастолический объем, УО – ударный объем,
ФВ – фракция выброса

Таблица 6. Динамика показателей ФВД на фоне терапии бетаксололом и метопрололом (Δ%).

Показатель	Бетаксолол (n=50)	Метопролол (n=50)
ОФВ1	-1,8	-1,3
МОС 75%	+0,6	+0,9
МОС 50%	-0,5	-0,3
МОС 25%	-0,7	-0,5

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду,
МОС – максимальная объемная скорость форсированного выдоха

Таблица 7. Динамика биохимических показателей на фоне терапии бетаксололом и метопрололом (Δ%)

Показатель	Бетаксолол (n=50)	Метопролол (n=50)
АСТ	+0,3	+0,4
АЛТ	-1,0	-1,2
Креатинин	+0,2	+0,2
Азот мочевины	+0,8	+1,1
Билирубин общий	+0,1	-0,1
Глюкоза	-4,3	-3,1
Общий холестерин	-1,4	-2,0
ЛПНП	-3,8	-2,4
ЛНОНП	-3,0	-2,4
ЛПВП	+2,0	+2,6
Триглицериды	+5,1	+5,4

отмечены достоверные различия между препаратами. В группе бетаксолола все рекомендации по приему препаратов соблюдали 86% пациентов, а в группе метопролола – 67%. Частота пропусков приема бетаксолола (по данным дневников пациентов) – 20%, метопролола – 45%.

При пропуске приема бетаксолола отмечено сохранение целевых уровней САД и ДАД у пациентов в течение 48 часов. Уровень АД при пропуске дозы ме-

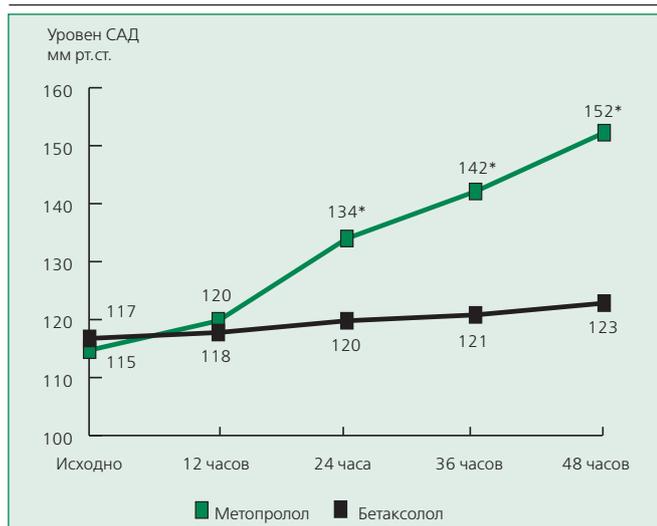


Рисунок 2. Уровень САД при пропуске дозы препарата
* $p < 0,05$

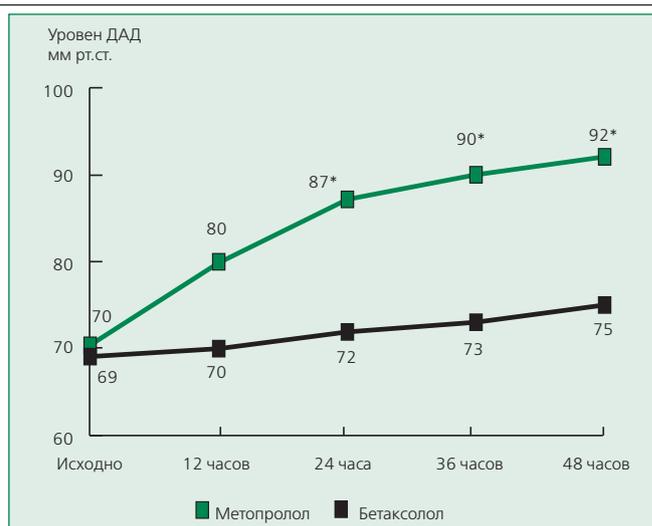


Рисунок 3. Уровень ДАД при пропуске дозы препарата
* $p < 0,05$

топролола начал повышаться уже через 16-18 часов (рис. 2 и 3).

Гипотензивная, антиишемическая и антиангинальная эффективность бетаксоллола и метопролола тартрата подтверждена рядом плацебоконтролируемых слепых и открытых исследований. По нашим данным, выраженность гипотензивного, антиангинального, антиишемического действия обоих препаратов достоверно не различалась.

Для комплексной оценки выраженности гипотензивного действия бетаксоллола и метопролола проводили СМАД. Эта методика в отличие от традиционного 3-4-кратного измерения АД позволяет оценить эффект терапии, колебания АД в течение суток, провести индивидуальную коррекцию доз и времени приема препаратов, осуществить контроль безопасности лечения (эпизоды гипотонии). СМАД позволяет более полно и достоверно изучить влияние гипотензивных препаратов на суточный ритм АД [18]. Результаты СМАД точнее отражают истинный уровень АД и теснее коррелируют со степенью поражения органов-мишеней у больных АГ. Доказана тесная связь среднесуточных значений АД с микро- и макроальбуминурией, массой миокарда ЛЖ, нарушением функции ЛЖ, риском церебральных осложнений и тяжестью ретинопатии. Выявлена также связь среднесуточных значений АД и уровнем креатинина плазмы крови и скоростью клубочковой фильтрации [19].

По нашим данным, и бетаксоллол, и метопролол достоверно снижали показатели АД (САД, ДАД, пульсовое АД) по сравнению с исходным уровнем. Это свидетельствует о снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Гипотензивное действие бетаксоллола в средней суточной дозе 10 мг не уступает действию метопролола тартрата в средней суточной дозе 150 мг. Целевой уровень АД, по данным СМАД, до-

стигнут при проведении монотерапии указанными препаратами более чем у 80% больных.

Оценка антиишемического действия препаратов проводилась с помощью СМ ЭКГ, при этом особое внимание обращалось на количество эпизодов депрессий сегмента ST, не сопровождающихся ангинозными болями. Наличие у пациента «немой» ишемии миокарда, по данным ряда авторов, является неблагоприятным прогностическим признаком. У таких больных чаще развиваются инфаркт миокарда и фибрилляция желудочков и чаще регистрируется коронарная смерть. Снижение частоты эпизодов «немой» ишемии миокарда более чем на 50% считают прогностически благоприятным фактором. У таких больных существенно повышается порог стенокардии и возрастает переносимость физических нагрузок.

По данным нашего исследования, у пациентов, у которых частота эпизодов безболевой ишемии миокарда уменьшалась, достоверно прирастало время нагрузочного теста до появления ангинозного приступа и до депрессии сегмента ST. У таких больных отмечалась выраженная положительная динамика клинической картины, уменьшилось количество болевых приступов, возросла переносимость физических нагрузок. По нашим данным, бетаксоллол в средней суточной дозе 10 мг обладает отчетливым антиангинальным и антиишемическим действием у больных стабильной стенокардией напряжения. Это влияние не отличалось от аналогичных эффектов метопролола в средней суточной дозе 150 мг. Пациентам не требовалось дополнительного назначения нитратов для усиления антиангинального эффекта.

Отсутствие отрицательного влияния бетаксоллола и метопролола тартрата на показатели бронхиальной проходимости и функциональное состояние миокарда подтверждено в многоцентровых исследованиях.

В обеих группах не было отмечено ортостатических реакций или случаев выраженной артериальной гипотонии. Ни у одного больного не развивалась брадикардия, требовавшая отмены препарата. Не зарегистрированы и случаи ухудшения атриовентрикулярной проводимости в обеих группах. Не отмечены побочные эффекты, свойственные БАБ: изменения зрения, депрессия, диспепсия, метеоризм, кожная сыпь и т. д.

Заключение

Отсутствие различий в действии препаратов, по-видимому, связано с практически одинаковыми фармакодинамическими свойствами и индивидуально подобранными дозами препаратов. Однако бетаксолон

отличается от метопролола по своим фармакокинетическим свойствам (различные степени связывания с белками крови и время полувыведения), чем и объясняется сохранение целевого уровня АД при пропуске приема этого препарата. Оба препарата, являясь селективными β_1 -адреноблокаторами, не оказывают отрицательного влияния на показатели липидного, углеводного обмена, сократительную способность миокарда и показатели бронхиальной проходимости. Это подтверждает их высокую селективность. Преимуществом бетаксола является сохранение гипотензивного эффекта в течение 48 часов после пропуска приема очередной дозы (лучше «очередного приема» – АК) препарата. Возможность однократного приема препарата повышает приверженность пациентов к лечению.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;3 (3 часть 1):105–20.
2. Townsend R.R., Holland O.B. Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for the treatment of hypertension. Arch Intern Med 1990;150(6):1175–83.
3. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335(8693):827–38.
4. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994;50(2):272–98.
5. Rodgers A., MacMahon S., Gamble G. et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. BMJ 1996;313(7050):147.
6. Thompson G.R., Wilson P.W. Coronary risk factors and their assessment. London: Science Press; 1992.
7. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345(18):1291–7.
8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28(12):1462–536.
9. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289(19):2560–72.
10. Benn J.J., Brown P.M., Beckwith L.J. et al. Glucose turnover in type I diabetic subjects during exercise. Effect of selective and nonselective beta-blockade and insulin withdrawal. Diabetes Care 1992;15(11):1721–6.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005;(10):45–50.
12. Djian J. Clinical evaluation of betaxolol (Kerlone) as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients. Br J Clin Pract 1985;39(5):188–91.
13. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных β -блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом или обструктивными заболеваниями легких. Тер арх 2003;75(8):43–7.
14. Остроумова О.Д., Рыкова А.М., Гусева Т.Ф. и др. Выбор гипотензивных препаратов у больных с сочетанием артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца: фокус на β -блокаторы. Consilium medicum 2007;9(5): 49–53.
15. Маколкин В.И. Определено ли место β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии? Болезни сердца и сосудов 2006;1(4):43–8.
16. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9489):895–906.
17. Poulter N.R., Sever P.S. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. Birmingham: Sherborne Gibbs Limited; 2005.
18. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993;11(10):1133–7.
19. Redon J., Gomez-Sanchez M.A., Baldo E. et al. Micro-albuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients. J Hypertens Suppl 1991;9(6):S148–9.

ВТОРИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Н.А. Шостак¹, Ю.К. Новиков², А.Л. Черняев², А.А. Клименко¹, П.В. Новиков^{1*}

¹ Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

² Кафедра пульмонологии Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1.

Вторичная легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани

Н.А. Шостак¹, Ю.К. Новиков², А.Л. Черняев², А.А. Клименко¹, П.В. Новиков^{1*}

¹ Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова и ² Кафедра пульмонологии Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1.

Приводятся современное определение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), данные о распространенности и встречаемости вторичной ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), в том числе на основе регистров США, Франции и Шотландии. Описаны основные звенья патогенеза, классификационный подход, клиника и этапы диагностики.

Ключевые слова: вторичная легочная артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, системная склеродермия, фактор Фон Виллебранда. **РФК 2009;2:65-69**

Secondary pulmonary arterial hypertension in systemic diseases of connective tissue

N.A.Shostak¹, J.K.Novikov², A.L.Chernayev², A.A.Klimenko¹, P.V.Novikov^{1*}

¹ Chair of Faculty Therapy named after academician A.I. Nesterov and ² Chair of Pulmonology, Russian State Medical University, Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Modern definition of pulmonary arterial hypertension (PAH) as well as data on prevalence and incidence of secondary PAH in systemic disease of connective tissue is presented, including data of USA, France and Scotland registers. The main chains of pathogenesis, classification approaches, clinical features and diagnostics are described.

Key words: secondary pulmonary arterial hypertension, systemic disease of connective tissue, systemic sclerosis, von Willebrand factor.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:65-69

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sobstvennost@rambler.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) является одной из наиболее серьезных проблем современной медицины [1]. ЛГ – это патологическое состояние, наблюдающееся при различных заболеваниях, характеризующееся неуклонным повышением легочного сосудистого сопротивления (PVR). Последнее приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [2]. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт.ст. в покое и 30 мм рт.ст. при физической нагрузке [2-4]. ЛГ может быть как самостоятельной нозологической единицей – идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ), так и проявлением ряда заболеваний (болезни соединительной ткани, легких, легочных сосудов, пороков сердца) – вторичная легочная гипертензия [2]. В настоящее время все пациенты без лечения независимо от функционального класса ЛГ имеют неблагоприятный прогноз [5]. Наиболее общим проявлением поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) являются интерстициальные изменения в легких. Поражения легочных сосудов при СЗСТ представлены альвеолярной геморрагией и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

В данной статье мы коснемся вопросов вторичной ЛАГ при СЗСТ. Вторичная ЛАГ встречается при различных

СЗСТ, включая системную склеродермию (ССД), системную красную волчанку (СКВ), смешанное заболевание соединительной ткани, а также ревматоидный артрит (РА) и дерматомиозит/полимиозит.

Эпидемиология вторичной ЛАГ

Распространенность вторичной ЛАГ велика и зависит от частоты ведущих к ней заболеваний [6]. Так, среди СЗСТ ЛАГ чаще встречается при ССД [7]. Точная распространенность вторичной легочной гипертензии при ССД неизвестна [8]. Однако сообщается, что ЛАГ выявляется у 5-35% пациентов с ССД в зависимости от применяемых методов и критериев диагностики [9, 10]. В исследовании Wigley et al. [11] при анкетировании ревматологов распространенность ЛГ, измеренной при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ), составила 26,7%. По данным Nachulla E. et al. [12], частота ЛАГ при ССД (599 пациентов) составила 7,85%. По данным Humbert M. et al. [13], доля пациентов с ЛАГ (674 пациента с ССД) была равна 15,3%. В исследовании, проведенном Kumar U. et al. [14] в период 2004-2007 г.г., было показано, что из 100 пациентов с системным склерозом только у 32% была выявлена ЛАГ первой степени. При РА частота изолированной ЛГ в среднем была обнаружена у 21% пациентов [15]. При синдроме Шегрена наблюдается быстрое прогресси-

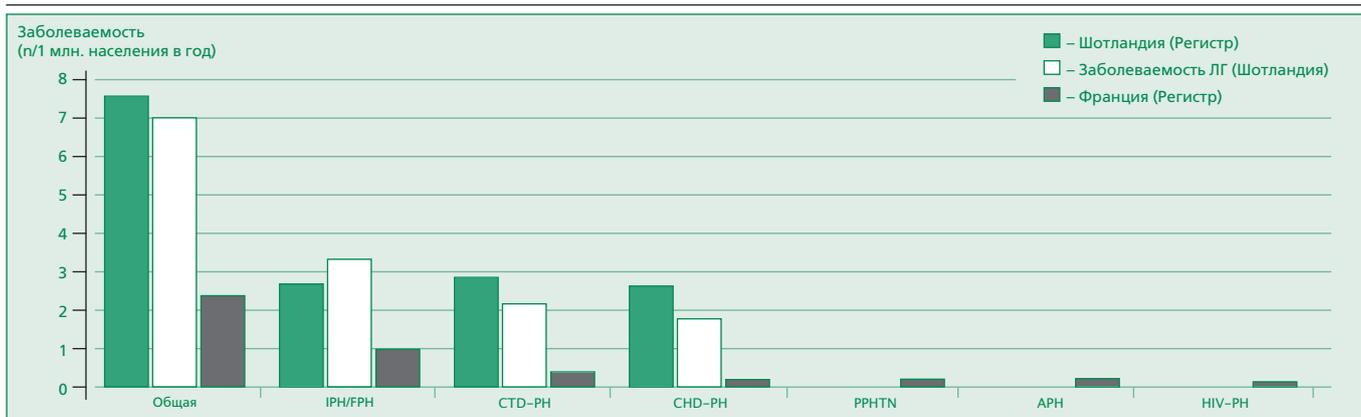


Рисунок 1. Ежегодное число наблюдений заболеваемости ЛГ в Шотландии и Франции [19]

IPH/FRN – идиопатическая/семейная ЛГ; CTD-PH – ЛГ при заболеваниях соединительной ткани; CHD-PH – ЛГ при врожденных и приобретенных пороках сердца; PPHTN – ЛГ при портальной гипертензии; APH – ЛГ, индуцированная лекарствами и токсинами; HIV-PH – ЛГ при ВИЧ инфекции

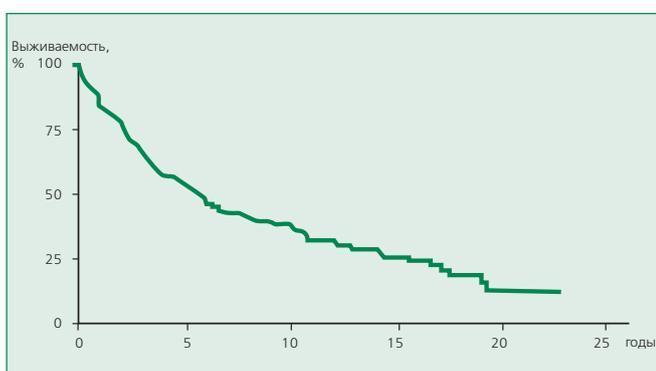


Рисунок 2. Выживаемость пациентов с ЛГ [21]

Выживаемость пациентов с ЛГ в течение 1 года, 3-х лет, 5-ти лет составила, соответственно, 84%, 67% и 58%

рование ЛГ, но ЛГ редко сопровождает данное патологическое состояние. У больных СКВ частота встречаемости ЛГ варьирует от 5 до 18 % [16,17].

До недавнего времени информация о распространенности и заболеваемости ЛГ основывалась на данных регистра ВОЗ, созданного в США до 1980 года. В связи с накоплением новых данных и более детальным изучением патогенеза и причин возникновения ЛГ стали создаваться проспективные регистры во Франции [18], Шотландии [19] и США, учитывающие частоту ЛАГ при СЗСТ [20]. Распространенность и ежегодная заболеваемость ЛГ, по данным регистра Франции, составила, соответственно, 15 и 2,4 наблюдений на 1 млн. взрослого населения. По данным национального регистра Шотландии, распространенность ЛГ составила 52 наблюдения на 1 млн. населения при уровне заболеваемости 7,6 случаев на 1 млн. населения в год (рис. 1).

Несмотря на появление современных препаратов для лечения ЛГ, смертность среди этих пациентов остается высокой. По данным регистра ВОЗ, выживаемость пациентов с ЛГ на начало 21 века сравнима с показателями 1980 года (рис. 2) [21].

Средняя продолжительность жизни пациентов с ЛГ от момента постановки диагноза составляет менее трех лет [5].

Патогенез ЛГ

Несмотря на одинаковые механизмы патогенеза, разные причины ЛГ имеют свои особенности развития [22]. В настоящее время достигнуты наибольшие успехи в изучении патогенеза ИЛГ. Патогенез вторичной ЛАГ при СЗСТ до сих пор окончательно не изучен. Было показано, что гистологические признаки ЛАГ при СЗСТ схожи с таковыми при ИЛГ. У пациентов с лимитированной формой ССД и CREST-синдромом (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии) концентрическое утолщение интимы служит доминирующим морфологическим признаком изменений легочных сосудов [23]. Длительное время данный признак расценивался как проявление фиброза, однако при дальнейшем патогистологическом исследовании были выявлены плексиформные структуры. Данная структура представляет собой ветвящиеся сосуды с тонкими стенками с одиночной эластической мембраной и пролиферирующими эндотелиальными клетками [24,25]. В настоящее время считают, что тромбоз *in situ* у больных ССД встречается чаще, чем тромбоз эмболия. Однако с учетом плексогенного поражения сосудов у больных ССД тромбоз эмболические осложнения не так уж редки [26]. У пациентов с ССД, и в особенности с СКВ и антифосфолипидным синдромом, существует тромбоз эмболическая угроза, что усугубляет течение заболевания [16,27].

В последнее время среди патогенетических механизмов, участвующих в развитии ЛГ при ССД, уделяется большое внимание следующим: васкулиту, ремоделированию сосудов за счет утолщения интимы и гипертрофии меди, обструкции и деструкции сосудистого русла вследствие прогрессирующего легочного фиброза, периваскулярному склерозу, тромботической

ангиопатии и тромбозу *in situ* [28]. У больных с ССД васкулит рассматривается как основной патогенетический фактор в развитии ЛГ. При ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, обнаружено накопление в стенке ветвей легочной артерии макрофагов и Т-лимфоцитов [23]. В исследовании, проведенном Quismого F.P. et al. [29], обнаружено отложение антинуклеарных антител (АТ) и ревматоидного фактора у пациентов с ЛГ при СКВ. У больных ССД антиядерные и антигистоновые АТ ассоциируются с поражением сосудов [30]. При лимитированной форме (поражение кожи ограничено областью лица и кистей/стоп) ССД в отличие от диффузной формы (генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища) антицентромерные АТ (АСА) и ЛАГ обнаруживаются чаще [28]. Это позволяет ассоциировать антицентромерные АТ и ЛАГ у пациентов с ССД [28]. Было показано, что у пациентов с ССД, СКВ и смешанным заболеванием соединительной ткани, имеющих ЛАГ, синдром Рейно встречается чаще, чем у больных без ЛАГ, что позволило выделить «легочный синдром Рейно» [31-34]. Гипоксическая вазоконстрикция, впервые описанная в 1946 году и известная под названием рефлекса Эйлера-Лилестранда, имеет сложный механизм реализации, включающий в себя изменения основных факторов вазоконстрикции [35].

С начала 1990-х годов теория о ведущей роли гипоксемии в развитии ЛГ при СЗСТ претерпела ряд изменений. Изменения легочных артерий выявляли у пациентов с нормоксемией и без поражения легочной ткани [36]. В основе всех ЛГ лежит повреждение эндотелия, однако остается много вопросов, касающихся дисфункции эндотелия с нарушением его антитромбогенных и вазорегулирующих свойств [37]. У больных ССД установлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, что связано со снижением активности NO-синтазы [38]. Оксид азота как маркер эндотелиальной дисфункции при ССД изучен не до конца, и работ по изучению этого показателя в зарубежной литературе немного [39]. Имеются данные о снижении продукции данного маркера в легких при ССД с ЛАГ [40]. Кроме оксида азота, эндотелиальные клетки продуцируют фактор фон Виллебранда (vFW), который является высокомолекулярным гликопротеидом и синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Одной из основных причин повышения уровня vFW в крови является повреждение и/или регенерация эндотелия, а также деструкция субэндотелия [41]. В 1981 году Kahaler M.B. et al. [42] впервые сообщили о повышении концентрации vFW у 17 больных ССД, уровень которого на 225 % превышал значение показателя у здоровых доноров. Повышение содержания vFW при ССД было подтверждено результатами последующих исследований [43]. Таким образом, сохраняется противоречивость данных о генезе и последовательности

морфофункциональных изменений сердца при СЗСТ и о возможностях прогнозирования исходов.

Классификация

Группы пациентов с ЛГ характеризуются своей неоднородностью. При создании удобной классификации для практического здравоохранения были использованы различные подходы [2].

1. Физиологический подход основан на законах Ома: $PAP - LAP = PVR \times CO$ или $PAP = PVR \times CO + LAP$

где PAP – среднее давление в ЛА, LAP – давление в левом предсердии, PVR – легочное сосудистое сопротивление, CO – сердечный выброс.

Закон Ома свидетельствует о том, что повышение PAP может быть результатом повышения PVR, CO и/или LAP.

Заболевания, сопровождающиеся повышением легочного сосудистого сопротивления (PVR): ЛГ при системных заболеваниях соединительной ткани. Заболевания, протекающие с повышением сердечного выброса: врожденные системные и легочные шунты, патология щитовидной железы (гипертиреоз), артериовенозная фистула и портопультмональная гипертензия. Причины повышения давления в левом предсердии (LAP): патология левого предсердия и левого желудочка или митральные пороки.

Данный классификационный подход не исключает возможность участия сразу нескольких механизмов в развитии ЛГ. Например, при портопультмональной ЛГ имеется два механизма реализации: повышение PVR и CO [44].

2. Классификационный подход, основанный на гистологических изменениях, не нашел широкого применения [19].

3. В настоящее время предпринимаются попытки создания классификации, основанной на генетике, однако накоплено недостаточно информации для создания этого классификационного подхода [20].

В 1973 году на конференции ВОЗ впервые представлена классификация ЛГ [45]. Впоследствии, на второй всемирной конференции в Женеве в 1998 году, была представлена Венская классификация, включающая 5 разделов, основанных на патофизиологических механизмах, клинических проявлениях и терапевтических подходах [2]. СЗСТ вошли в раздел Ассоциированная легочная артериальная гипертензия. В 2003 году данная классификация была доработана с минимальными изменениями, не касающимися места СЗСТ [2].

Клиника и диагностика

Распознавание ЛГ на начальной стадии чрезвычайно затруднено, так как одышка, утомляемость при нагрузке, слабость, цианоз у этих больных длительное время мо-

Таблица 1. Частота встречаемости симптомов при ЛГ

Симптомы	Начальные симптомы (%)	На момент постановки диагноза (%)
Одышка	60	98
Утомляемость	19	73
Загрудинные боли	7	47
Пресинкопальные состояния	5	41
Синкопы	8	36
Отеки нижних конечностей	3	37
Сердцебиение	5	33

Таблица 2. Частота встречаемости физикальных признаков у пациентов с ЛГ

Симптомы	%
Акцент 2-го тона над ЛА	93
Систолический шум в точке выслушивания трикуспидального клапана	40
4-й тон	38
Периферические отеки	32
3-й тон	23
Цианоз	20
Недостаточность клапана ЛА	13

гут быть проявлением только дыхательной недостаточности или основного заболевания [1, 4]. Fuster et al. [46] в исследовании, проведенном в период с 1955 по 1977 г.г., показали, что время от момента появления первых симптомов до постановки диагноза ЛГ не превышало 1,9 года. По данным регистра Национальных Институтов Здоровья, этот интервал составляет 1,3 года [47]. В 1951 году Dresdale et al. [48] опубликовали обзор, посвященный клиническим проявлениям у пациентов с идиопатической ЛГ. Были выделены следующие клинические проявления ЛГ по частоте встречаемости: одышка при физической нагрузке и слабость, загрудинные (стенокардитические) боли, возникающие при физической нагрузке, синкопальные состояния (при физической нагрузке), сердцебиение, положение ортопноэ и кровохарканье. Встречаемость клинических признаков по данным регистра Национальных Институтов Здоровья представлена в табл. 1 [47].

При аускультации сердца у пациентов с ЛГ чаще всего выявляется акцент и/или раздвоение 2-го тона на ЛА либо усиление его на вдохе. Однако появление данной аускультативной картины у пациентов с ЛГ происходит только при повышении давления в ЛА не менее чем в 2 раза (табл. 2) [48].

Таким образом, все эти симптомы не являются ранними и специфическими признаками ЛГ. Если у пациента имеются симптомы, описанные выше, это обычно свидетельствует о развитии выраженной гипертензии с недостаточностью правого желудочка.

Структурная перестройка сердца и изменения внутрисердечной гемодинамики при ЛГ сложны и многообразны. Важность своевременного обнаружения этих изменений несомненна. Использование ЭхоКГ позволяет определить эти характеристики в реальном времени, оценить выраженность легочной гипертензии, провести динамическое наблюдение при лечебных мероприятиях. Данный метод исследования является основным скрининговым методом в диагностике ЛГ [49]. Чувствительность и специфичность данной методики в оценке СДЛА составляет 0,79 до 1,0 и 0,6 до 0,98, соответственно [50]. Считается, что ЭхоКГ является скрининговым методом у пациентов с высоким риском развития ЛГ. У пациентов с ССД и лимитированной формой (CREST-синдром) проведение ЭхоКГ должно осуществляться не реже одного раза в год [51]. Для применения этого метода необходимо, прежде всего, наличие трикуспидальной регургитации, а она регистрируется не так уж часто [51]. Если у больных идиопатической ЛГ трикуспидальная регургитация определяется, в среднем, в 86 % наблюдений [52], то у больных прогрессирующим легочным фиброзом этот показатель составляет 44 % [53], у больных системной склеродермией – 39 % [6]. Более того, данный показатель оценивается не у всех больных ССД, поэтому ЛАГ часто не диагностируется [53]. У большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями легких определение величины СДЛА с помощью Допплер-ЭхоКГ невозможно вследствие отсутствия трикуспидальной регургитации [51-53]. В настоящее время наиболее точным методом определения давления в легочной артерии является метод катетеризации правого желудочка. Этот метод также позволяет провести пробы с короткодействующими вазодилататорами (ингаляционный оксид азота, антагонисты кальция, аналоги простаглицина) для определения дальнейшей тактики лечения. При выявлении ЛГ рекомендуется проведение компьютерной томографии для исключения тромбоэмболии легочной артерии и интерстициального поражения легких.

Заключение

Таким образом, у пациентов с СЗСТ, и особенно при ССД, развитие ЛГ является одним из нередких проявлений, определяющих прогноз. Патогенез ЛАГ при СЗСТ до конца не изучен. Патогистологические изменения в ветвях легочной артерии при вторичной ЛАГ на фоне СЗСТ схожи с картиной, наблюдаемой при ИЛГ. В настоящее время отсутствуют единые взгляды на классификацию ЛГ. Ранняя диагностика ЛГ должна основываться на скрининговых инструментальных методах обследования, поскольку клинические проявления появляются на поздних стадиях и не обладают достаточной специфичностью.

Литература

- McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):78S-92S.
- Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(24):2243-78.
- Hatano S., Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
- Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S-7.
- D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
- Murata I., Kihara H., Shinohara S., Ito K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J* 1992;56(10):983-91.
- Rayner C.F., Grubnic S. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):381-410.
- Battle R.W., Davitt M.A., Cooper S.M. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110(6):1515-9.
- Mukherjee D., St George D., Knight C. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(4):461-6.
- Mukherjee D., St George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1088-93.
- Wigley F.M., Lima J.A., Mayes M. et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of communitybased rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2125-32.
- Hachulla E., Gressin V., Guillemin L. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3792-800.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023-30.
- Kumar U., Ramteke R., Yadav R. et al. Prevalence and Predictors of Pulmonary Artery Hypertension in Systemic Sclerosis. *J Assoc Physicians India* 2008;56:413-7.
- Dawson J.K., Goodson N.G., Graham D.R., Lynch M.P. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1320-5.
- Asherson R.A., Cervera R. Pulmonary hypertension, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32(2):153-8.
- Shen J.Y., Chen S.L., Wu Y.X. et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999;18(4):147-51.
- Humbert M. The burden of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30(1):1-2.
- Pietra G.G., Capron F., Stewart S. et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):25S-32.
- Morrell N.W. Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation: a new paradigm for tissue remodeling? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(8):680-6.
- Jing Z.C., Xu X.Q., Han Z.Y. et al. Registry and survival in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132(2):373-9.
- Rubin L.J. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):4S-6S.
- Cool C.D., Kennedy D., Voelkel N.F., Tuder R.M. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997;28(4):434-42.
- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Ноллидж; 1999.
- Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патогенез и патологическая анатомия первичной легочной гипертензии. *Болезни сердца и сосудов* 2006;1(1):54-9.
- Edwards W.D., Edwards J.E. Clinical primary pulmonary hypertension: three pathologic types. *Circulation* 1977;56(5):884-9.
- Yousem S.A. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990;21(5):467-74.
- Fagan K.A., Badesch D.B. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45(3):225-34.
- Quismoro F.P. Jr, Sharma O., Koss M. et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984;13(4):349-59.
- Eddahibi S., Morrell N., d'Ortho M.P., Naeije R., Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002;20(6):1559-72.
- Li E.K., Tam L.S. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999;26(9):1923-9.
- Stupi A.M., Steen V.D., Owens G.R. et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29(4):515-24.
- Ueda N., Mimura K., Maeda H. et al. Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and review of literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984;404(4):335-40.
- Fahey P.J., Utell M.J., Condemi J.J., Green R., Hyde R.W. Raynaud's phenomenon of the lung. *Am J Med* 1984;76(2):263-9.
- Von Euler U., Lijestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat. *Acta Physiol Scand* 1946;12:301-20.
- Archer S., Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation* 2000;102(22):2781-91.
- Barnes P.J., Kharitonov S.A. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996;51(3):233-7.
- Belvisi M.G., Barnes P.J., Larkin S. et al. Nitric oxide synthase activity is elevated in inflammatory lung diseases. *Eur J Pharmacol* 1995;283(1-3):255-8.
- Thomas S.R., Kharitonov S.A., Scott S.F., Hodson M.E., Barnes P.J. Nasal and exhaled nitric oxide is reduced in adult patients with cystic fibrosis and does not correlate with cystic fibrosis genotype. *Chest* 2000;117(4):1085-9.
- Rolla G., Colagrande P., Scappaticci E. et al. Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationship with lung involvement and pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2000;27(7):1693-8.
- Насонов Е.Л., Баранов А.А., Саложин К.В. Лабораторная диагностика системных васкулитов. В Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., редакторы. *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. С. 173-245.
- Blann A.D., Hopkins J., Winkles J., Wainwright A.C. Plasma and serum Von Willebrand factor antigen concentration in connective tissue disorders. *Ann Clin Biochem* 1992;29 (Pt 1):67-71.
- Grassi W., Medico P.D., Izzo F., Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30(6):397-402.
- Krowka M.J., Swanson K.L., Frantz R.P. et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44(6):1502-10.
- Hatano S., Strasser T. Primary pulmonary hypertension: a report on a WHO meeting. Geneva: WHO; 1973.
- Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580-7.
- Dresdale D.T., Schultz M., Michtom R.J. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;11(6):686-705.
- Rich S., Danzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-223/
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, 2-е изд. М.: Практика; 2005.
- McGoon M., Gutterman D., Steen V. et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
- Mereles D., Grunig E. A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2006;5(3):30-3.
- Hinderliter A.L., Willis R. W. 4th, Barst R. J. et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997;95(6):1479-86.
- Arcasoy S. M., Christie J. D., Ferrary V. A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):735-40.

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Г.Г. Семенкова¹, Е.Е. Матвиенко^{2*}

¹ Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, 394000 Воронеж, Студенческая ул., 10

² Воронежская областная клиническая больница №2, 394000 Воронеж, К. Маркса ул., 35

Коррекция психовегетативных нарушений у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе

Г.Г. Семенкова¹, Е.Е. Матвиенко^{2*}

¹ Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, 394000 Воронеж, Студенческая ул., 10

² Воронежская областная клиническая больница №2, 394000 Воронеж, К. Маркса ул., 35

Цель. Оценить клиническую эффективность применения адаптола у пациенток с артериальной гипертонией (АГ) в постменопаузе.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациенток с АГ в постменопаузе. 30 больных в дополнение к основной антигипертензивной терапии эналаприлом и гидрохлортиазидом (комбинированный препарат Рениприл ГТ) получали адаптол в дозе 1000 мг/сут в течение 2 месяцев. Оценивали общее состояние, самочувствие, уровень тревоги, вегетативные расстройства, качество жизни (КЖ).

Результаты. Добавление адаптола к антигипертензивной терапии привело к улучшению самочувствия и КЖ, уменьшению уровня тревоги, проявлений вегетативной дисфункции.

Заключение. Отмечены преимущества терапии с добавлением адаптола у женщин с АГ в постменопаузе.

Ключевые слова: артериальная гипертония, постменопауза, качество жизни.

РФК 2009;2:70-74

Correction of psycho-autonomic disorders in women with arterial hypertension during postmenopausal period

G.G.Semenkova¹, E.E.Matvienko^{2*}

¹ Chair of Faculty Therapy, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394000 Russia

² Voronezh Regional Clinical Hospital № 2, K.Marks ul. 35, Voronezh, 394000 Russia

Aim. To assess an efficacy of adapтол in women with arterial hypertension (HT) during postmenopausal period.

Material and methods. Postmenopausal women (n=60) with HT were examined. Patients of the active group (n=30) received adapтол 500 mg BID during 2 months additionally to basic antihypertensive therapy with enalapril and hydrochlorothiazide (Renipril HT). Patients of control group (n=30) received only basic therapy. Clinical conditions, anxiety level, autonomic dysfunction, quality of life (QoL) were estimated.

Results. Addition of adapтол to the antihypertensive therapy improved one's well-being and QoL, reduced anxiety level and autonomic dysfunction.

Conclusions. Some advantages of therapy including adapтол were found in postmenopausal women with HT.

Key words: arterial hypertension, postmenopause, quality of life.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:70-74

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vob2@box.vsi.ru

Проблема артериальной гипертонии (АГ) у пожилых женщин приобретает все большую актуальность. Наступление менопаузы ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Частота АГ у женщин с возрастом стремительно растет, при этом эффективность антигипертензивной терапии уменьшается [1,2,3]. Психоземotionalные и нейровегетативные расстройства относятся к наиболее ранним и частым клиническим проявлениям климактерического синдрома. Их симптомами являются эмоциональная лабильность, повышенный уровень тревоги, депрессия, выраженные колебания психической активности и работоспособности, снижение либидо и порога чувствительности к стрессовым воздействиям [3, 4]. Тревожно-депрессивные расстройства отмечаются более чем у 80 % женщин в постменопаузе, чаще у пациенток с АГ, чем при нормальном уровне артериального давления (АД) [3, 5]. У всех женщин в постменопаузе регистри-

руются клинические проявления вегетативной дисфункции с повышением симпатического тонуса и угнетением вагусных влияний [3, 5, 6]. Наличие психопатологических и нейровегетативных расстройств значительно ухудшает качество жизни (КЖ) пациенток в постменопаузе, снижая их социальную активность, и требует особого подхода к лечению. Возрастает потребность в психотропных препаратах, позволяющих купировать тревогу, вегетативные реакции, не вызывая при этом значительной седации и нарушения привычной для пациента деятельности. Адаптол – дневной анксиолитик-адаптоген, обладающий вегетостабилизирующим, антиоксидантным, ноотропным и стресс-протективным действием [7,8]. В отличие от «больших» транквилизаторов, он не вызывает миорелаксацию и не нарушает координацию движений, не оказывает снотворного и противосудорожного действия, не снижает работоспособность, не вызывает привыкания и синдрома от-

мены. По литературным данным, препарат оказывался безопасным и эффективным при нейроциркуляторной дистонии, аритмиях, недостаточности кровообращения, кардиалгиях различного генеза [7, 8].

Цель исследования – изучить клиническую эффективность применения адаптола у пациенток с АГ в постменопаузе.

Материал и методы

В открытое одноцентровое рандомизированное исследование были включены 60 амбулаторных пациенток, находящихся в состоянии постменопаузы (естественной или хирургической) с эссенциальной АГ 2-3-й стадии. Средний возраст составил $60,3 \pm 1,5$ года; длительность заболевания – $9,8 \pm 0,3$ лет. Критериями исключения были симптоматическая и резистентная АГ, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, хроническая сердечная недостаточность 3-4 ФК, постоянная форма фибрилляции предсердий и экстрасистолия 4-5 классов по Лауну, тяжелые соматические заболевания, сахарный диабет, онкологические заболевания в анамнезе, прием психотропных средств менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, а также противопоказания к приему изучаемых препаратов (в т.ч. непереносимость ингибиторов АПФ в анамнезе).

Большая часть пациенток вела социально активный образ жизни: 60% женщин работали, из них более половины занимались руководящей работой (заведующие отделами и кафедрами, главные специалисты, председатели общественных организаций и пр.). Перед началом исследования в течение двухнедельного периода всем пациенткам была отменена ранее проводившаяся терапия, даны контролируемые рекомендации по модификации образа жизни, проведено обучение по программе «Школы по АГ».

Больные были разделены на две группы: основную и группу сравнения, по 30 человек в каждой. Группы были сопоставимы по возрасту ($60,2 \pm 2,1$ и $58,8 \pm 1,9$ лет), длительности АГ ($9,8 \pm 1,5$ и $9,0 \pm 1,5$ лет), индексу массы тела, окружности талии, частоте встречаемости других факторов риска и ассоциированных клинических состояний.

Все пациентки получали в качестве антигипертензивной терапии рениприл ГТ (фиксированную комбинацию эналаприла 10 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг; ОАО «Фармстандарт», Россия). Рениприл ГТ назначали начиная с ½ таблетки однократно в сутки с титрованием дозы до 2 таблеток (в 2 приема, утром и вечером); средняя суточная доза составила 1 таблетку. Пациентки основной группы дополнительно принимали адаптол (АО «Олайнфарм», Латвия) в суточной дозе 1000 мг (500 мг утром и 500 мг вечером). Длитель-

ность лечения составила 2 месяца.

Методами контроля эффективности терапии служили данные общеклинического обследования, лабораторные данные, показатели суточного мониторирования АД (СМАД). Психический статус и его динамика в процессе лечения оценивались клинически и с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HARDS) [9], теста функционального состояния «САН» (Самочувствие, Активность, Настроение) [10]. Вегетативные нарушения выявляли с помощью опросника А.М. Вейна [11]. Качество жизни оценивали по стандартизированному общему опроснику SF-36 [12, 13].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У трети пациенток (33,3%) основной группы и у 11 (36,7%) группы сравнения диагностировали стабильную стенокардию напряжения 1-2 ФК. У 3-х (10%) пациенток основной группы и у 4-х (13,3%) группы сравнения было выявлено нарушение толерантности к углеводам. Ранее перенесенные ОНМК или транзиторная ишемическая атака (ТИА) отмечались у 7 (23,3%) и 5 (16,7%), соответственно, наблюдаемых больных. У большинства пациенток диагностированы психопатологические нарушения. У 75% женщин отмечались проявления тревоги: беспокойство, страх, раздражительность, чувство неспособности справиться с текущей ситуацией, нарушение сна и т.п.; более чем у 70% – длительные стрессовые ситуации, конфликты в семье или на работе. Практически у всех женщин были выявлены сомато-вегетативные расстройства: потливость, головные боли, головокружение, сердцебиение, боли в сердце, ощущение затруднения дыхания, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, быстрая утомляемость и др.

Все пациентки закончили исследование, значимых побочных явлений не зарегистрировано. Отмечены 2 случая кашля, купированного заменой рениприла ГТ на лозартан в адекватной дозе. Больные основной группы, принимавшие адаптол, переносили его хорошо. У одной пациентки наблюдалась легкая проходящая тошнота, не послужившая основанием для отмены препарата. Прием адаптола не вызывал сонливости, вялости, заторможенности, не приводил к снижению концентрации внимания и работоспособности; а также не оказывал возбуждающего действия. Все работающие пациентки на фоне лечения адаптолом продолжали выполнять свои обычные профессио-

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей

Показатель	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=30)		
	Исходно	1 месяц	2 месяца	Исходно	1 месяц	2 месяца
САД, мм рт. ст.	152,8±0,9	136,3±0,9*	136,0±0,9	151,6±0,9	140,0±0,7*	137,2±0,8
ДАД, мм рт. ст.	90,5±0,8	83,8±0,7	82,6±0,8	90,8±0,8	85,0±0,8	83,5±0,7
ЧСС, уд/мин	75,7±1,1	72,0±0,9**	71,6±0,9**	75,0±1,0	73,8±0,9	73,5±0,9
Нарушения суточного ритма АД, %	63,5	46,3	44,3*	62,4	50,2	49,5*
Повышенная вариабельность АД, %	64,3	51,6	46,5*	65,4	57,5	54,3*
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,2	5,3±0,1	5,4±0,2	5,7±0,2	5,4±0,2	5,5±0,1
Холестерин, ммоль/л	5,9±0,1	5,7±0,1	5,8±0,2	6,0±0,1	5,8±0,2	5,7±0,2

* - p<0,05 (различие между группами) ** - p<0,05 (отличие от исходного показателя)

нальные обязанности. Динамика клинических показателей представлена в табл. 1.

Через 2 месяца от начала лечения в обеих группах отмечалось улучшение клинического состояния пациенток (достижение целевого АД наблюдалось у 92% больных), при этом показатели углеводного и липидного обмена существенно не изменялись.

На фоне приема адаптола к концу второго месяца лечения выявлено достоверное уменьшение ЧСС. Заслуживают внимания темпы снижения САД. В основной группе САД снижалось быстрее, уже к концу первого месяца терапии достигая уровня 136,3±0,9 мм рт. ст. У большинства обследованных пациенток отмечалось нарушение суточного ритма АД, преимущественно по типу non-dipper. На фоне лечения в обеих группах частота нарушений суточного профиля АД достоверно уменьшилась, в большей степени – в основной группе (с 63,5 до 44,3%), чем в группе сравнения (с 62,4 до 49,5%). Повышенная вариабельность хотя бы по одному из показателей АД до начала лечения отмечена у большинства пациенток (64,3 и 65,4%, соответственно). К концу наблюдения повышенная вариабельность АД сохранялась у 46,5% женщин в основной группе и 54,3% в группе сравнения. Таким образом, комбинация адаптола и рениприла ГТ позволила достичь большего снижения вариабельности АД.

За время исследования не отмечено существенной динамики массы тела пациенток обеих групп.

Через 2 месяца терапии с добавлением адаптола отмечено достоверное уменьшение тестируемых показателей психологического статуса: уровня тревоги и ве-

гетативных нарушений. Исходно у 75% женщин обеих групп было выявлено увеличение уровня клинически значимой тревоги: в 45% случаев – субклинически выраженная (8-10 баллов), в 30% - клинически выраженная тревога (11 баллов и выше), при норме – до 7 баллов (по шкале HARDY). На фоне терапии адаптолом отмечалось достоверное уменьшение тревоги: с 9,3±0,7 до 5,6±0,7 баллов к концу наблюдения. В группе сравнения уровень тревоги значимо не менялся (9,0±0,6 и 8,5±0,7 баллов).

Лечение адаптолом приводило к уменьшению клинических проявлений вегетативной дисфункции, таких как потливость, головная боль, гипервентиляционные симптомы, кардиалгии, сердцебиение, проявления феномена Рейно, нарушения сна, утомляемость. Суммарный балл по опроснику А.М. Вейна у больных основной группы за два месяца лечения снизился с 46,9±1,8 до 28,6±2,0. В группе сравнения он существенно не изменился (45,2±2,1 и 43,0±1,8 балла, соответственно).

Сравнительный анализ показателей теста «САН» приведен в табл. 2.

Таким образом, на фоне лечения с применением адаптола отмечалось достоверное улучшение общего самочувствия и настроения, повышение активности и работоспособности. Все пациентки основной группы субъективно оценили проводимое лечение как эффективное.

Исходно у всех женщин было выявлено снижение КЖ по шкалам как физического, так и психологического здоровья. Динамика показателей КЖ на фоне лечения отражена в табл. 3.

Таблица 2. Динамика теста «САН»

Шкала оценки	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	Исходно	2 месяца	Исходно	2 месяца
Самочувствие	39,8±2,7	48,5±2,8*	40,2±2,8	42,0±2,8
Активность	40,7±1,6	48,5±1,6*	39,5±1,5	42,5±1,6
Настроение	41,5±2,8	55,2±2,5*	41,2±2,8	43,5±2,7

* - p<0,05 (отличие от исходного показателя)

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни

Шкала оценки КЖ	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	Исходно	2 месяца	Исходно	2 месяца
Физическое функционирование (PF)	54,6 ± 4,1	70,7 ± 4,7*	57,2 ± 4,5	68,4 ± 4,5*
Роль физическое функционирование (RP)	46,6 ± 5,5	60,7 ± 5,6*	45,0 ± 4,9	57,6 ± 5,1*
Боль (BP)	44,3 ± 4,6	37,1 ± 4,5	38,2 ± 5,4	40,3 ± 5,4
Общее здоровье (GH)	37,9 ± 4,0	52,1 ± 4,2*	40,0 ± 4,2	48,2 ± 4,2
Жизнеспособность (VT)	42,1 ± 5,0	55,7 ± 4,6*	43,5 ± 4,5	48,7 ± 4,6
Социальное функционирование (SF)	62,5 ± 4,5	80,4 ± 4,6*	63,5 ± 4,5	70,0 ± 4,5
Роль эмоциональное функционирование (RE)	52,2 ± 5,6	85,6 ± 5,7*	52,5 ± 5,6	62,5 ± 5,8
Психологическое здоровье (MH)	43,4 ± 4,9	60,0 ± 5,0*	50,3 ± 4,7	55,0 ± 4,8
Динамика самочувствия (CH)	38,3 ± 3,8	42,9 ± 4,0	41,0 ± 4,1	43,6 ± 4,0

* - p < 0,05 (отличие от исходного показателя)

Терапия в обеих группах достоверно не ухудшала КЖ, повышая показатели физического и ролевого физического функционирования. В результате двух-месячного лечения с добавлением адаптола большинство показателей КЖ, предусмотренных опросником SF-36, претерпели статистически значимые изменения в положительную сторону. Особенно важно, что на фоне приема адаптола значительно улучшились показатели психологического здоровья (с 43,4 до 60,0 баллов), эмоционального ощущения жизни (с 52,2 до 85,6 баллов), жизнеспособности (с 42,1 до 55,7 баллов), и, как следствие, общего восприятия здоровья (с 37,9 до 52,1 балла) и социального функционирования (с 62,5 до 80,4 баллов).

При контрольном осмотре 20 пациенток основной группы (66,7%) через 30 дней после прекращения приема адаптола оценено общее самочувствие, проведено повторное анкетирование по шкале HARD5 и тесту «САН». Не было выявлено признаков синдрома отмены препарата (усиление тревожности, раздражительности, нарушения сна). Уровень тревоги не превышал нормальных значений (7 баллов), самочувствие оставалось удовлетворительным.

Обсуждение

Согласно литературным данным, одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе развития АГ у женщин в постменопаузе, является повышение симпатического тонуса. Недостаточность гормонов яичников после наступления менопаузы, процессы физиологического стресса, ожирение приводят к центральной активации симпатической нервной системы [1, 6]. Влияние последней определяет большую частоту психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений в постменопаузе [3, 5]. Более 80 % женщин с климактерическим симптомокомплексом страдают от тревожных расстройств и депрессии, а также связанных с ними нарушений сна, головных болей [5]. Снижение уровня эстрогенов, модулирующих интенсивность ответа на

стрессовые факторы, а также повышенная реактивность сосудов на норадреналин в постменопаузе вызывают чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс [1, 3],

Адаптол является нейротропным препаратом, по своему химическому строению и фармакологическим свойствам близким к естественным метаболитам. Активно проникая через гематоэнцефалический барьер, адаптол воздействует на различные структурно-функциональные элементы нейронов, преимущественно гипоталамуса и лимбической системы [7, 8]. Препарат оказывает вегетостабилизирующее действие за счет нормализации взаимоотношений адрено- и серотонинэргических влияний, а также имеет прямой антиоксидантный эффект, обуславливающий его мембраностабилизирующее, адаптогенное и транквилизирующее свойства. По данным литературы, препарат может быть использован как «нормализатор» функций организма у лиц, находящихся в ситуациях продолжительной нервно-психической и/или физической нагрузки, то есть в условиях постоянно действующего стресса [7, 8].

В нашей работе у подавляющего большинства женщин отмечались психоэмоциональные расстройства с увеличением тревоги, длительные стрессовые ситуации и соматовегетативные нарушения. Результаты проведенного исследования показали, что адаптол положительно влияет на общее самочувствие пациенток в постменопаузе с АГ, уменьшает уровень клинически значимой тревоги и проявления вегетативной дисфункции. Вероятно, именно снижение тревожности и выраженности вегетативных нарушений при добавлении к антигипертензивной терапии адаптола позволило достичь дополнительного улучшения суточного профиля и уменьшения вариабельности АД. Большой интерес и практическое значение представляет оценка динамики КЖ на фоне лечения. Известно, что пациентки в постменопаузе имеют более низкие показатели КЖ по сравнению с женщинами репродук-

тивного возраста. Наличие психопатологических расстройств значительно ухудшает КЖ, а антигипертензивный эффект терапии не всегда приводит к улучшению общего состояния [13]. В нашей работе антигипертензивная терапия в виде фиксированной комбинации ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика достоверно не ухудшала КЖ. Добавление к лечению адаптола приводило к улучшению большинства показателей КЖ, в том числе общего восприятия здоровья и социального функционирования. Таким образом, включение адаптола в комплексную терапию АГ у женщин в постменопаузе позволило повысить эффективность лечения данной категории больных на амбулаторном этапе.

Схема практического применения адаптола достаточно проста. По литературным данным, благодаря химической инертности препарата, отсутствию образования активных метаболитов, способности к кумуляции и клинически значимого взаимодействия с другими препаратами адаптол можно принимать независимо от приема пищи или сопутствующей фармакотерапии [7,8]. Наше исследование продемонстрировало хорошую переносимость адаптола, отсутствие значимых побочных явлений и синдрома отмены.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертонии у женщин. *Обзоры клинической кардиологии* 2006;(5):4-10.
2. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. *Кардиология* 1999;(5):72-80.
3. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертония у женщин с климактерическим синдромом. *Обзоры клинической кардиологии* 2005;(1):5-10.
4. Морозова Т.Е., Сюмакова С.А. Артериальная гипертония и постменопауза: возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. *Системные гипертензии* 2007;(2):15-8.
5. Шляхто Е.В., Белоусов Ю.Б., Кириченко А.А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. *Кардиология* 2003;(4):35-46.
6. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузальном периоде. *Consilium Medicum* 2007;9(11):21-6.

Заключение

Таким образом, лечение АГ у женщин в постменопаузе должно быть комплексным, с учетом индивидуальных психосоматических и вегето-сосудистых нарушений. Всем пациенткам в постменопаузе с АГ необходимо проведение скринингового обследования для диагностики психовегетативных расстройств и своевременной их коррекции с целью улучшения КЖ, клинического течения заболевания и прогноза.

У данной категории больных дополнительно к антигипертензивной терапии может быть рекомендован адаптол. Применение адаптола способно уменьшить состояние тревоги и проявления вегетативной дисфункции, а также улучшить самочувствие, КЖ и социальную активность. Помимо этого, он оказывает некоторое положительное влияние на показатели АД в течение суток.

На фоне приема адаптола не отмечается развития значимых нежелательных эффектов и синдрома отмены. Это позволяет широко использовать препарат в амбулаторной практике, в том числе при необходимости проведения лечения без отрыва от профессиональной деятельности.

7. Бурчинский С.Г. Новые аспекты фармакотерапии психосоматической патологии. *Ліки* 2004;(5-6):28-32.
8. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. *Вісник фармакології та фармації* 2003;(10):11-7.
9. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
10. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии* 1973;(6):14-7.
11. Вейн А.М., редактор. Вегетативные расстройства. М.:МИА; 1998.
12. Bowling A., Bond M., Jenkinson C., Lamping D.L. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and the Oxford Healthy Life Survey. *J Public Health Med* 1999;21(3):255-70.
13. Гурылева М.Э., Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии. *РМЖ* 2006;14(10):761-3.

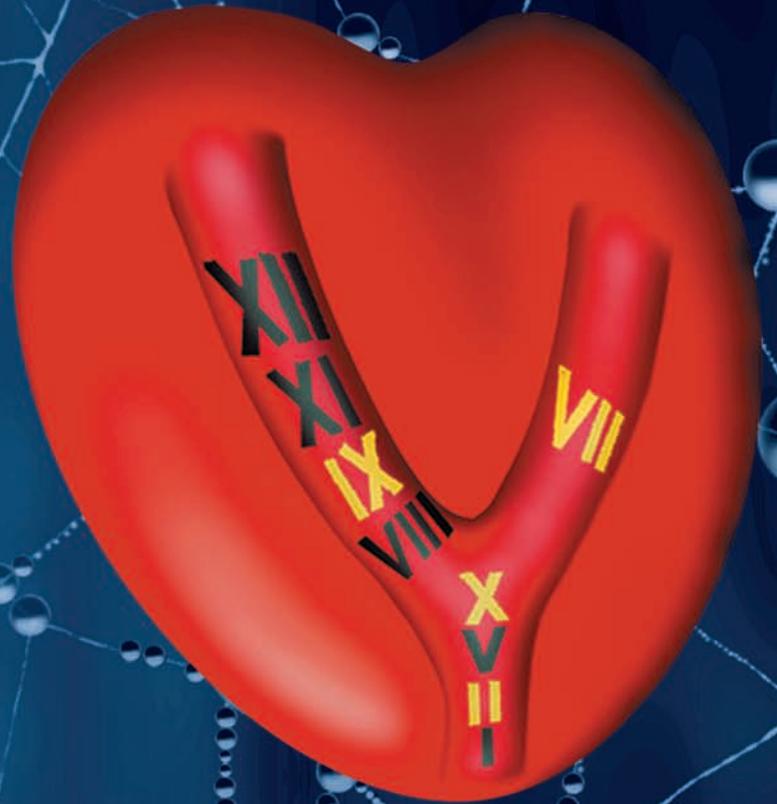
Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Показания к применению

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии





КРЕСТОР®
розувастатин

РАЗГЛЯДИ ЧЕЛОВЕКА ЗА ЦИФРАМИ

Настрой холестерин!

Артериальная гипертония
Дислипидемия

Метаболический синдром

Сахарный диабет II типа
Дислипидемия

Ишемическая болезнь сердца
Дислипидемия



на правах рекламы

- Достижение целевого уровня холестерина ЛПНП у 8 из 10 пациентов при использовании стартовой дозы 10 мг¹
- Сбалансированное действие на весь липидный спектр²
- Широкая программа клинических исследований GALAXY, включающая более 60 000 пациентов³
- КРЕСТОР хорошо переносится, как и другие статины⁴

Имеются противопоказания и побочные эффекты. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению.

КРЕСТОР — товарная марка AstraZeneca group. Лицензировано Shionogi&Co Ltd, Osaka, Japan.

1. Schuster H et al. Exp Opin Pharmacother 2004;5:1187-1200. 2. Schuster H et al. Am Heart J 2004;147:705-12;
3. www.crestor.info; www.rosuvastatininformation.com. 4. Sheperd J Cardiology 2007;107:433-443.

Регистрационное удостоверение: П N10156447/01 от 13.05.04
Сте8078. Дата утверждения: 05.2008

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЛИПИДОЛОГИИ

С.А.Шальнова*

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

Наблюдательные исследования в липидологии

С.А.Шальнова*

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

Обсуждается проблема оценки эффективности и безопасности лекарственных средств. Рассматриваются особенности клинических и наблюдательных исследований. В качестве примера приводятся данные исследований по эффективности и безопасности статинов.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, наблюдательные исследования, статины, розувастатин.

РФК 2009;2:75-78

Observational trails in lipidology

S.A.Shalnova*

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

Approaches to the evaluation of drug efficacy and safety are discussed. The specifics of clinical and observational trails are presented. The trail data on statins efficacy and safety are held up as a model.

Key words: randomized clinical trails, observational trails, statins, rosuvastatin.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:75-78

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

Золотым стандартом оценки эффективности и безопасности лекарственных средств являются рандомизированные клинические испытания (clinical trails), которые представляют собой хорошо спланированные проспективные исследования различного дизайна. Объем выборки клинических испытаний позволяет достоверно оценить эффект воздействия лекарственного средства или метода вмешательства. Преимуществом этих исследований является высокая надежность полученных результатов. Если суммировать преимущества подобных исследований, то можно выделить следующие свойства:

- в этих исследованиях выявляются причинные взаимосвязи;
- они максимально объективны;
- обладают высокой внутренней обоснованностью (internal validity), в русском варианте – «достоверностью» [1].

Клинические исследования: преимущества и недостатки

Достоверность исследования определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении выборки больных, включенных в данное исследование, и не обязательно распространяется на других больных. Это свойство, в свою очередь, приводит к ограничению данного вида исследований из-за определенной «рафинированности» пациентов, которые могут весьма существенно отличаться от па-

циентов реальной практики (например, могут не включаться тяжелые или легкие больные, пожилые, женщины или мужчины). Иными словами, имеет место некая селективность больных. Вместе с тем, использование в исследовании метода рандомизации – это практически единственный способ избежать систематических ошибок, которые могут исказить результаты. Существуют, по крайней мере, три вида систематических ошибок:

- ошибки отбора (selection bias);
- ошибки измерения (measurement bias);
- ошибки из-за сопутствующих факторов (confounding bias) (табл. 1).

Кроме того, ни одно исследование не застраховано от случайных ошибок. Участие в исследовании нескольких центров позволяет нивелировать влияние

Таблица 1. Характеристика систематических ошибок в клиническом исследовании

Ошибка отбора	Возникает, когда сравниваемые группы пациентов различаются не только по изучаемому признаку, но и по другим измеряемым признакам, влияющим на результат
Ошибка измерения	Возникает, когда в сравниваемых группах пациентов используются разные методы измерения/исследования
Ошибка из-за сопутствующих факторов	Возникает, когда один фактор связан с другим и влияние одного искажает влияние другого либо случайно, либо из-за реально существующей взаимосвязи

данного вида ошибок. Поэтому большинство современных исследований являются многоцентровыми, сравнительно большими по объему и достаточно длительными по срокам наблюдения. Это позволяет оценить влияние лекарственного средства на так называемые «твердые конечные точки»: смертность, или новые случаи заболевания, или сочетания этих показателей. В качестве примера можно привести исследование HPS (Heart Protection Study), включавшее более 20 500 пациентов с ССЗ или диабетом в возрасте 40-80 лет. В нем в течение 5 лет изучалось влияние симвастатина на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, а также нефатальные случаи инфаркта миокарда и инсульта [2]. Также примером может служить исследовательская программа GALAXY, которая была предпринята с целью подтвердить эффективное влияние статинов на липидный профиль и их благоприятное влияние на маркеры воспаления. Последнее должно замедлять и предупреждать прогрессирование атеросклероза и таким образом уменьшать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Эта программа включает на сегодняшний день уже более 63 000 пациентов.

Наиболее интересны, на наш взгляд, исследования ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) [3] и METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) [4]. В данных исследованиях показано влияние розувастатина на регресс коронарного атеросклероза. В прошлом году закончилось исследование JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), результаты которого весьма многообещающие и еще ждут своего обсуждения и применения [5, 6].

Среди недостатков рандомизированных клинических исследований следует указать, во-первых, низкую внешнюю обоснованность (external validity, or generalizability; в русском варианте – «обобщаемость»), т.е. результаты весьма сложно экстраполировать на всю популяцию, о чем мы уже упоминали. Обобщаемость определяется тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам больных, то есть может ли результат исследования применяться к конкретным больным, которые пришли к ним на прием? Второй недостаток рандомизированных клинических испытаний – высокие экономические затраты, нередко составляющие сотни тысяч долларов. Однако альтернативы этим исследованиям до настоящего времени нет.

Наблюдательные исследования

С другой стороны, в последние годы стали активно публиковаться результаты анализа данных реальной клинической практики. В отечественной литературе часто используется перевод-калька с английского языка

– «обсервационные исследования». На наш взгляд, предпочтительнее называть их «наблюдательные исследования» (observational study).

Среди преимуществ наблюдательных исследований можно отметить их относительно невысокую стоимость, поскольку оценка эффективности используемого метода лечения в условиях повседневной клинической практики позволяет сильно удешевить получение результата. Обычно используется большой объем выборки, которую можно наблюдать длительное время. Кроме того, эти исследования обладают высокой обобщаемостью или внешней обоснованностью. Однако отсутствие рандомизации приводит к росту субъективности выводов. Следует иметь в виду, что в таких исследованиях трудно выявить причинные взаимосвязи.

Данные по безопасности в рандомизированных клинических испытаниях собираются и анализируются весьма скрупулезно. Однако наличие ошибок отбора, ограниченный объем выборки и недостаточная продолжительность исследования не позволяют отразить полный профиль безопасности лекарственного средства при его использовании в клинической практике. Именно поэтому сообщения из реальной клинической практики, касающиеся редких нежелательных событий, будут весьма полезны, несмотря на ряд ограничений таких наблюдательных исследований. Более того, такие исследования зачастую служат единственным методом изучения редких нежелательных явлений, являясь, по сути, продолжением клинических испытаний.

Фармакоэпидемиология изучает использование лекарств и их эффектов в популяции. Эти исследования обеспечивают более полную количественную оценку событий, связанных с приемом препарата, и могут более эффективно проверить научную гипотезу. В частности, фармакоэпидемиологические исследования необходимы при применении статинов, так как серьезные нежелательные события регистрируются довольно редко.

Данные когортных исследований являются ключевыми для фармакоэпидемиологии, поскольку использование регулярно обновляемых данных, например баз данных страховых компаний, делает возможным наблюдать за популяцией риска развития специфических нежелательных явлений в течение времени [7,8]. Кроме того, фармакоэпидемиологические исследования отличаются высокой внешней обоснованностью или обобщаемостью. Так, в исследование включают, как правило, практически всех пациентов, которые наблюдаются у данного врача. Таким образом, контингент больных, безусловно, менее однороден, но более приложим к практике.

Такие исследования построены чаще всего по принципу ретроспективного, или исторического, когортного исследования, когда в настоящем времени исследо-

ватель ставит перед собой вопрос, ответ на который начинается в прошлом. Поскольку часто используются данные, собиравшиеся для ответа на какой-либо другой вопрос, задачи и методика исследования определяются уже после того как они получены, в связи с чем ресурсы затрачиваются только на анализ данных. Этот процесс называют вторичным анализом данных (secondary data analysis), так как ответ на вопрос исследования не являлся первичной целью сбора информации. Как и все когортные исследования, они обладают определенными преимуществами и недостатками, характерными для таких исследований (табл. 2).

Таблица 2. Преимущества и недостатки ретроспективных исследований

Преимущества	Недостатки
Большое число пациентов позволяет избежать случайности при ответе на вопрос исследования	Данные собираются нестандартизованно
Данные более приближены к обычной клинической практике, чем данные рандомизированных клинических исследований, обобщаемость выше	Могут отсутствовать важные для исследования характеристики
Существенно более низкая стоимость	Отсутствие группы сравнения
Меньшие временные затраты	Больше возможностей для систематических ошибок

В нашей стране, к сожалению, нет опыта подобных исследований. Максимум, что представлено в отечественной литературе последних лет, это одномоментные наблюдательные¹ исследования, которые позволили оценить частоту использования тех или иных препаратов, эффективность терапии, приверженность лечению на момент проведения исследования [9-12]. Но все же это большой шаг вперед².

Следует заметить «в скобках», что узнать, как лечат у нас в соседнем регионе, практически невозможно. И только опосредованно, анализируя данные эпидемиологических исследований и цифры официальной статистики, можно оценить, к чему приводит наше собственное лечение.

Опыт применения статинов

Вместе с тем хотелось бы обратить внимание на опубликованные недавно результаты исследований по изучению использования статинов в клинической практике, которые являются замечательным примером таких наблюдательных исследований. Эти исследования знакомят нас с реальной клинической практикой зару-

бежных коллег, и мы можем удовлетворить свое любопытство и заглянуть внутрь их «врачебного участка».

Программа фармакоэпидемиологии розувастатина в настоящее время включает пять больших исследований, проводимых в США, Канаде, Нидерландах и Великобритании и охватывает более 360 000 пациентов, в том числе более 50 000 принимающих розувастатин [8, 13-17]. В этих исследованиях присутствуют большая выборка, длительный период наблюдения и возможность сравнительного анализа данных. Информация поступает из крупных клинических баз данных и отражает использование статинов в повседневной клинической практике. Как правило, исследования выполнены независимыми исследователями.

Результаты одного исследования, в котором средняя продолжительность терапии составила 11 месяцев, свидетельствуют о том, что пациенты, принимавшие розувастатин (средняя доза 11 мг), имели значительно меньшее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, принимавшими симвастатин (средняя доза 22 мг) [ОШ=0,71; 95 % ДИ - 0,54-0,94] и правастатин (средняя доза 34 мг) [ОШ=0,60; 95 % ДИ - 0,45-0,80]. Кроме того, среди принимавших розувастатин наблюдалась благоприятная тенденция меньшего количества сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, принимавшими аторвастатин (средняя доза 17 мг) [ОШ=0,83; 95 % ДИ - 0,63-1,10] [15].

В другом исследовании выявлено, что в отношении частоты возникновения сердечно-сосудистых событий при средней продолжительности терапии, равной 100 дням, пациенты, принимавшие розувастатин, не отличались от пациентов, принимавших другие статины. Тем не менее, при терапии статинами продолжительностью не менее девяти месяцев частота возникновения данных событий у пациентов из группы розувастатина была на 20% ниже (ОШ - 0,80; 95 % ДИ - 0,64-1,00) [16].

В табл. 3 представлены результаты четырех фармакоэпидемиологических исследований по изучению влияния статинов на смертность от всех причин. Более низкая смертность от всех причин наблюдается у пациентов, которые принимали розувастатин, по сравнению с теми, кто принимал другие статины, по крайней мере, в 3-х из 4-х исследований, где различия статистически значимы. Следует иметь в виду, что в США изучалась только госпитальная летальность.

Суммируя результаты этих фармакоэпидемиологических исследований безопасности статинов, следует отметить, что абсолютное число развившихся нежелательных явлений, таких как рабдомиолиз, миопатия и поражение печени, было небольшим среди всех групп пациентов независимо от принимаемого статина. В то же время надо помнить, что эти исследования не

1 одномоментное исследование – (cross-sectional study, survey) – описательное исследование, проводимое в определенный момент времени с целью оценки распространенности заболевания или исхода, изучения течения заболевания и пр.

2 названы далеко не все достойные упоминания исследования.

Таблица 3. Результаты анализа смертности в программе Фармакоэпидемиология безопасности розувастатина

Страны/Исследования	Смертность (случаи/общее число)		Относительный риск(95% ДИ)*
	Розувастатин	Другие статины	
США [16]	8/11249	44/37282	0,51 (0,24-1,10)**
Нидерланды [15]	52/9731	409/35633	0,54 (0,41-0,72)
Великобритания [13]	173/10289	3059/117102	0,55 (0,44-0,68)
Канада [14]	87/10384	198/14854	0,42 (0,32-0,57)

*Относительный риск рассчитан по принципу отношения числа случаев к числу человеко-лет наблюдения **Исследование США оценивало только внутриспитальную смертность

имели целью выявить причинно-следственные взаимосвязи.

Не было получено доказательств статистически значимых различий между розувастатином и другими статинами по частоте госпитализаций, связанных с миопатией, рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью или острым поражением печени [13-16].

Следует отметить также, что эти исследования не были специально спланированы для изучения эффекта розувастатина на смертность или развитие других сердечно-сосудистых осложнений. Они, естественно, имеют ограничения, типичные для всех наблюдательных исследований. При этом коррекция на вмешивающиеся факторы использовалась только при анализе результатов исследований, проведенных в Нидерландах и США [15, 16].

Короткие периоды лечения всеми статинами существенно ограничили статистическую мощность по-

лученных данных. Период наблюдения был относительно коротким, тогда как показано, что влияние статинов на конечные точки начинает проявляться, по крайней мере, через год после начала терапии [18].

Заклучение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что фармакоэпидемиология статинов явилась, в некотором смысле, пионерским направлением в плане развития наблюдательных исследований. Данные рандомизированных клинических исследований и наблюдательные исследования подтверждают, что розувастатин имеет наилучший на сегодняшний день профиль безопасности [15-17, 19, 20]. Надо сказать, рандомизированные клинические когортные исследования и наблюдательные когортные исследования в определенной мере дополняют друг друга и их можно считать двумя сторонами одной медали.

Литература

1. Флетчер Ф., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
2. HPS Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
3. Nissen S.E., Nicholls S., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-65.
4. Crouse J.R. 3rd, Grobbee D.E., O'Leary D.H. et al. Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin in subclinical atherosclerosis - the rationale and methodology of the METEOR study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(3):231-8.
5. Ridker P.M., JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108(19):2292-7.
6. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
7. Strom B.L. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: a counterpoint. *JAMA* 2004;292(21):2643-6.
8. Johansson S., Ming E.E., Wallander M.A. et al. Rosuvastatin safety: a comprehensive, international pharmacoepidemiology programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(7):454-61.
9. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2001;(11):31-5
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога. *Кардиоваск тер профилактика* 2006;(1):73-80.
11. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004;(1):48-54.
12. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск тер профилактика* 2006;(6):58-63.
13. García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(10):943-52.
14. García-Rodríguez LA, González-Pérez A, Stang MR et al. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 25 000 statin users in the Saskatchewan Health Databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(10):953-961.
15. Goettsch WG, Heintjes EM, Kastelein JJ et al. Results from a rosuvastatin historical cohort study in more than 45,000 Dutch statin users, a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(7):435-43.
16. McAfee AT, Ming EE, Seeger JD et al. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48,000 initiators of statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(7):444-53.
17. Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V et al. Safety profile of rosuvastatin: results of a prescription-event monitoring study of 11,680 patients. *Drug Saf* 2007;30(2):157-70.
18. Baigent C et al for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-78.
19. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):61C-68C.
20. Shepherd J, Vidt DG, Miller E et al. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;107:433-43.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ И НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА РАМИПРИЛА

Д.А. Напалков*, Е.Н. Головенко

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

Кардиопротективные и нефропротективные свойства ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла

Д.А. Напалков*, Е.Н. Головенко

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

В настоящее время сохраняется большой интерес к группе ингибиторов АПФ, обладающих кардио- и нефропротективным эффектами. В статье на примере ряда исследований показана эффективность рамиприла при профилактике ишемической болезни сердца, а также его позитивное влияние на состояние миокарда у подростков. Отмечена также способность рамиприла тормозить прогрессирование заболевания почек как диабетической, так и недиабетической природы.

Ключевые слова: рамиприл, ингибитор АПФ, артериальная гипертензия, альбуминурия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий.

РФК 2009;2:79-82

Cardioprotective and nephroprotective effects of angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril

D.A. Napalkov*, E.N. Golovenko

Moscow Medical Academy named after I.M.Sechenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

There is grate interest to ACE inhibitors which have cardioprotective and neproprotective effects. Ramipril efficacy in ischemic heart disease prevention as well as ramipril positive effect on myocardium in adolescents is presented on the base of some trails. Ramipril ability to delay of diabetic and non-diabetic nephropathy progression is also discussed.

Keywords: ramipril, ACE inhibitor, arterial hypertension, albuminuria, left ventricle hypertrophy, atrial fibrillation.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:79-82

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во многих странах мира и занимают одно из центральных мест при определении показателей общей смертности. Артериальная гипертония (АГ) считается одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Неблагоприятно влияют на прогноз больных АГ поражение органов-мишеней, в том числе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ухудшение функционального состояния почек (повышение содержания креатинина в плазме крови, низкие значения гломерулярной фильтрации, появление микроальбуминурии).

Эпидемиологические и экспериментальные данные продемонстрировали, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений. В этой связи уменьшение активности РААС и устранение негативных эффектов ангиотензина II до сих пор являются важнейшими задачами терапии АГ и других ССЗ. Традиционно к препаратам, воздействующим на РААС, относят ингибиторы АПФ (иАПФ). Одним из представителей этого класса препаратов является рамиприл, продемонстрировавший во многих клинических исследованиях кардио- и неф-

ропротективное действие. Если антигипертензивный эффект рамиприла как представителя иАПФ не вызывает сомнений, то другие его эффекты могут представлять особый интерес для практикующих врачей.

Кардиопротективный эффект рамиприла

У пациентов с АГ развитие ГЛЖ сопровождается нарушениями его диастолической, а со временем и систолической функции с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Практически для всех иАПФ доказано позитивное влияние рамиприла на ГЛЖ у взрослых пациентов. Вызывают интерес последние данные об эффективности рамиприла при АГ у подростков [1]. В исследовании T. Seeman et al. рамиприл в течение полугода назначался 21 подростку (средний возраст 15 лет) с почечной (76%) и эссенциальной (24%) АГ. Терапия рамиприлом приводила к достоверному уменьшению массы миокарда ЛЖ и регрессии имеющейся ГЛЖ у 75% пациентов [1].

В мета-анализе трех исследований [2-4], в которые было включено более 9000 пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, было показано, что применение иАПФ снижало риск развития ИМ на 23%. Этот эффект не зависел от степени снижения АД, этиологии заболевания сердца, наличия сахарного диабета (СД)

и сопутствующей терапии другими лекарственными препаратами. Можно предположить, что иАПФ могут назначаться в качестве первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС).

Эта гипотеза нашла подтверждение в проспективном рандомизированном клиническом исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). В исследование вошли 10 576 пациентов старше 55 лет, имеющих в анамнезе ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), атеросклероз периферических артерий или СД в сочетании с одним или более факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, повышенный уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, курение, микроальбуминурия) [5]. Все пациенты в течение 7-10 дней получали рамиприл, 2,5 мг/сут, затем плацебо в течение 10-14 дней. 1 035 пациентов были исключены из исследования на этом этапе по причине низкой приверженности лечению или развития побочных эффектов (повышение уровня калия или креатинина в сыворотке). Оставшиеся 9 541 пациент были рандомизированы на три группы, в которых получали рамиприл в дозе 10 мг/сутки или плацебо, а 244 человека продолжили принимать рамиприл в суточной дозе 2,5 мг.

За время наблюдения в группе пациентов, получавших рамиприл, конечные точки (ИМ, ОНМК или сердечно-сосудистая смерть) были отмечены у 651 человек (14%), а в группе плацебо – у 826 (17,8%; $p < 0,001$). Аналогичные данные были получены при анализе конечных точек по отдельности. В группе рамиприла было проведено значительно меньше интервенционных процедур (742 против 852 в группе плацебо; $p = 0,002$), при этом частота госпитализаций по поводу ХСН также оказалась ниже (141 против 160 в группе плацебо; $p = 0,25$). Помимо этого, среди пациентов, получавших рамиприл, значительно реже возникала внезапная остановка сердца (37 против 59, относительный риск 0,62, $p = 0,02$) и ХСН (417 против 535, относительный риск 0,77, $p < 0,001$) [6].

Таким образом, по результатам этого исследования также можно предположить наличие у рамиприла антиишемического действия (наряду с другими позитивными эффектами). Это заложило основу для дальнейшего изучения применения иАПФ с целью первичной и вторичной профилактики ИБС.

После публикации данных исследования HOPE значительно возросла частота назначения различных ингибиторов АПФ пациентам, перенесшим ИМ, поскольку эффект рамиприла расценивался как класс-специфический. В связи с этим было проведено ретроспективное исследование по оценке влияния иАПФ на смертность в течение первого года после перенесенного ИМ у пожилых пациентов.

В исследование L. Pilots et al. были включены 7 512

пациентов в возрасте 65 лет и старше, которым назначались иАПФ в течение 30 дней после перенесенного ИМ и которые принимали эти препараты не менее 1 года. Наиболее часто назначались эналаприл (34%) и лизиноприл (29%), несколько реже – фозиноприл (12%), рамиприл (12%); в 6% случаев был назначен каптоприл, в 4% – квинаприл, в 3% – периндоприл. При сравнении оказалось, что сердечно-сосудистая смертность в течение первого года после ИМ была наименьшей у пациентов, получавших терапию рамиприлом [7].

Сходным по содержанию оказалось исследование AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy), в котором изучалось влияние рамиприла на выживаемость у больных, перенесших ИМ. С 3-го по 10-й день после перенесенного ИМ пациенты рандомизировались в две группы лечения: рамиприлом (1 004 пациента) и плацебо (992 пациента). В исследование не включались пациенты с тяжелой ХСН (IV ФК по NYHA) и нестабильной гемодинамикой. Период наблюдения составил 6-15 месяцев. Уровень смертности в группе рамиприла был значительно ниже, чем в группе плацебо (170 пациентов, 17%; 222 пациентов, 23%, соответственно). Также достоверно реже в группе рамиприла развивалась тяжелая ХСН (143 человека, 14%; в группе плацебо – 178 человек, 18%). Частота нежелательных явлений в обеих группах была практически одинаковой: синкопальные состояния – 2,4% в группе рамиприла, 1,7% в группе плацебо, артериальная гипотензия – 4,2% и 2,3%, соответственно, почечная недостаточность – 1,5% и 1,2%, соответственно [8].

В дополнительном исследовании AIREX (AIRE: Extension) при наблюдении в течение 3-х лет было показано сохранение эффектов рамиприла. По сравнению с плацебо сердечно-сосудистая смертность у данной группы пациентов, принимавших рамиприл, оставалась ниже [9].

Интересно, что большую клиническую значимость имело время назначения рамиприла по отношению к коронарному событию. Так, в исследовании HEART (The Healing and Early Afterload Reducing Therapy) было показано, что раннее начало терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут (с первых суток перенесенного ИМ) замедляет ремоделирование ЛЖ и способствует более выраженному улучшению его систолической функции в дальнейшем, чем при отсроченном назначении препарата [10]. Также было показано, что назначение препарата в меньших дозах не влияло на частоту артериальной гипотензии, однако снижало эффективность лечения в отношении конечных точек исследования.

Совсем недавно в исследовании F. Beluzzi et al. был показан еще один кардиопротективный эффект рамиприла, являющийся, по своей сути, антиаритмическим. В исследование включались пациенты с впервые

в жизни возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП), не имеющие АГ и заболеваний сердца. После медикаментозной кардиоверсии пациенты были распределены на 2 группы: 31 человек получал рамиприл в дозе 5 мг/сутки и 31 человек – плацебо. В течение ближайших 3 лет пароксизм ФП рецидивировал у 10 пациентов в группе плацебо и только у 3 – в группе рамиприла ($p < 0,03$). Авторы полагают, что антиаритмическое действие рамиприла реализуется за счет нескольких механизмов: уменьшения размеров предсердия, снижения симпатического тонуса и активности локальных ренин-ангиотензиновых систем, восстановления электролитного баланса. Рамиприл оказывал свой антиаритмический эффект у пациентов с нормальным (130-139 мм рт.ст.) уровнем систолического АД [11]. Полученные данные могут в перспективе расширить показания к применению данного препарата в кардиологической практике.

Нефропротективный эффект рамиприла

При большинстве хронических заболеваний почек, протекающих с протеинурией, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) неуклонно снижается. При этом важную роль в прогрессировании патологии почек играет АГ. В настоящее время доказано, что нормализация систолического АД снижает темпы развития почечной недостаточности у пациентов, страдающих СД [12, 13]. Однако при одинаковом по силе антигипертензивном эффекте оказалось, что иАПФ обладают одним из наиболее мощных нефропротективных эффектов по сравнению с другими препаратами [14-16]. В большинстве исследований, посвященных этой проблеме, нефропротективное действие ингибиторов АПФ клинически сопровождалось уменьшением степени альбуминурии [17, 18]. Это связано с влиянием ингибиторов АПФ на барьерную функцию клубочков по отношению к крупным молекулам. Вероятно, этот эффект иАПФ является одним из механизмов реализации их нефропротективного действия, поскольку некоторые белки обладают токсичными свойствами при попадании в почечный интерстиций.

В исследовании ATLANTIS (ACE-Inhibitor trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-dependent Subjects) было продемонстрировано, что рамиприл в значительной степени снижал микроальбуминурию и препятствовал ее прогрессии у больных СД 1-го типа. При этом не было выявлено значимых различий при терапии рамиприлом в дозе 1,25 и 5 мг/сутки [19]. Однако в исследовании DIABHYCAR, включавшем пациентов с СД 2-го типа, рамиприл в суточной дозе 1,25 мг/сутки не оказывал существенного влияния как на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, так и на прогрессирование почечной патологии [20]. Таким об-

разом, у пациентов, страдающих СД, рамиприл в стандартной терапевтической дозе оказывает выраженный нефропротективный эффект. Однако оставалось неясным, можно ли распространять полученные данные на пациентов, у которых метаболизм глюкозы не нарушен. В связи с этим было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению нефропротективного эффекта рамиприла у пациентов с протеинурией, не связанной с диабетической нефропатией.

В исследовании REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy) вошли 352 пациента, которые были разделены на 2 группы в зависимости от исходного уровня протеинурии (1-3 г/сут и > 3 г/сут). В обеих группах пациенты были рандомизированы на 2 подгруппы и получали терапию рамиприлом или плацебо [21]. Результаты исследования показали, что рамиприл снижал темпы ухудшения клубочковой фильтрации и в два раза уменьшал риск развития терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с хронической нефропатией и протеинурией (3 г/сут и более) в отсутствие нарушений метаболизма глюкозы при сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами. При более продолжительном наблюдении было показано, что длительное лечение рамиприлом (36 месяцев и более) уменьшает потребность таких пациентов в проведении гемодиализа [22].

Вопрос о том, насколько нефропротективный эффект рамиприла зависит от степени снижения АД, остается до конца не решенным. С одной стороны, известно, что снижение АД само по себе уменьшает выделение белка с мочой и тормозит прогрессирование почечной недостаточности. С другой стороны, выраженность нефропротективного эффекта рамиприла в исследовании REIN не зависела от исходного уровня АД и уровня АД, установившегося на фоне лечения.

В связи с сохраняющимся интересом ученых-кардиологов и клиницистов к ингибиторам АПФ можно

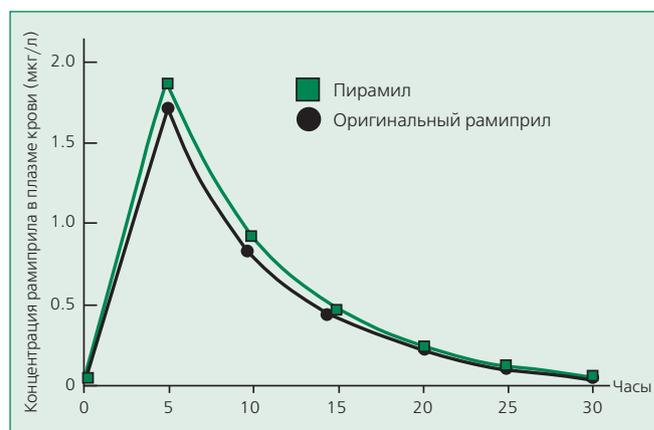


Рисунок 1. Кривые изменения концентрации рамиприла в плазме крови

приветствовать появление на российском фармацевтическом рынке нового дженерика рамиприла – препарата Пирамил® (компания «Сандоз»). В Чехии в 2002 г. проводилось исследование биоэквивалентности оригинального рамиприла (Деликс®, компания «Хехст АГ») и Пирамила® на здоровых добровольцах. В результате данного исследования был сделан вывод о биоэквивалентности Пирамила® и оригинального рамиприла при однократном приеме. При 90% доверительном интервале полученные данные по обоим первичным параметрам биоэквивалентности АУС и Ст₀₋₁ рамиприлата находились в рам-

ках общепринятого диапазона биоэквивалентности от 0,80 до 1,25 (рис.).

Заключение

Рамиприл является эффективным ингибитором АПФ, обладающим выраженным кардиопротективным и нефропротективным действием. Его назначение пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, имеющим риск возникновения или прогрессирования заболеваний сердца и почек, способно в значительной степени улучшить их прогноз.

Литература

- Seeman T., Gilík J., Vondrák K. et al. Regression of left-ventricle hypertrophy in children and adolescents with hypertension during ramipril monotherapy. *Am J Hypertens* 2007;20(9):990-6.
- Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90(4):2056-69.
- Yusuf S., Pepine C.J., Garces C. et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340(8829):1173-8.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
- Tu K., Mamdani M.M., Jacka R.M. et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ* 2003;168(5):553-7.
- Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al. Mortality Rates in Elderly Patients Who Take Different Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors after Acute Myocardial Infarction: A Class Effect? *Ann Intern Med* 2004;141(2):102-12.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. AIRE Study Investigators. *Lancet* 1993; 342(8875):821-8.
- Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997;349(9064):1493-97.
- Pfeffer M.A., Greaves S.C., Arnold J.M. et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997;95(12):2643-51.
- Beluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(1):24-9.
- Mogensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6343):685-89.
- Parving H.H., Andersen A.R., Smidt U.M., Swendsen P.A. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1(8335):1175-9.
- Björck S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304(6823):339-43.
- Parving H.H., Hommel E., Smidt U.M. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1988;297(6656):1086-91.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde E.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
- Kasiske B.L., Kalil R.S., Ma J.Z. et al. Effects of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118(2):129-38.
- Weidmann P., Schneider M., Böhlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 9):39-45.
- O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T. et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension. The ATLANTIS study group. *Diabetes Care* 2000;23(12):1823-9.
- Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328(7438):495.
- Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354(9175):359-64.
- Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;352(9136):1252-6.

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ЕЩЕ РАЗ «ЗА» И «ПРОТИВ»

В.И. Маколкин*

Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

О целесообразности применения β -адреноблокаторов при артериальной гипертензии: еще раз «за» и «против»

В.И. Маколкин*

Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

Представлены данные клинических исследований, посвященных применению β -адреноблокаторов при артериальной гипертензии (АГ). Рассмотрены различия между представителями этого класса препаратов, возможности применения β -адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями и состояниями. Обсуждается место в современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинические исследования, клинические рекомендации, β -адреноблокаторы

РФК 2009;2:83-88

Reasons for β -adrenoblocker use in arterial hypertension: one more time about pro and contra

V. I. Makolkin*

Chair of Faculty Therapy N 1, Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

Results of clinical trials devoted to β -adrenoblocker use in arterial hypertension (HT) are presented. Differences between β -adrenoblockers as well as β -adrenoblocker use in hypertensive patients with concomitant diseases are shown. The β -adrenoblocker position in up-to-date guidelines on HT diagnosis and treatment is discussed.

Key words: arterial hypertension, clinical trials, clinical guidelines, β -adrenoblockers

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:83-88

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

Несмотря на хорошо изученные последствия плохо леченной артериальной гипертензии (АГ), достижение целевых величин артериального давления (АД) в различных странах оставляет желать лучшего: так, целевые величины АД достигаются в США в 34%, в странах Западной Европы – от 35,7% (Испания) до 21% (Швеция, Англия) [1]. В России в 2000 г. по данным выборки ГНИЦ ПМ целевые величины АД у мужчин достигались в 5,7%, у женщин – в 17,5% [2], в 2005 г. (по тем же данным) – в 9,4% и 13,0%, соответственно. Естественно, такая ситуация приводит к тому, что в российской популяции 60-80% смертности от мозгового инсульта (МИ) связано именно с повышенным АД [3]. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) у лиц с АГ возрастает в 2,8 и 2,4 раза, соответственно, у мужчин и женщин, по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД [4].

β -адреноблокаторы при АГ: место в рекомендациях и данные клинических исследований

В настоящее время имеется несколько крупных международных рекомендаций по диагностике и лечению АГ (Европейские рекомендации 2007 г., доклад JNC-VII США, 2003, Российские рекомендации третьего пересмотра, 2008 г.). В них указано, что для снижения АД могут быть использованы следующие классы антигипертензивных препаратов: диуретики, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БАР), при этом в Российских рекомендациях фигурируют две дополнительные группы препаратов: α_1 -адреноблокаторы и препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых рецепторов). Следует обратить внимание, что и в Европейском соглашении по β -адреноблокаторам [5] имеется раздел, посвященный применению этой группы препаратов для лечения АГ.

Один из первых препаратов этой группы – пропранолол – сразу получил широкое распространение. Пропранолол – неселективный короткодействующий препарат, не обладающий вазодилатирующим эффектом, - оказался весьма эффективным при лечении АГ, стабильной формы ИБС, суправентрикулярных нарушений ритма. Однако со временем выявились некоторые негативные его свойства. К числу подобных относились:

- невозможность использования при заболеваниях периферических артерий, сопровождающихся сужением их просвета, синдроме Рейно;
- появление или усиление уже имеющейся обструкции дыхательных путей (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких);
- неблагоприятное влияние на показатели метаболизма у больных сахарным диабетом и нарушения липидного обмена;
- снижение мозгового кровотока у пожилых лиц;
- возможное развитие эректильной дисфункции.

Эти свойства препаратов пропранолола, а также пиндолола и окспренолола (препараты первой генерации, блокирующие не только β_1 -рецепторы, но и β_2 -рецепторы) не позволяли применять их при АГ, если у больных было что-либо из вышеперечисленных заболеваний или осложнений. Все это обусловило дальнейшее совершенствование β -адреноблокаторов: получение более селективных препаратов с отсутствием внутренней симпатомиметической активности, препаратов более длительного действия, препаратов с вазодилатирующей активностью. Были получены кардиоселективные препараты (блокирующие преимущественно β_1 -рецепторы), препараты длительного действия (не обладающие внутренней симпатомиметической активностью), а также препараты, обладающие вазодилатирующим действием (3-я генерация).

2-я генерация β -адреноблокаторов представлена высоко кардиоселективными препаратами – метопролол (тарtrat и сукцинат), бисопролол, бетаксол, а также чрезвычайно распространенный в мире гидрофильный атенолол. В те давние годы существовало мнение об отсутствии различий между атенололом и метопрололом, так как они являются кардиоселективными препаратами без внутренней симпатомиметической активности (при этом, однако, не обращали внимания на различные фармакокинетические особенности атенолола и метопролола). Вероятно, бытовавшее в то время подобное мнение и привело к тому, что именно атенолол впоследствии стал использоваться в качестве препарата сравнения в крупных клинических испытаниях других антигипертензивных препаратов (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II). На основе результатов больших многоцентровых исследований сформировалось мнение о нецелесообразности применения β -адреноблокаторов у больных неосложненной АГ, а также при метаболическом синдроме, нарушении толерантности к глюкозе и дислипидемии. В этих крупных исследованиях использовался атенолол – MRC [6], LIFE [7], ASCOT-BPLA [8], INVEST [9], ELSA [10], а если и использовался метопролол, то результаты исследования представлялись суммарно: «метопролол+атенолол» - в исследовании HAPPHY [11], «метопролол+пиндолол» - STOP-Hypertension [12], «атенолол+метопролол+пиндолол» - STOP-Hypertension-2 [13]. Между тем, имеется хорошая доказательная база использования метопролола в исследовании MAPHY [14, 15, 16]. В этом рандомизированном открытом исследовании с параллельными группами участвовало 3 234 мужчин (1 609 – группа метопролола, 1 625 – группа диуретиков), имеющих диастолическое АД 100-130 мм рт.ст. Исследование было начато в 1976 г. и закончено в 1987 г. (в среднем, 5 лет). Метопролол назначался в дозе 200 мг/сут (в среднем, 174 мг/сут), гидро-

хлортиазид до 50 мг/сут (в среднем, 46 мг/сут) или бендрофлуметиазид до 5 мг (в среднем, 4,4 мг/сут). Анализ полученных данных показал, что риск сердечно-сосудистых событий был достоверно ниже в группе метопролола, чем в группе диуретиков ($p=0,0010$), общая смертность была также ниже в группе метопролола, чем диуретиков: 65 пациентов в группе метопролола против 83 в группе диуретиков ($p=0,028$). Достоверно более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности ($p=0,012$), смертности от ишемической болезни сердца ($p=0,048$) и от инсульта ($p=0,043$) наблюдались именно в группе метопролола. Среди курящих пациентов общая смертность и смертность от ишемической болезни сердца были достоверно ниже у тех, кто получал метопролол. Казалось бы, что столь убедительные данные должны приниматься во внимание, но между тем вызывает недоумение систематическое невключение этого масштабного исследования в мета-анализы, наиболее значимые из которых принадлежат Lindholm et al. [17], Bradley et al. [18], Wiysonge et al. [19]. Однако не следует забывать, что одним из уязвимых мест мета-анализа является именно отбор публикаций [20]. В вышеперечисленные мета-анализы включались исследования, использовавшие атенолол, препараты 1-й генерации, а также результаты рандомизированного открытого исследования с параллельными группами HAPPHY, начатого в конце 1978 г. (позже, чем исследование MAPHY) и закончившегося в 1985 г., в котором сравнивались с диуретиком атенолол и метопролол (при этом данные по метопрололу были взяты из исследования MAPHY, еще к тому времени не закончившегося). Исключительно существенно (к сожалению, на этот факт почему-то не обращают внимания), что в исследовании HAPPHY данные по метопрололу и атенололу представлены суммарно (!). В исследовании HAPPHY общая смертность и частота смертельных и несмертельных инсультов была незначительно ниже (статистически недостоверно) в группе пациентов, получавших β -адреноблокаторы, частота же смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений была незначительно выше (!) в группе получавших β -адреноблокаторы. Был сделан вывод об отсутствии различия влияния β -адреноблокаторов и диуретиков на сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ. Можно предположить, что этот вывод, а также результаты перечисленных выше исследований и мета-анализов (в которых из β -адреноблокаторов доминировал атенолол или препараты 1-й генерации) и привели к тому, что в Британских рекомендациях по лечению АГ β -адреноблокаторы были поставлены в конце перечня всех прочих антигипертензивных препаратов [21], а сами β -адреноблокаторы как препарат для лечения АГ были подвергнуты ostrакизму.

β-адреноблокаторы в реальной клинической практике

Если обратиться к реальной клинической практике, то в Российском исследовании ЭПОХА (2002), в котором проводился анализ структуры принимаемых β-адреноблокаторов больными сердечно-сосудистыми заболеваниями в Европейской части РФ (проанализировано 931 назначение β-адреноблокаторов) было показано, что в 75% случаев назначались атенолол и пропранолол, в 13,9% - метопролол (короткодействующая форма) и всего лишь в 1,2% современные β-адреноблокаторы – бисопролол, бетаксол, небиволол. Как показывает практика, при стабильной стенокардии (в том числе и при сочетании с АГ) β-адреноблокаторы, являющиеся базисной терапией, назначаются в «субоптимальных» дозах, когда число сердечных сокращений (ЧСС) не доводится до целевых величин (60/мин). Анализ причин подобного сдержанного отношения к β-адреноблокаторам, вероятно, объясняется целым рядом причин:

1. Боязнь развития побочных эффектов β-адреноблокатора:

- выраженной брадикардии;
- нарушений атрио-вентрикулярной проводимости;
- артериальной гипотонии;
- дислипидемии;
- нарушений углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета;
- эректильной дисфункции.

2. Боязнь ухудшения течения сопутствующих заболеваний:

- бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- уже имеющегося у больного сахарного диабета;
- нарушений периферического кровообращения при атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей;
- имеющейся ранее у больного хронической сердечной недостаточности.

Вполне естественно, что при выраженной брадикардии и/или артериальной гипотонии, нарушениях атрио-вентрикулярной проводимости II степени, а также индивидуальной непереносимости никто не будет назначать β-адреноблокаторы. Однако в других случаях решение о назначении/неназначении β-адреноблокаторов не столь однозначно.

Решение о назначении β-адреноблокаторов больным с ХОБЛ весьма важно, учитывая частое сочетание ХОБЛ и ИБС. Кроме того, сердечно-сосудистая смертность среди больных с ХОБЛ достаточно высока. Около 37% с ХОБЛ умирают от кардиоваскулярных осложнений, в то время как смертность от ХОБЛ сама по себе составляет 34% [22, 23]. Имеются доказательства, что ухудшение функции легких является независимым и

весьма мощным предиктором сердечной смертности [24]. Таким образом, многие пациенты с ХОБЛ и сопутствующей ИБС будут иметь достаточные выгоды от назначения β-адреноблокаторов: имеются доказательства, что назначение β-адреноблокаторов больным ХОБЛ в сочетании с ИБС снижает смертность в 15-43%, что было показано в рандомизированных контролируемых исследованиях [25]. При анализе более 200 000 пациентов в Cooperative Cardiovascular Project (CCP) было показано [26], что риск смерти у больных, перенесших ИМ и страдавших одновременно ХОБЛ и принимавших β-адреноблокаторы, был 16,8%, тогда как среди не принимавших эти препараты – 27,8%; среди больных, страдающих БА и перенесших ИМ, β-адреноблокаторы принимали 17,8%. У таких больных предпочтительны именно высококардиоселективные β-адреноблокаторы, на что указывает мета-анализ исследований больных с ХОБЛ [27], у которых прием этих препаратов не ухудшал показатель FEV1 (объем форсированного выдоха в 1-ю секунду). Таким образом, опасения относительно возможных (или даже обязательных) осложнений при применении современных высококардиоселективных β-адреноблокаторов у больных, страдающих БА или ХОБЛ, достаточно преувеличены. В то же время, не следует забывать о необходимости тщательного контроля процесса лечения самого легочного заболевания. В исследовании [28] показано, что шестимесячное лечение метопрололом сукцинатом, а также небивололом больных БА и ХОБЛ (сочетавшихся с АГ и/или ИБС) не выявило в процессе терапии каких-либо нарушений бронхиальной проходимости и других показателей внешнего дыхания. Естественно, что при назначении высокоселективных β-адреноблокаторов больным с БА или ХОБЛ необходим постоянный контроль за показателями внешнего дыхания.

Негативное влияние β-адреноблокаторов у больных заболеваниями периферических сосудов отмечено лишь при назначении высоких доз препаратов. Однако E. Erdmann [29] свидетельствует, что назначение β-адреноблокатора 50 больным с ИБС при медленном титровании препарата не ухудшало результаты стресс-теста. Мета-анализ 11 исследований продемонстрировал, что β-адреноблокаторы не имели побочных действий в виде симптомов перемещающейся хромоты у пациентов с умеренно выраженным поражением периферических сосудов [30].

Об увеличении резистентности к инсулину и высокой частоте новых случаев сахарного диабета (СД) сообщалось лишь в ранних исследованиях β-адреноблокаторов. Однако современные препараты, такие как бисопролол (Конкор® Nycomed) и карведилол не оказывали влияния на метаболизм глюкозы [31], кроме того, β-адреноблокаторы снижают на 23% смерт-

ность у больных СД, перенесших ИМ. В мета-анализе [32] продемонстрировано, что назначение больным СД и ХСН β-адреноблокаторов снижает смертность на 16%, тогда как тот же показатель у больных без СД равнялся 28%. Современные β-адреноблокаторы не оказывают негативного действия на углеводный и липидный обмен: так, в работе [33] было показано практическое отсутствие влияния бисопролола на уровень глюкозы крови у больных сахарным диабетом и АГ, при этом не требовалась коррекции доз гипогликемических препаратов. Это особенно важно, учитывая распространенность метаболического синдрома у больных АГ. Препарат 3-го поколения небиволол также не влияет на уровень глюкозы как у больных АГ без СД, так и у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе [34,35]. У больных СД 2-го типа небиволол не влияет на утилизацию глюкозы и чувствительность к инсулину [36]. Небиволол у больных ИБС и СД, а также у больных метаболическим синдромом (МС) не влиял на уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, а также триглицериды, уровень которых даже снижался [35,37].

Врачи и пациенты полагают, что эректильная дисфункция (ЭД) является общим побочным действием β-адреноблокаторов, но имеется удивительно малое количество доказательств данного мнения. В то же время, ЭД часто наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вне зависимости от характера проводимой лекарственной терапии [29]. После перенесенного ИМ сексуальная активность снижается на 22-75%, являясь комбинацией физиологических и психологических факторов [38]. Такие факторы риска ИБС, как возраст, АГ, гиперхолестеринемия, СД и курение, являются также факторами риска ЭД [39]. В исследовании TOMHS [40] больные АГ принимали ацебутолол, амлодипин и эналаприл. Оказалось, что, по мнению самих пациентов, появление ЭД (как эффекта приема этих препаратов) не отличалось от приема плацебо. В другом исследовании [41], в котором 2 337 пациентов были прослежены в течение 5 лет, предположение о появлении ЭД высказали пациенты, принимавшие антагонисты кальция (1,8%), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (2,4%), неселективные β-адреноблокаторы (2,0%), диуретики (1,4%). ЭД не ассоциировалась с приемом селективных β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов. В проспективном исследовании 878 лиц с АГ проблемы с препарат-зависимой эрекцией возникли у 28% пациентов, принимавших хлорталидон, у 11% пациентов, принимавших атенолол, и всего у 3%, принимавших плацебо [42]. Исследователи отмечают, что для появления ЭД у больных АГ имеют значение не столько сами антигипертензивные препараты, сколько опасения самого пациента о возможном появлении по-

бочных действий, что красноречиво было продемонстрировано в перекрестном исследовании [43], в котором 96 пациентам (с впервые диагностированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при этом никто из них ранее не предъявлял жалобы на наличие ЭД) был назначен атенолол. Спустя 3 месяца приема 50 мг атенолола сообщили о появлении у них ЭД 3,1% пациентов (при этом они не знали, какой именно препарат они принимают); 15,6% лиц, знавших о приеме именно атенолола (но не знавших о его побочных эффектах), также сообщили о появлении ЭД; наконец, 31,2% пациентов сообщили о появлении ЭД – это были пациенты, знавшие о существовании побочных действий атенолола. Все пациенты, сообщившие о наличии ЭД, были затем рандомизированы в две группы для приема силденафила или плацебо и далее ни один из них не сообщал о наличии ЭД (вне зависимости от того, принимал он плацебо или силденафил). Авторы заключают, что страх появления побочных действий сердечно-сосудистых препаратов (в данном случае – атенолола) может провоцировать появление ЭД.

Что касается комбинации β-адреноблокатора с тиазидными диуретиками, то здесь уместно напомнить о существовании комбинации бисопролола (2,5 мг, 5 мг, 10 мг) с невысокой дозой гидрохлортиазида (6,25 мг) – (Лодоз®, Nycomed). В исследованиях [44-46] убедительно показана метаболическая нейтральность такой комбинации.

Как уже упоминалось ранее, «волнения среди широких масс» относительно назначения β-адреноблокаторов при неосложненных формах АГ стали особенно бурными после публикации в 2006 г. Британских рекомендаций по лечению АГ. Однако следует отдать должное взвешенному взгляду на эту проблемы отечественных кардиологов, выразивших свое мнение в ряде публикаций [47-55].

Заключение

В заключение следует еще раз обратиться к Европейским (2007) и Российским рекомендациям (третий пересмотр, 2008) по диагностике и лечению артериальной гипертонии.

В Европейских рекомендациях (2007) имеется следующий текст [56]:

4.4.5. Исследование β-блокаторов

«Комбинированная терапия β-блокаторами и тиазидным диуретиком сопровождается метаболическими нарушениями и развитием сахарного диабета и может быть противопоказана больным, склонным к его развитию. В любом случае, результаты мета-анализов клинических исследований иллюстрируют сложности, которые возникают...(Lindholm LH et al., 2005)».

6.2.1. Выбор антигипертензивного препарата

«Указанные недостатки могут не распространяться на β-блокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), которые в меньшей степени влияют на метаболизм или не оказывают на него действия, а также реже вызывают диабет, чем классические β-блокаторы».

[Кстати, у читателя может возникнуть вопрос: а что считать «классическими» β-блокаторами? Только ли атенолол и препараты 1-й генерации? А как же быть с метопрололом, бисопрололом, бетаксололом? Эти препараты не являются «классическими»?]

В Российских рекомендациях (2008) текст несколько иной [57]:

5.4.1. Выбор антигипертензивного препарата

«Не рекомендуется назначать β-блокаторы лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками...

...однако все эти данные получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, поэтому указанные ограничения не распространяются на β-АБ, имеющие дополнительные свойства

(небиволол и карведилол), а также высокоселективные β-адреноблокаторы (бисопролол и метопролол замедленного высвобождения)».

Различие текстов совершенно очевидно: в Европейских рекомендациях не упоминаются другие β-адреноблокаторы, кроме атенолола (за исключением небиволола и карведилола), Российские же рекомендации подходят к этому вопросу более дифференцированно, что оказывает несомненную пользу реальной клинической практике: больной не лишается терапии показанным ему современным высокоселективным β-адреноблокатором (в том числе и в случаях неосложненной АГ, особенно при наличии тахикардии и других симптомов вегетативной дисфункции).

Таким образом, проблема «назначать при артериальной гипертонии или не назначать» должна решаться отнюдь не категорично: «всегда нет!» или «всегда да!», но с учетом наличия тех или иных факторов риска, сопутствующих заболеваний и, конечно же, с учетом всех свойств конкретного β-адреноблокатора, а не β-адреноблокатора «вообще» (как одного из классов антигипертензивных препаратов).

Литература

- Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? ESH Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2007;8:(3):revised version.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;(2):3-7.
- Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. et al. Arterial hypertension impact on mortality in Russia [abstract]. Eur Heart J 1998,19 Suppl.:705.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;(1):4-9.
- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., et al.; Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004;25(15):1341-62.
- Lever A.F., Brennan P.J. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. Clin Exp Hypertens 1993;15:941-52.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805-16.
- Zanchetti A., Bond M.G., Henning M., et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002;106:2422-7.
- Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens 1987;5:561-72.
- Johannesson M., Dahlof B., Lindholm L.H. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people - an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). J Intern Med 1993;234:317-23.
- Hansson L., Lindholm L.H., Ekborn T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients; cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.
- Wikstrand J., Warnold I., Olsson G., et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. JAMA 1988;259(13):1976-82.
- Wikstrand J. Primary prevention in patients with hypertension: comments on the clinical implications of the MAPHY Study. Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study. Am Heart J 1988; 116(1 Pt 2):338-47.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J., et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. Hypertension 1991;17:579-88.
- Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-53.
- Bradley H.A., Wysong C.S., Volmink J.A., et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006;24:2131-41.
- Wysong C.S., Bradley H., Mayosi B.M., et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD002003.
- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Артериальная гипертония: возможности и ограничения мета-аналитического подхода. РМЖ 2002;10(1):21-5.
- NICE clinical guideline 34. Hypertension: management of hypertension in primary care. June 2006. Available at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf>
- Vikman S., Keistinen T., Tuuponen T., Kivela S.L. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. Respiration 1997;64:281-4.
- Kuller L.H., Ockene Jk., Townsend M. et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. Am Rev Respir Dis 1989;140(3 Pt 2):S76-81.
- Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005;2:8-11.
- Andrus M.R., Holloway K.R., Clark D.B. Use of beta-blockers in patients with COPD. Ann Pharmacother 2004;38:142-5.
- Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:489-97.

27. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:715-25.
28. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Возможность применения бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующей патологией. *Тер арх* 2008;80(8):86-9.
29. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J Suppl* 2009;11 Suppl A:A21-25.
30. Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76.
31. Fonarow G.C. Managing the patients with diabetes mellitus and heart failure: issues and consideration. *Am J Med* 2004;116 Suppl 5A:76S-88S.
32. Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848-53.
33. Owada A., Suda S., Hata T., Miyake S. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23:305-16.
34. Van Bortel L., Breed J. Nebivolol in hypertension: double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:856-62.
35. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа медика, 2004.
36. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. et al. Comparative effects on nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997;11:753-7.
37. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Петрий В.В. и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал* 2003;(2):44-8.
38. Rerkpattanapipat P., Stanek M.S., Kotler M.N. Sex and the heart: what is the role of the cardiologist? *Eur Heart J* 2001;22:201-8.
39. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
40. Grimm R.H. Jr, Grandits G.A., Prineas .RJ. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension* 1997;29:8-14.
41. Shiri R., Koskimaki J., Hakkinen J. et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007;19: 208-12.
42. Wassertheil-Smoler S., Blaufox M.D., Obermann A. et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med* 1991;114:613-20.
43. Silvestri A., Galetta P., Cerqueatani E. et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928-32.
44. Frishman W.H., Burris J.F., Mroczek W.J. et al. First-line therapy with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995;35:182-8.
45. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of bisoprolol/HCTZ versus amlodipine, enalapril and placebo. *Cardiovasc Rev Rep* 1996;17:33-45.
46. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995;130:359-66.
47. Маколкин В.И. Определено ли место β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии? Системные гипертензии. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2006;(2):54-7.
48. Конради А.Л. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения? *Артериальная гипертензия* 2006;12(3):212-5.
49. Чазова И.Е. β -Адреноблокаторы: место их применения при артериальной гипертензии в современных условиях. Системные гипертензии. Приложение к журналу *Consilium Medicum* 2007;(2):4-7.
50. Бойцов С.А. Закончились ли страсти по β -адреноблокаторам? *Сердце* 2007;6(5):250-4.
51. Мареев В.Ю., Арболишвили Г.Н. Проблемы и перспективы β -адреноблокаторов в XXI веке: возможные позиции небиволола. *Сердце* 2007;6(5):240-9.
52. Панов А.В., Козулин В.Ю. Место β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии. Конфликт рекомендаций? *Сердце*. 2008;7(3):153-6.
53. Малай Л.Н. Бета-блокаторы в XXI веке: конец эпохи или начало бессмертия? Взгляд рядового кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008;(4):85-9.
54. Марцевич С.Ю. И вновь о бета-адреноблокаторах при артериальной гипертензии. Что же рекомендовать практическому врачу? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009;(1):83-6.
55. Терещенко С.Н. Бета-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению. *Consilium Medicum* 2005;7(5):392-6.
56. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
57. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(приложение 2):3-32.

КОНКОР®

Покоряет сердца!



Припараты зарегистрированы в РФ

JR1910471

NYCOMED

www.bisoprolol.ru
www.nycomed.ru

1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Безопасность применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с АГ

Конкор® Кор – специальная форма для лечения хронической сердечной недостаточности





SANDOZ

A healthy decision

Свобода выбора. Европейское качество. Разумные цены.

СимваГЕКСАЛ®

(Симвастатин)

Гиполипидемическое средство

Делимые таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг

- Доказанное влияние на прогноз*
- Широкий спектр показаний**
- Расширенная линейка дозировок (оригинальная 30 мг)*
- Современная оболочка позволяет деление таблетки

* по данным исследования 4S

** инструкция по применению препарата



Рег.номер П №015775/01

Эналаприл Гексал

(эналаприла малеат)

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

Таблетки с риской 5 мг, 10 мг, 20 мг

- Надежное средство для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности
- Удобный подбор доз



Рег.номер П №012049/01

Сотагексал

(соталола гидрохлорид)

Антиаритмическое средство

Таблетки с риской 80 мг и 160 мг

- Эффективное средство для лечения и профилактики суправентрикулярных и вентрикулярных тахикардий
- Сочетает свойства антиаритмиков II и III классов
- Имеет низкую степень проаритмической активности
- Две формы выпуска, 80 мг и 160 мг, позволяют осуществить быстрый подбор доз



Рег. номер П №013255/01

Товарный знак «Гексал» принадлежит компании «Сандоз»

ИННОВАЦИОННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В СВЕТЕ ЗАВЕРШЕННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.А. Николаев*

Омская государственная медицинская академия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12

Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершённых научных исследований

Н.А. Николаев*

Омская государственная медицинская академия, 644043 Омск, ул. Ленина, 12

Обсуждаются инновационные подходы к антигипертензивной фармакотерапии и преимущества современных препаратов на основе результатов рандомизированных контролируемых исследований. Обобщены рекомендации для применения препаратов различных групп, в том числе в виде комбинаций.

Ключевые слова: инновационная фармакотерапия, антигипертензивные препараты, артериальная гипертензия.

РФК 2009;2:89-97

Innovative antihypertensive therapy in the light of completed clinical trials

N. A. Nikolaev*

Omsk State Medical Academy, Lenina ul. 12, Omsk, 644043 Russia

The innovative approaches to antihypertensive pharmacotherapy and advantages of modern antihypertensive drugs are discussed on the basis of randomized controlled trial. The recommendations for usage of different class of antihypertensive drugs including their combinations are presented.

Key words: innovative pharmacotherapy, antihypertensive drugs, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:89-97

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: niknik.67@mail.ru

Как показали международные эпидемиологические программы последних лет, у больных артериальной гипертензией (АГ) требуемый эффект терапии, по самым оптимистичным оценкам, достигается не более чем в 40–60% случаев [1]. Тем самым экстенсивные модели монотерапии АГ высокими дозами гипотензивных препаратов короткого действия себя исчерпали.

Неудовлетворительный контроль артериального давления (АД) и связанная с этим высокая сердечно-сосудистая и общая смертность во многом определяются низкой приверженностью пациентов лечению. Последняя обусловлена недостаточной осведомленностью пациентов о своем заболевании и отсутствием мотивации к лечению [2] из-за плохой организации лечебного процесса. Об этом свидетельствует целый ряд крупных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). В исследовании HDFP (1979) показано, что пятилетняя смертность больных АГ, получавших систематическое лечение в специализированных центрах, оказалась на 16,9% ниже, чем у больных, наблюдавшихся традиционным образом. При этом в первой группе было достигнуто более низкое диастолическое АД и отмечалась лучшая приверженность лечению [3]. В продолжавшемся более 16 лет РКИ MRFIT (1982) изучались активная гипотензивная терапия и, как альтернатива, обычное лечение АГ. Через 10 и 16 лет наблюдения смертность была на 10,6% ниже в группе больных, получавших разнонаправленное лечение [4,5]. В исследовании BBB (1994) у больных АГ при отсутствии необходимого эффекта гипотензивной терапии последнюю усиливали или

продолжали без изменений. При интенсификации терапии подтверждена возможность дальнейшего снижения диастолического АД, что сопровождалось значительным уменьшением частоты нежелательных явлений [6]. При этом в российском исследовании РЕЛИФ (2007) показано, что современным стандартам фармакотерапии АГ соответствует лишь незначительная доля врачебных назначений [7,8].

Таким образом, до сих пор не решена важнейшая тактическая задача лечения больных АГ, заключающаяся в стабильности контроля АД, необходимость которой была обоснована ещё в исследовании The Veterans Administration Study (1967) [9].

Инновационные подходы к гипотензивной терапии

Получить желаемый результат возможно лишь при использовании инновационных подходов на всех этапах лечения больных (модификация образа жизни, повышение мотивации к терапии и др.) и при применении современных гипотензивных препаратов.

По определению Европейского агентства по оценке медицинских продуктов (ЕМЕА), инновационный препарат – это новая активная субстанция или уже известный фармакологический продукт при новом показании к его применению. Американское управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) подразумевает под этим термином новое активное вещество, ранее не используемое, или известное активное вещество, которое применяется в другой дозе либо поступает в организм иным способом (модифицированное ле-

карстенное средство (ЛС)) [10, 11].

Нам представляется, что в клинической практике гипотензивный инновационный препарат должен обладать следующим комплексом свойств [12]:

- длительность контролируемого терапевтического эффекта 24 часа и более;
- наличие высокой тропности к рецепторам;
- минимальная выраженность нежелательных явлений;
- наличие позитивных плейотропных эффектов;
- минимальные требования к активирующему метаболизму;
- незначительность фармацевтических взаимодействий.

Доказано, что применение инновационных препаратов повышает эффективность лечения и приводит к отказу от использования менее эффективных и устаревших способов лечения. При этом сокращается период нетрудоспособности и увеличивается возврат к активному образу жизни [13]. По мнению В. Achilladelis и соавт. [14], снижение смертности больных на 45% в 1970-2000 гг. произошло именно за счет применения инновационных препаратов. В конце прошлого столетия впервые на рынке появились ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, статины, тромболитики и многие другие. Постоянно появляются более эффективные, безопасные и удобные для применения ЛС. Это привело к существенному прогрессу в лечении больных АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [15].

Доказательная база современных гипотензивных препаратов

Для повышения качества контроля АД за последние 50 лет в мире выполнено более 200 крупномасштабных РКИ, базирующихся на принципах доказательной медицины. Однако, несмотря на разнообразие дизайнов, количество участников и используемых средств, все эти исследования были нацелены на изучение свойств отдельных ЛС и поиск преимуществ одних ЛС или их комбинаций перед другими. В большинстве РКИ присутствовали препараты 5 основных групп: тиазидные диуретики (ТДУ), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК), ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Тиазидные диуретики

Международных РКИ, посвященных ТДУ, сравнительно немного. В исследовании MIDAS (1996) в течение 3 лет сравнивали влияние гидрохлортиазида и ислрадипина на прогрессирование атеросклероза у 880 больных АГ старше 40 лет. Не было установлено раз-

личий в динамике толщины внутреннего слоя стенки сонной артерии на фоне терапии исследуемыми препаратами. Однако в группе больных, получавших ислрадипин, отмечалась тенденция к более высокой частоте инсультов, инфарктов миокарда и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16]. В исследовании LIVE (2000) в течение 12 мес у больных АГ изучали эффективность индапамида SR (1,5 мг/сут) и эналаприла (20 мг/сут). Показан достоверно больший регресс гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) на фоне лечения индапамидом SR по сравнению с эналаприлом при сопоставимом снижении АД [17]. В исследованиях HARPHY (1987) [18] и STOP-Hypertension-2 (1991) [19] эффекты ТДУ оказались сопоставимыми с эффектами БАБ.

Наибольшие дискуссии вызвало исследование ALLHAT (2002). Оно показало, что ингибитор АПФ лизиноприл, БМК амлодипин и ТДУ хлорталидон не имели достоверных различий в плане снижения частоты смертельных исходов от ИБС и нефатальных инфарктов миокарда. В процессе исследования также выяснилось, что ни амлодипин, ни лизиноприл не имели преимущества перед хлорталидоном в профилактике основных коронарных событий или увеличении продолжительности жизни. При этом хлорталидон был эффективнее в профилактике сердечной недостаточности и имел преимущество перед лизиноприлом в предупреждении инсультов и развития ХСН [20]. Впрочем, в некоторых публикациях преимущество ТДУ по вторичным точкам в ALLHAT объяснялось тем, что около трети включенных в исследование принадлежали к негроидной расе, представители которой плохо отвечают на назначение ИАПФ. Также были отмечены недостатки в организации исследования [21, 22].

Бета-адреноблокаторы

Несколько больше РКИ посвящено изучению БАБ. Одним из важнейших следует признать австралийское исследование ANBP (1980). В нем у больных АГ было установлено статистически значимое снижение частоты развития инсультов на фоне активной терапии БАБ [23].

В большинстве других РКИ оценивали эффективность метопролола. В многоцентровом исследовании MAPHY (1988) метопролол сравнивался с ТДУ (гидрохлортиазид или бендрофлюметиазид) в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у мужчин в возрасте 40-64 лет с диастолическим АД 100-130 мм рт.ст. На фоне лечения метопрололом ССО наблюдались существенно реже, чем при лечении ТДУ [24]. В РКИ MENP (1992) оценивались эффективность и безопасность метопролола при лечении больных АГ в возрасте 50-75 лет. Метопролол как при монотерапии, так и в комбинации с диуретиками является эффективным и безопасным препаратом у по-

жилых пациентов [25]. Эффективность и безопасность монотерапии метопрололом или его комбинацией с небольшими дозами гидрохлортиазида у пациентов с АГ 1-2-й степени в возрасте 50-75 лет изучали в РКИ SAFE (1992). При этом у 94% пациентов отмечалась хорошая или отличная переносимость препаратов [25].

Преимущества ателолола продемонстрировало исследование HANE (1997), в котором сравнивали эффективность и переносимость гидрохлортиазида (ГХТ), ателолола, нитрендипина и эналаприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Через 8 нед терапии целевое АД было достигнуто у 63,7% пациентов в группе ателолола. Это оказалось значительно больше, чем в группах приема эналаприла, ГХТ и нитрендипина (50%, 44,5% и 44,5%, соответственно). Даже через 48 нед ателолол оставался более эффективным, чем гидрохлортиазид и нитрендипин [26]. В исследовании IPPPSH (1985) гипотензивная эффективность окспренолола сравнивалась с эффектами ТДУ, БКК и ИАПФ. Было пролечено 6 357 мужчин в возрасте 40-64 лет с диастолическим АД 100-125 мм рт.ст. При этом не выявлено достоверных различий между группами по частоте сердечно-сосудистых конечных точек [27].

Следует отметить, что применение БАБ в последние годы критиковалось многими клиницистами. Это было связано с тем, что присущие отдельным представителям БАБ нежелательные эффекты и особенности механизма действия были распространены на всю группу.

Связь терапии БАБ с повышением риска сахарного диабета (СД) подтверждена в РКИ ARIC (2000) [28,29]. А в недавно завершённых крупномасштабных исследованиях (серия INVEST) показано, что частота развития СД при приеме ТДУ и БАБ была достоверно выше, чем при лечении БКК, ингибиторами АПФ и БРА [30,31]. Некоторые авторы предлагали вообще изъять БАБ из арсенала лечения больных неосложненной АГ, оставив их только для вторичной профилактики [32]. Но дальше всех в этом отношении пошли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ (2006), предложившие использовать БАБ у больных АГ лишь в качестве средств четвертой линии [33].

В то же время, для ряда БАБ (бисопролол, карведилол, небиволол) значимые неблагоприятные метаболические эффекты не подтверждены [34]. Так, по результатам исследования NEBIS (2003), небиволол и бисопролол эффективны и безопасны при лечении больных АГ. При этом частота и выраженность неблагоприятных эффектов не превышали таковые в группе контроля [35,36]. Об этом же свидетельствуют результаты исследований серии CIBIS (1994-2008) [37,38], а также работа Galatius S. et al. (2004) [39]. Клиническая и метаболическая безопасность различных доз

и режимов применения бисопролола подтверждены также в РКИ BISOCOR (2003) и BISEX (2005) [40,41].

Блокаторы кальциевых каналов

Существенная доказательная база накоплена в РКИ, посвящённых изучению фенилалкиламиновых, бензотиазепиновых и дигидропиридиновых БКК. Было установлено, что все они у больных АГ улучшают прогноз и увеличивают переносимость физических нагрузок [42].

Эффективность производных фенилалкиламина иллюстрирует итальянское РКИ VHAS, где оценивалось влияние верапамила и хлорталидона на толщину стенки сосудов и атеросклеротические бляшки сонной артерии у 1 414 больных АГ. Исследователями не выявлено достоверных различий по изучаемым параметрам между двумя режимами лечения. Однако отмечены метаболические преимущества верапамила по сравнению с хлорталидоном [26].

Преимущество бензотиазепиновых БКК показано в исследовании NORDIL (2000), в котором сравнивалась эффективность терапии дилтиаземом с традиционной терапией ТДУ и/или БАБ в отношении предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности больных АГ. Авторы продемонстрировали сопоставимую с ТДУ и БАБ гипотензивную эффективность дилтиазема, а также его способность снижать частоту основных ССО и инсультов [43].

В большинстве других РКИ изучались эффекты дигидропиридиновых БКК. Так, в РКИ STONE (1996) в течение 30 мес проводилась терапия нифедипином или плацебо 1 632 больных АГ в возрасте 60-79 лет. На фоне терапии нифедипином происходило достоверное снижение риска развития инсульта и тяжелых нарушений ритма [44]. В международном исследовании HOT (1998) приняли участие 18 790 мужчин и женщин в возрасте 50-80 лет, получающих фелодипин. Было показано, что снижение диастолического АД до оптимального сопровождалось 30%-ным снижением частоты всех ССО [45]. Изучение эффективности амлодипина у пациентов с мягкой и умеренной АГ в зависимости от возраста, пола и расы проводилось в исследовании ACCT (1996). Показано, что амлодипин эффективен и достаточно безопасен в качестве монотерапии в общей популяции больных АГ; при этом ответ на терапию у женщин был несколько выше, чем у мужчин [46]. Интересны результаты РКИ GLANT (1995), в котором изучали эффективность делаприла в сравнении с большой группой дигидропиридиновых БКК (манидипин, нифедипин, нисолдипин, никардипин, нилвадипин, нитрендипин). Наиболее выраженное снижение АД на фоне терапии наблюдалось в группе больных, получавших БКК, по сравнению с исследуемым ИАПФ [47].

Ингибиторы АПФ

Существенная доля всех РКИ в области гипертензиологии посвящена изучению ИАПФ. Целью исследования по программе CAICAMS (2000) была оценка влияния БКК, ИАПФ, БАБ и ТДУ на эндотелиальную функцию у больных АГ. Было показано, что ИАПФ усиливают реактивную гиперемия и увеличивают показатель эндотелий-зависимой вазодилатации [48].

В большом количестве исследований в качестве ИАПФ фигурирует рамиприл. Наиболее известно международное исследование HOPE (2000). В нем сравнивали влияние рамиприла или витамина Е и плацебо на частоту ССО и смертность у пациентов старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском. Установлено, что рамиприл способен снизить риск сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта (соответственно, на 26%, 20% и 32%). Помимо этого, применение рамиприла позволило снизить частоту новых случаев СД на 34% [49]. Влияние рамиприла и БАБ атенолола на ГЛЖ и уровень АД у больных АГ оценивалось в исследовании RACE (1995). Систолическое и диастолическое АД сопоставимо снизились в обеих группах, однако масса миокарда ЛЖ достоверно уменьшилась только в группе рамиприла [50]. Влияние гипотензивной терапии рамиприлом на скорость клубочковой фильтрации и прогрессирование ХПН у пациентов с различными заболеваниями почек было изучено в исследовании REIN (1999). Было показано, что рамиприл замедляет прогрессирование ХПН у пациентов с недиабетическим поражением почек. В исследовании AASK (2002) у афроамериканцев с АГ оценивали влияние рамиприла, амлодипина и метопролола на скорость прогрессирования ХПН. Применение рамиприла более эффективно замедляло прогрессирование ХПН у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией, чем амлодипин [51]. Эффективность и безопасность рамиприла подтверждены также в исследовании CARE (1996), где у пациентов с систоло-диастолической АГ рамиприл снижал АД с 167/102 до 146/89 мм рт.ст., при этом у пожилых пациентов наблюдался более высокий ответ на лечение (87%) [52].

Ряд РКИ посвящён изучению свойств периндоприла. В исследовании EUROPA назначение периндоприла больным с ИБС (n=7064), в том числе в сочетании с АГ, привело к снижению АД и значительному снижению риска кардиальных осложнений [53,54]. Определение влияния ИАПФ на жесткость артериальной стенки было проведено в исследовании CAFÉ-COMPLIOR. Показано, что длительный прием периндоприла может снижать жесткость артерий у больных АГ [55,56]. В исследовании PERTINENT установлено, что терапия периндоприлом в течение года приводит к достоверному уменьшению эндотелиальной дисфункции.

Помимо этого, наблюдается увеличение экспрессии и активности отвечающего за синтез оксида азота фермента eNOS, замедление скорости апоптоза, повышение уровня брадикинина и уменьшение признаков воспаления в сосудистой стенке [57]. Российскими исследованиями ПРЕМЬЕРА (2006) и ПРИВИЛЕГИЯ (2007) показано, что добавление периндоприла к базовому лечению больных АГ и ИБС способствует не только значительному снижению АД, но и улучшению клинического состояния [58-60]. Благоприятное влияние периндоприла на течение сопутствующих заболеваний у больных АГ продемонстрировало РКИ PUTS (1993) [61].

Из других ИАПФ в РКИ изучались каптоприл, квиноприл и фозиноприл. В шведско-финском РКИ CARPP (1999) изучалась эффективность каптоприла и традиционной терапии (БАБ и/или ТДУ) у пациентов с диастолической АГ. Была впервые продемонстрирована эффективность ИАПФ, сопоставимая с таковой у БАБ и ТДУ в отношении предотвращения всех ССО и сердечно-сосудистой смертности. Также показаны преимущества применения ИАПФ у больных АГ с сопутствующим СД [62]. Сравнить эффекты каптоприла и атенолола в отношении профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных АГ с СД 2-го типа позволило РКИ UK-PDS 38&39 (1998). Подтверждено, что тщательный контроль АД приводит к снижению риска заболеваемости и смертности от диабетических осложнений у больных АГ и СД 2-го типа [63]. При этом снижение АД может быть более эффективным, чем специальная терапия, направленная на профилактику осложнений СД [64].

Изучение эффективности и безопасности ИАПФ квиноприла у больных АГ в исследовании ACCERT (1994) показало более значимое снижение САД и ДАД у пациентов, не прерывавших прием препарата [65].

В РКИ Fosinopril vs Enalapril (1996) показано, что фозиноприл и эналаприл одинаково эффективны в снижении АД у пациентов с АГ 1-2-й степени. Однако фозиноприл был связан с лучшим ингибированием АПФ сыворотки крови [66]. Влияние фозиноприла и нифедипина GITS на прогрессирование ХПН у пациентов с нарушением функции почек на фоне АГ изучалось в многоцентровом исследовании ESPRAL (2002). Показано, что у пациентов с ХПН и АГ фозиноприл приводил к большему замедлению скорости прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с нифедипином GITS [67].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Все последние годы неуклонно увеличивалось количество исследований, посвященных блокаторам рецепторов ангиотензина II. По данным исследований LIFE (2002) и VALUE (2004), БРА (лозартан, валсартан)

уменьшают риск развития новых случаев фибрилляции предсердий у пациентов с АГ [68]. Этот эффект подтвержден также у больных ХСН [69]. Некоторые БРА (лозартан, валсартан, кандесартан) в качестве самостоятельного показателя имеют ХСН, основанием для чего послужили результаты исследований ELITE II (2000) и Val-HeFT (2000) [70]. Более того, у больных АГ БРА уменьшают риск госпитализаций по поводу ХСН. В частности, это показано в исследованиях VALUE (2004) и JKEI Heart Study (2007) [71]. Сравнительно недавно были доказаны кардиопротективные свойства БРА, в первую очередь, способность уменьшать степень ГЛЖ. По данным мета-анализа, этот эффект выражен в наибольшей степени по сравнению с препаратами других классов [72]. Уменьшение риска СД у больных АГ показано также для лозартана (на 25% в сравнении с атенололом), кандесартана (на 22% в сравнении с плацебо) и валсартана (на 23% в сравнении с амлодипином) [73]. Однако статистически значимые различия выявлены только с ТДУ и БАБ [74]. По данным ретроспективного анализа базы данных медицинского страхования США, валсартан уменьшает риск СД на 23% в сравнении с лозартаном [75]. БРА способны предупреждать развитие и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшать степень протеинурии, что показано в исследованиях IDNT (2002) и RENAAL (2001) [76, 77]. В исследованиях IRMA (2001) и MARVAL (2002) доказан нефропротективный эффект БРА на стадии микроальбуминурии [78].

Из БРА в РКИ чаще всего фигурируют кандесартан, валсартан, ибесартан и лозартан. В исследовании LIFE (2002 г.) изучались эффекты БРА в сравнении с БАБ у больных АГ. При одинаковой степени изменения АД в плечевой артерии лозартан уменьшал систолическое АД в аорте больше, чем атенолол. При этом существенно снижалась величина отраженной пульсовой волны в лучевой артерии и аорте, что в значительной степени и определило больший клинический эффект этого препарата [79-81]. Влияние лозартана на риск ССО и смертность, протеинурию и скорость прогрессирования ХПН выясняли в исследовании RENAAL (2001). Оказалось, что лозартан существенно улучшает показатели функции почек у пациентов с СД 2-го типа и уменьшает число первичных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [82].

В исследовании VALIANT (2003) показано снижение смерти от любых причин при применении валсартана у пациентов (в том числе больных АГ), перенесших инфаркт миокарда [83].

Сравнение влияния ирбесартана и амлодипина на прогрессирование нефропатии у пациентов с СД 2-го типа независимо от степени снижения АД проводилось в РКИ IDNT (2002). Установлено, что ирбесартан способствует ренопротекции и существенно замедляет

прогрессирование гломерулопатии независимо от снижения АД. Оценку оптимальных доз ирбесартана, обеспечивающих ренопротекцию, проводили в РКИ IRMA (2001). Было подтверждено, что ирбесартан предотвращает развитие диабетической нефропатии у больных АГ с СД 2-го типа и микроальбуминурией независимо от снижения АД [84].

Эффективность кандесартана и лозартана у больных АГ сравнивали в РКИ CANDLE (1999). При этом выяснилось, что кандесартан более эффективно снижает АД, чем лозартан [85]. В исследовании CHARM-ALTERNATIVE (2003) изучалась эффективность кандесартана у больных ХСН, не принимающих ИАПФ из-за их непереносимости. Показано, что применение БРА приводит к достоверному уменьшению частоты ССО и смерти от них [86]. Сравнить эффективность и переносимость кандесартана и БКК амлодипина у пациентов с АГ 1-й степени решили организаторы исследования CASTLE (2001). Оказалось, что амлодипин и кандесартан одинаково эффективны у этих пациентов, но амлодипин более часто вызывает развитие обратимых периферических отеков [87]. Влияние терапии кандесартаном циклосетилом в сравнении с эналаприлом на регрессию ГЛЖ у больных АГ выясняли в исследовании CATCH (2002). Было установлено, что кандесартан циклосетил сравним по эффективности с ИАПФ [88].

К исследованиям, в которых наличие АГ не являлось стратифицирующим признаком, но которые представляют интерес в плане понимания плеiotропных эффектов БРА, в первую очередь следует отнести ONTARGET [89] и TRANSCEND [83]. Однако пока материалы TRANSCEND не опубликованы, а первые результаты ONTARGET продемонстрировали, что добавление БРА к ИАПФ не дает дополнительного эффекта, но увеличивает риск побочных реакций [90].

Комбинированная фармакотерапия АГ

Исследования последних десятилетий обосновали необходимость проведения гипотензивной терапии как важнейшего средства реального снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Одновременно была выявлена проблема использования любых представителей гипотензивных средств в виде монотерапии. Невозможно достичь требуемого эффекта у большинства больных при применении субмаксимальных доз, которое сопровождается значимым увеличением нежелательных эффектов.

Это ярко продемонстрировано в проспективном исследовании ANBP-2 (2003). В нем 6 083 больным по открытому протоколу назначали ИАПФ или ТДУ, допуская также использование других гипотензивных препаратов. В результате к концу исследования 24% больных получали также БКК, 13% – БРА и 12% – БАБ [72]. Такая ситуация привела к необходимости орга-

низации РКИ, прицельно изучающих эффективность комбинированной гипотензивной терапии.

Одним из первых началось изучение нефиксированных комбинаций БКК с ИАПФ. Установлено, что такие комбинации, помимо собственно гипотензивного действия, обладают целым рядом плейотропных эффектов. Первые оказывают антиишемическое и антиатерогенное действие, а ИАПФ обладают ренопротективными свойствами и оказывают положительное влияние на свойства крупных артерий [81,91,92]. Это было подтверждено исследованиями PREVENT (2000) [93], INSIGHT (2000) [94] и SECURE (2001) [95]. Важным аспектом органопротективного действия комбинации БКК и ИАПФ является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (с изменением их структуры и эндотелиальной дисфункцией) [96].

В большинстве исследований изучалась комбинация амлодипина и лизиноприла. В РКИ ELVERA (2001) у пожилых больных АГ была показана её высокая эффективность, сопровождающаяся уменьшением гипертрофии и улучшением диастолической функции ЛЖ. При этом гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки) [97]. В исследовании HAMLET (2004) сравнивалась монотерапия лизиноприлом или амлодипином с комбинированным применением этих препаратов в тех же дозах. Доказана большая эффективность комбинации препаратов в снижении АД по сравнению с монотерапией. К тому же, частота развития побочных эффектов (в частности, отеков голеней) на фоне комбинированной терапии была значительно ниже [98,99]. В ряде РКИ выявлены истинно синергические (не зависящие от снижения АД) органопротективные эффекты комбинированной гипотензивной терапии. В частности, показано, что комбинация амлодипина и лизиноприла в большей степени вызывает регресс ГЛЖ, чем каждый из препаратов в отдельности [98,100].

В подисследовании ASCOT-BPLA (2005) сравнивали комбинацию амлодипина и периндоприла с традиционным режимом терапии (БАБ и ТДУ) по влиянию на суммарную частоту нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС. В группе амлодипина/периндоприла наблюдали снижение на 10% показателя первичной конечной точки и достоверное снижение частоты ряда вторичных конечных точек по сравнению со стандартной терапией [101-104].

В исследовании EFFS (1997) изучались эффективность и безопасность комбинированного лечения больных АГ эналаприлом и фелодипином. Было установлено, что комбинация препаратов обладает синергичным эффектом [56]. Влияние комбинации рамиприла и фелодипина на прогрессирование хронических заболеваний почек у больных АГ с недиабетической нефропатией изучалось в исследовании

NEPHROS (2001). Комбинация рамиприла и фелодипина в низких дозах, используемая в дополнение к исходной терапии диуретиками и ББ, способствовала большему снижению АД. Также наблюдалось замедление прогрессирования ХПН по сравнению с монотерапией фелодипином [105]. В крупном исследовании ACCOMPLISH (2008) подтверждено преимущество комбинации амлодипина и бенazeприла над комбинацией бенazeприла с гидрохлортиазидом [106].

Из других исследований отметим РКИ Enalapril/Diltiazem ER Dose Response Group (1996), в котором показано, что комбинация низких доз эналаприла и дилтиазема ER эффективно снижает АД у пациентов с АГ 1-2-й степени [107].

Оценке преимуществ комбинации БКК и БРА посвящено исследование ALPINE (2003), в котором изучался риск развития СД 2-го типа у больных АГ на фоне двух стратегий лечения (кандесартан/фелодипин и гидрохлортиазид/атенолол). При одинаковой частоте достижения целевого АД риск развития СД был достоверно выше в группе пациентов, лечившихся БАБ и ТДУ. Более дорогой режим терапии может оправдать экономические затраты в долгосрочной перспективе, поскольку не связан с развитием метаболических нарушений, являющихся причиной дополнительных расходов на лечение [108-110].

Свойства комбинации ИАПФ с ТДУ оценивали в нескольких крупных РКИ, посвящённых изучению периндоприла. В международном исследовании ADVANCE (2007) изучалось влияние гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск ССО у пациентов с СД 2-го типа, в том числе имеющих АГ (n=11 140). Применение комбинированного препарата (периндоприл + индапамид) при дополнительном снижении АД у больных СД позволило значительно уменьшить риск развития ССО и смертности [111]. Важным результатом исследования ADVANCE явилось указание на необходимость достижения более низкого (<130/80 мм рт.ст.) уровня АД у больных СД [112]. Исследование REASON (2004) продемонстрировало, что комбинация периндоприла с индапамидом гораздо больше, чем атенолол, уменьшала систолическое АД и пульсовое давление в аорте. При этом снижение скорости распространения пульсовой волны по эластическим сосудам было одинаковым [113]. Эффективность и безопасность снижения АД комбинацией периндоприла и индапамида у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, по сравнению с неэффективной (по снижению риска цереброваскулярных катастроф) монотерапией периндоприлом доказана исследованием PROGRESS (2001) [114].

В последние годы пристальное внимание привлекали РКИ, посвященные совместному применению ИАПФ и БРА, в связи с ожидаемой более высокой эффектив-

ностью полной блокады РААС. Из них следует отметить исследование CALM (1999), где изучалось влияние кандесартана, лизиноприла и их комбинации на уровень АД и микроальбуминурию у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа. Было показано, что двойная блокада РААС более эффективна в отношении снижения АД [115, 116]. Эффекты монотерапии лизиноприлом и лозартаном и их комбинации у больных с повышенным риском развития и прогрессирования почечной недостаточности сравнивали в исследовании COOPERATE (2003). продемонстрировано, что совместное применение ИАПФ и БРА на 23% снижает относительный риск двукратного увеличения уровня креатинина и терминальной почечной недостаточности [116].

В РКИ Losartan and low dose hydrochlorothiazide in essential hypertension (1996) оценивалась эффективность лозартана в комбинации с низкими дозами гидрохлортиазида в качестве начальной терапии больных АГ. Такая комбинация хорошо переносилась и обеспечивала более выраженное снижение систолического и диастолического АД, чем раздельное применение этих препаратов [117].

Возросшая роль оценки метаболических эффектов гипотензивной терапии затронула комбинацию ТДУ с БАБ. Широкому распространению таких комбинаций в течение длительного времени способствовали рекомендации к их назначению у больных с неосложнённой АГ. Эти рекомендации базировались на результатах крупномасштабных интервенционных исследований MRC (1985) [118], STOP (1991) [19], ALLHAT (2002) [119]. Однако результаты мета-анализов последних лет привели к существенному пересмотру взглядов на применение таких сочетаний, что нашло своё отражение в Европейских (2007) и Российских (2008) рекомендациях.

В опубликованном в 2007 г мета-анализе 22 исследований (n>160000) было показано, что применение БАБ и ТДУ ассоциируется с более высоким риском СД, чем плацебо [74]. Наименьший риск СД имели стратегии, основанные на назначении ИАПФ и БРА. Комбинация БАБ и ИАПФ, несмотря на менее выраженный по сравнению с ТДУ + БАБ гипотензивный

эффект [120], может применяться у больных АГ, перенесших инфаркт миокарда, при наличии ИБС и/или ХСН. В настоящее время доказано, что при наличии ГЛЖ у пациентов с АГ более эффективной является комбинация ТДУ и БРА [121-123].

Заключение

Таким образом, обширная доказательная база РКИ, накопленная в отношении гипотензивных средств (БАБ, БКК, БРА, ИАПФ, ТДУ), предоставляет нам неожиданно скудный выбор:

- амлодипин и фелодипин (БКК);
- валсартан, ирбесартан и кандесартан (БРА);
- рамиприл, периндоприл и лизиноприл (ИАПФ);
- индапамид (ТДУ).

Ещё меньше в РКИ изучено комбинированное применение этих средств. В настоящее время мы можем отметить лишь пять инновационных комбинаций:

- БКК (амлодипин) + ИАПФ (лизиноприл или периндоприл);
- БКК (фелодипин) + БРА (кандесартан);
- ТДУ (индапамид) + ИАПФ (периндоприл);
- ИАПФ (лизиноприл) + БРА (кандесартан).

Исследования, в которых прицельно изучались комбинации трёх и более инновационных гипотензивных препаратов, отсутствуют.

При этом за рамками масштабных РКИ оказались практически все (!) современные БАБ, обладающие дополнительным вазодилатирующим действием (небиволол и карведилол), а также бопиндоллол, бетаксоллол, биспролол и пр. Не рассматриваются и многие ИАПФ (спираприл, трандолаприл, цилазаприл), БКК (лацидипин), БРА (телмисартан), и ТДУ (метиклотиазид, трихлорметиазид, циклотиазид, метолазон). Это делает необходимым применение всех гипотензивных средств, исходя лишь из их групповой принадлежности и характеристик производителей. Возможно также расширение границ приемлемости путем использования в качестве доказательной базы исследований с меньшим, чем РКИ, уровнем доказательности, но способных мобильнее и более прицельно восполнять существующие информационные пробелы.

Литература

1. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295(2):180-9.
2. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С.В. Является ли обучение больных фактором, повышающим эффективность контроля артериальной гипертензии? Кардиология 2007;(10):75-82.
3. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979;242(23):2562-71.
4. Davey Smith G., Neaton J.D., Wentworth D. et al. Mortality differences between black and white men in the USA: contribution of income and other risk factors among men screened for the MRFIT. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Lancet 1998;351(9107):934-9.
5. Davey Smith G., Bracha Y., Svendsen K.H. et al. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. Ann Intern Med 2005;142(5):313-22.

6. Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in "well-treated" hypertensive patients. Behandla Blodtryck Bättre. Blood Press 1994;3(4):248-54.
7. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ - Регулярное Лечение И профилактики - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 2. Кардиология 2007;(11):30-9.
8. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ Регулярное Лечение И профилактики - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 3. Кардиология 2008;(4):46-53.
9. Bianchi G., Cusi D., Gatti M. et al. A renal abnormality as a possible cause of "essential" hypertension. Lancet 1979;1(8109):173-7.
10. DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ 2003;22(2):151-85.
11. Lloyd I. The R @ D revolution remains elusive. SCRIP Magazine 2004;2:52-3.
12. Николаев Н.А. Принципы полифокальной терапии больных артериальной гипертензией (тезисы). Современные наукоемкие технологии 2007;(12):80.

13. Fontanarosa P.B., Rennie D., DeAngelis C.D. Postmarketing surveillance- lack of vigilance, lack of trust. *JAMA* 2004;292(21):2647-50.
14. Achilladelis B., Antonakis N. The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry. *Research policy* 2001;30:535-88.
15. Безюк Н. Н. Инновационные препараты – стандарт с доказанной эффективностью и безопасностью. Доступно по адресу: <http://www.health-ua.org/article/health/878.html>
16. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276(10):785-91.
17. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18(10):1465-75.
18. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1(1):65-78.
19. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
21. Moser M. Results of the ALLHAT trial: is the debate about initial antihypertensive drug therapy over? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(1):5-8.
22. Weber M. A. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(1):9-13.
23. Insua J.T., Sacks H.S., Lau T.S. et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(5):355-62.
24. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991;17(4):579-88.
25. LaPalo L., Schork A., Glasser S., Tiffet C. Safety and efficacy of metoprolol in the treatment of hypertension in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(4):354-8.
26. Zanchetti A., Rosei EA, Dal Palù, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 1998;16(11):1667-76.
27. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985;3(4):379-92.
28. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.
29. Gupta A.K., Dahlof B., Dobson J. et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008;31(5):982-8.
30. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
31. Wilhelmssen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5(5):561-72.
32. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005;366(9496):1510-2.
33. New BHS-NICE guidelines (June 2006). Prescription guidelines in cardiology. Editions Frison-Roche. 2006.
34. Nur-Mammadova G.S., Mustafayev I.I. Effect of bisoprolol and nebivolol on the state of pituitary-gonadal system, penile haemodynamics and sexual function in men with hypertension (abstract). XVI European meeting on hypertension, Madrid, June 12-16, 2006. *J Hypertens* 2006;24 Suppl. 4:5173.
35. Czuriga I., Rieckensky I., Bodnar J. et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(3):257-63.
36. Owada A., Suda S., Hata T., Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta-1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23(4):305-16.
37. Leizorovicz A., Lechat P., Cucherat M., Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J* 2002;143(2):301-7.
38. Willenheimer R., Erdmann E., Follath F. et al. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III. *Eur J Heart Fail* 2004;6(4):493-500.
39. Galatus S., Gustafsson F., Atar D., Hildebrandt P.R. Tolerability of beta-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure - a randomized comparison. *Cardiology* 2004;102(3):160-5.
40. González-Juanatey J.R., Alegría Ezquerro E., García Saavedra V. et al. Use of bisoprolol in heart failure. The BISOCOR observational study. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):873-9.
41. Schuchert A. On behalf of the BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):604-11.
42. Гилман А.Г., редактор. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006.
43. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
44. Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14(10):1237-45.
45. Hansson L., Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press* 1997;6(5):313-7.
46. Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F. et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77(9):713-22.
47. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension-The GLANT Study. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. *Hypertens Res* 1995;18(3):235-44.
48. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):284-91.
49. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
50. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens* 1995;13(11):1325-34.
51. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-31.
52. Kaplan N. M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther* 1996;18(4):658-70.
53. Curran M.P., McCormack P.L., Simpson D. Perindopril: a review of its use in patients with or at risk of developing coronary artery disease. *Drugs* 2006;66(2):235-55.
54. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.
55. Topouchian J., Brisac A.M., Pannier B. et al. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study. *J Hum Hypertens* 1998;12(3):181-7.
56. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17(2):118-23.
57. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT--perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(1):83-91.
58. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей – участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – Престариум в лечении артериальной гипертонии: гипотензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. *Кардиология* 2007;(7):35-40.
59. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. От имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология* 2006;(6):32-8.
60. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. От имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертония и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(2):73-80.
61. Stumpe K.O., Overlack A. A new trial of the efficacy, tolerability, and safety of angiotensin-converting enzyme inhibition in mild systemic hypertension with concomitant diseases and therapies. Perindopril Therapeutic Safety Study Group (PUTS). *Am J Cardiol* 1993;71(17):32E-37E.
62. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
63. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
64. Weinberger J. Morbidity and mortality after stroke--eposartan compared with nifedipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Curr Cardiol Rep* 2007;9(1):5.
65. Larochelle P., Haynes B., Maron N., Dugas S. Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching. *Clin Ther* 1994;16(5):838-53.
66. Hansson L., Forslund T., Höglund C. et al. Fosinopril versus enalapril in the treatment of hypertension: a double-blind study in 195 patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28(1):1-5.
67. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001;19(10):1871-6.
68. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):712-9.
69. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149(3):548-57.
70. Cohn J.N., Tognoni G.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
71. Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369(9571):1431-9.

72. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115 (1):41-46.
73. Deedwania P.C., Fonseca V.A. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm. *Am J Med* 2005;118(9):939-47.
74. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
75. Weycker D., Edelsberg J., Vincze G. et al. Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine. *J Hum Hypertens* 2007;21(5):374-80.
76. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):281-7.
77. Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007;25(9):1921-6.
78. Viberti G., Wheeler NM; MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106(6):672-8.
79. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000;140(6):848-56.
80. Fossum E., Moan A., Kjeldsen S.E. et al. The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):770-5.
81. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles. 5th ed. London: Edward Arnold, 2005.
82. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
83. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906.
84. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
85. Gradman A.H., Lewin A., Bowling B.T. et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan Versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis* 1999;1(2):52-7.
86. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6.
87. Kloner R.A., Weinberger M., Pool J.L. et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87(6):727-31.
88. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20(11):2293-300.
89. Teo K., Yusuf S., Sleight P. et al. The ONTARGET /TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148(1):52-61.
90. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
91. Asmar R.G., Benetos A., Chaouche-Teyara K. et al. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72(11):794-8.
92. Kool M.J., Lustermaans F.A., Breed J.G. Effect of perindopril and amiloride/hydrochlorothiazide on haemodynamics and vessel wall properties of large arteries. *J Hypertens Suppl* 1993;11(5):S362-3.
93. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102(13):1503-10.
94. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
95. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
96. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33(1 Pt 2):575-80.
97. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19(2):303-9.
98. Csaba F. a HAMLET Vizsgálók nevében. A lisinopril és az amlodipin kombinációjának előnyei az antihypertenzív terápiában. A Hypertoniában adott Amlodipin 5 mg és Lisinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és Együtt alkalmazott Terápiáknál (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei. *Hypertonia és nephrologia* 2004;8(2):72-8.
99. Páll D., Katona E., Juhász M., Paragh G. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents. *Orv Hetil* 2006;147(32): 1505-11.
100. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5(2):95-110.
101. Sever P. on behalf of the ASCOT investigators. ASCOT-LLA revisited: Interaction of antihypertensive and lipid-lowering therapy. American Heart Association Scientific Sessions; November 14, 2005; Dallas, TX.
102. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
103. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
104. Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B. et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366(9489):907-13.
105. Herlitz H., Harris K., Risler T. et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(11):2158-65.
106. Kjeldsen S.E., Jamerson K.A., Bakris G.L. et al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Press* 2008;17(1):7-17.
107. Applegate W.B., Cohen J.D., Wolfson P. et al. Evaluation of blood pressure response to the combination of enalapril (single dose) and diltiazem ER (four different doses) in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78(1):51-5.
108. Smith T.R., Philipp T., Vaisse B. et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(5):355-64.
109. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21(8):1563-74.
110. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007;29(2):279-89.
111. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, et al. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40.
112. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F. et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(1):92-9.
113. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287): 1033-41.
114. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
115. Higashiura K., Ura N., Miyazaki Y., Shimamoto K. Effect of an angiotensin II receptor antagonist, candesartan, on insulin resistance and pressor mechanisms in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13 Suppl 1:S71-4.
116. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9352): 117-24.
117. MacKay J.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med* 1996;156(3):278-85.
118. MRC trial of treatment of mild hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6490):277-8.
119. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23): 2981-97.
120. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B. et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288(12):1491-8.
121. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363(9426):2049-51.
122. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
123. Nichols W. W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005;18(1 Pt 2):35-105.

ШКОЛЫ ЗДОРОВЬЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: СООТНОШЕНИЕ АНДРАГОГИЧЕСКОЙ И ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛЕЙ ОБУЧЕНИЯ

С.К. Кукушкин*, Е.А. Поддубская, Ю.В. Лукина, М.Г. Бубнова

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

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

Школы здоровья для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: соотношение андрагогической и педагогической моделей обучения

С.К. Кукушкин*, Е.А. Поддубская, Ю.В. Лукина, М.Г. Бубнова

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

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

Обсуждаются проблемы обучения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в школах здоровья. Анализируется соотношение андрагогической (обучение взрослых) и педагогической моделей обучения по основным параметрам, характеризующим обучающихся. Делается заключение о том, что на современном этапе в процессе обучения в школах здоровья преобладает педагогическая модель обучения. Для повышения эффективности обучения пациентов разработчикам образовательных программ рекомендуется активно внедрять основные принципы андрагогики.

Ключевые слова: школы здоровья, педагогическая модель обучения, андрагогическая модель обучения.

РФК 2009;2:98-102

School of health for patients with cardio-vascular diseases: balance between andragogic and pedagogic educational models.

S.K.Kukushkin*, E.A.Poddubskaya, Y.V.Lukina, M.G.Bubnova

Chair of Evidence Based Medicine, Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

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

Problems of educational programs for patients with cardio-vascular diseases in schools of health are discussed. Comparison of andragogic (adult education) and pedagogic education models are analyzed. The pedagogic education model is currently dominating in school of health. To increase of education efficacy in school of health implementation of andragogic principles is recommended.

Key words: school of health, pedagogic educational model, andragogic educational model.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:98-102

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

В связи с бурным ростом уровня социально-экономического развития человечества во второй половине XX века существенно возросла потребность в обучении взрослого населения. В то же время, принципы обучения, которые выработала за много столетий педагогическая наука, не всегда подходят для обучения взрослых людей. Так возникла андрагогика – наука об обучении взрослых, обосновывающая деятельность взрослых обучающихся и обучающихся по организации процесса обучения [1].

Развитие медицины, появление новых знаний о заболеваниях и факторах риска их возникновения предъявили новые требования к лечебному процессу. Теперь недостаточно просто назначить лечение больному, необходимо также обучить его основам здорового образа жизни, сформировать у него умения и навыки самоконтроля за состоянием здоровья, рационального и активного отношения к своему заболеванию.

Предпосылки возникновения школ здоровья

Несмотря на прогресс в медицинской науке в по-

следние десятилетия, все достижения современной медицины могут остаться нереализованными на практике, если между врачом и пациентом не будут установлены партнерские отношения и истинное сотрудничество [2-5]. Одним из способов формирования партнерства «врач-пациент» является обучение пациентов. Образовательные программы для пациентов позволяют сформировать партнерство между врачом и больным. Пациент должен понимать, что назначенная терапия представляет собой методы и средства достижения конкретных целей. Пациенту необходимо не только добросовестно соблюдать все требования врача, но также быть активным участником процесса своего лечения и реабилитации: отслеживать все нюансы своего состояния и своевременно информировать лечащего врача о негативных и позитивных фактах. Это необходимо для своевременной коррекции лечения и формирования у больного навыков доврачебного самоконтроля.

Первый опыт обучения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в нашей стране был получен в 1982 году, когда на базе городской клини-

ческой больницы №15 г. Москвы был создан коронарный клуб (КК) для амбулаторной реабилитации больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [6]. Одним из основных видов деятельности КК было внедрение образовательных программ для больных и их родственников. В конце 90-х годов прошлого столетия возникла новая форма обучения больных ССЗ, так называемые школы здоровья (ШЗ). В настоящее время существуют и активно действуют ШЗ для пациентов с артериальной гипертензией (АГ), стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда или инвазивное вмешательство на сердце, имеющих избыточную массу тела и др. [7-10]. ШЗ для пациентов с АГ включена в отраслевой классификатор «Сложные и комплексные медицинские услуги» 9150-0.09.0002-2001 (приказ Минздрава РФ №268 от 16.07.2001 г. «Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации»). Данный классификатор был разработан с учетом принципов, правил и требований Государственной системы стандартизации РФ (ГОСТ Р 1.0.-92-ГОСТ Р 1.5-92).

Занятия в ШЗ направлены на достижение основных целей обучения пациентов:

- повышение информированности пациентов о своём заболевании и его факторах риска (ФР);

- повышение ответственности пациентов за сохранение своего здоровья;
- формирование рационального и активного отношения пациента к заболеванию, мотивации к оздоровлению, приверженности к лечению и выполнению рекомендаций врача;
- формирование у пациентов умений и навыков самоконтроля за состоянием здоровья и оказания первой доврачебной помощи в случаях обострений и кризов;
- формирование у пациента навыков и умений по снижению неблагоприятного влияния на их здоровье поведенческих ФР (питание, двигательная активность, управление стрессом, отказ от вредных привычек) [11].

Соотношение андрагогической и педагогической моделей обучения в ШЗ

При формировании образовательных программ для пациентов, а также непосредственно в процессе обучения необходимо учитывать, что пациенты – это взрослые люди со своими сформировавшимися жизненными принципами и привычками. Последние стали образом их жизни, и любое вмешательство в этот образ жизни вызывает естественную в этой ситуации

Таблица 1. Педагогическая модель обучения (по С.И.Змеёву [1])

Социально-психологические установки обучаемых	Характер установки	Деятельность и роль обучаемого	Деятельность и роль обучающего	Характер организации процесса обучения
Самосознание обучаемого	Ощущение зависимости, подчиненности, несамостоятельности	Пассивная роль; деятельность по восприятию (рецептивная)	Ведущая роль, деятельность по определению всех параметров обучения	Трансляция (передача и прием) социального опыта
Опыт обучаемого	Отсутствие или незначительный объем	Малая ценность опыта обучаемого; деятельность по подражанию обучающему	Ведущая роль обучающего; роль образца для образования; основной источник ЗУНКов	Деятельность по образцам; преимущественно информационные методы обучения
Готовность к обучению (мотивация) и цель обучения	Определяются внешними факторами (социальным принуждением), малая мотивация	Незначительная роль в формировании мотивации и определении цели обучения; деятельность по восприятию определенных извне целей и мотивов обучения	Создатель искусственной мотивации; деятельность по определению цели обучения	Стандартизация обучения, преследующая общие унифицированные цели обучения
Использование полученных ЗУНКов	Отложенное, в неизвестных условиях и сроках	Заучивание ЗУНКов про запас, накопление ЗУНКов без связи с практической деятельностью	Передача как можно большего количества ЗУНКов без определенных связей с практикой	Обучение по несвязанным друг с другом дисциплинам, в логике отдельных дисциплин
Участие в организации процесса обучения	Пассивное	Пассивное участие на этапах диагностики и реализации процесса обучения	Организация процесса обучения	Раздельная деятельность обучаемого и обучающего по организации процесса обучения

Таблица 2. Андрагогическая модель обучения (по С.И.Змеёву [1])

Социально-психологические установки обучаемых	Характер установки	Деятельность и роль обучаемого	Деятельность и роль обучающего	Характер организации процесса обучения
Самосознание обучаемого	Осознанное стремление к самостоятельности, независимости, самоуправлению	Активная, ведущая роль в определении параметров обучения; самостоятельный поиск информации	Оказание помощи в определении параметров обучения и поиске информации	Процесс самостоятельного определения параметров обучения и поиска ЗУНКов
Опыт обучаемого	Наличие значительного жизненного (бытового, социального, профессионального) опыта	Важная роль опыта обучающегося; использование его в качестве одного из источников обучения	Оказание помощи в выявлении и использовании в процессе обучения опыта обучающегося	Опора на опыт обучающегося, поисково-опытные методы обучения
Готовность к обучению (мотивация) и цель обучения	Определяются необходимостью решить жизненно важную проблему; высокая мотивация	Ведущая роль и деятельность в формировании мотивации и определении цели обучения	Оказание помощи в выявлении образовательных потребностей и определении цели обучения	Индивидуализация обучения, преследующая конкретные индивидуальные цели обучения
Использование полученных ЗУНКов	Немедленное и безотлагательное, в целях решения жизненно важной проблемы	Приобретение ЗУНКов, необходимых для решения жизненно важной проблемы	Оказание помощи в отборе содержания обучения	Обучение по междисциплинарным блокам (модулям)
Участие в организации процесса обучения	Активное	Активное участие в организации процесса обучения на всех его этапах	Организация совместной деятельности по организации процесса обучения	Совместная деятельность обучающегося и обучающего по организации процесса обучения

реакцию неприятия, по крайней мере, в начале. Исходя из этого, при обучении пациентов в ШЗ должна применяться андрагогическая модель обучения, в которой главная, ведущая роль в организации процесса обучения на всех его этапах принадлежит самому обучающемуся. Взрослый обучающийся – активный элемент, один из равноправных субъектов процесса обучения [1]. Однако при ближайшем рассмотрении процесса обучения пациентов в ШЗ мы видим, что не все составляющие этого процесса укладываются в андрагогическую модель обучения. Например, пациенты не всегда могут адекватно определять цели, содержание и результаты обучения в ШЗ, так как не обладают для этого специальными медицинскими знаниями. Пациент в данном случае полностью зависит от преподавателя-врача, и это обуславливает наличие в процессе обучения элементов педагогической модели обучения. Таким образом, процесс обучения в ШЗ содержит в себе элементы как андрагогической, так и педагогической моделей обучения.

Та или иная модель обучения несут в себе идеальное, наиболее полное представление о процессе обучения, и при практическом применении ни одна модель не реализуется полностью.

Современная андрагогическая модель обучения наиболее полно была изложена в работе профессора С.И. Змеёва [1]. Основные характеристики педагогической и андрагогической моделей обучения пред-

ставлены в табл. 1 и 2.

Обе модели имеют пять основных параметров, характеризующих обучающихся:

- самосознание;
- наличие жизненного опыта;
- готовность к обучению (мотивация) и цель обучения;
- ориентация на использование знаний, умений, навыков, личностных качеств и ценностных ориентаций (ЗУНКов);
- участие в организации процесса обучения.

Ниже мы рассмотрим соотношение андрагогической и педагогической моделей обучения в ШЗ для пациентов по основным параметрам, характеризующим обучающихся.

Самосознание обучающегося

Все пациенты, проходящие обучение в ШЗ, являются взрослыми, сформировавшимися людьми и, казалось бы, в отношении самосознания должны укладываться в андрагогическую модель обучения. Эта модель предполагает, что взрослые обучающиеся должны играть ведущую, определяющую роль в процессе своего обучения, так как они имеют глубокую потребность в самостоятельности и самоуправлении. Однако в связи с отсутствием у пациентов специальных медицинских знаний (как общих, так и по сердечно-сосудистым заболеваниям в частности) у них возникают

затруднения при определении цели, содержания и результатов обучения. Таким образом, пациент полностью зависит от преподавателя-врача, и процесс обучения преимущественно проходит по педагогической модели обучения: пациенты несамостоятельны, играют пассивную роль, все параметры обучения определяет преподаватель-врач, процесс обучения носит характер трансляции (передача и прием) ЗУНКов. Однако и в этой ситуации преподаватель-врач не должен забывать, что имеет дело со взрослыми людьми. Как показывает практический опыт, неправильно данный совет, авторитарная рекомендация или недостаточно обоснованная необходимость изменения образа жизни, скорее всего, пациентом не будет воспринята или не будет выполнена. Именно по этой причине пациенты при анонимном опросе о причинах невыполнения ими рекомендаций врача (в частности, рекомендаций по отказу от вредных привычек или по изменению этих привычек) отвечают, что советы врача неубедительны [11].

Опыт обучающегося

В андрагогической модели обучения опыт, накопленный взрослым человеком по мере своего роста и развития, может быть использован в качестве источника обучения как самого обучающегося, так и других людей. У большинства пациентов наличие опыта болезни зависит от длительности заболевания (чем короче длительность заболевания, тем меньше опыт) либо, как правило, носит субъективный характер, имеющий мало общего с научными медицинскими знаниями. Таким образом, с точки зрения опыта пациента, обучение в ШЗ укладывается в педагогическую модель обучения, так как опыт обучающегося может быть использован лишь в качестве отправной точки обучения. Главное же значение имеет опыт преподавателя-врача, который является основным источником ЗУНКов.

Готовность к обучению (мотивация)

В андрагогической модели обучения мотивация обучающихся учиться определяется их потребностью в изучении чего-либо для решения их конкретных жизненных проблем. Так, у пациентов, которые проходят обучение в ШЗ, цель совершенно ясная и простая: применяя на практике ЗУНКи, приобретенные в процессе обучения, максимально снизить негативные влияния болезни и её ФР на собственное здоровье. Поэтому учебные программы в ШЗ строятся так, чтобы полученные знания пациент мог сразу применить в реальной жизни.

Готовность обучающегося к обучению в рамках педагогической модели определяется, как правило, внешними причинами: принуждением, давлением общества или родителей и т.д. Обучающийся в этом слу-

чае вынужден создавать искусственную мотивацию для обучения.

Таким образом, с точки зрения мотивации, обучение в ШЗ для пациентов полностью соответствует андрагогической модели.

Ориентация на использование ЗУНКов

При обучении в ШЗ пациенты крайне заинтересованы применить полученные знания и навыки немедленно, чтобы более эффективно бороться с различными проявлениями своего заболевания. В соответствии с этими запросами и строятся программы занятий в ШЗ, а процесс обучения проходит по андрагогической модели. Напротив, педагогическая модель обучения предполагает заучивание ЗУНКов про запас, отсутствие их связи с реальной практикой, что не соответствует потребностям пациентов, которые обучаются в ШЗ.

Участие в организации процесса обучения

Андрагогическая модель обучения предполагает, что весь процесс обучения строится на совместной деятельности обучающихся и обучающихся, иначе процесс обучения просто не может быть реализован. Конечно, при обучении в ШЗ пациенты могут принимать участие в организации процесса обучения, однако это участие больше пассивное и главным организатором процесса обучения является обучающий, что соответствует педагогической модели обучения.

Одним из путей преодоления пассивности пациентов по участию в организации процесса обучения может стать оценка потребности больных в конкретных видах обучения в соответствии с профилем заболевания. Например, оценка потребности населения в профилактических услугах [12], проведенная на базе одной из территориальных поликлиник г. Москвы, показала, что большинство (69,4%) курящих пациентов хотят бросить курить, но не знают, как это сделать. Более половины опрошенных (57,8%) нуждались в обучении приемам контроля над стрессовыми ситуациями. Снизить свой вес хотели бы 46,6% опрошенных. Повысить свою физическую активность считали необходимым 97,1% мужчин и 25,7% женщин. Из приведенного примера видно, что более половины из опрошенных пациентов могут четко сформулировать цель обучения и тем самым активно включиться в организацию процесса обучения.

Таким образом, выше проведенный анализ соотношения андрагогической и педагогической моделей обучения в ШЗ для пациентов показал, что на современном этапе развития в процессе обучения еще может преобладать педагогическая модель. Однако в последних разработках отечественных авторов [13] уже

максимально использована андрагогическая модель обучения.

Заключение

Таким образом, выше проведенный анализ соотношения андрагогической и педагогической моделей обучения в ШЗ для пациентов показал, что на современном этапе развития в процессе обучения преобладает педагогическая модель. Для повышения эффективности обучения пациентов в ШЗ разработчикам образовательных программ следует активно внед-

рять основные принципы андрагогики в процесс обучения. По нашему мнению, ведущим принципом должна стать индивидуализация обучения, когда преподаватель-врач совместно с пациентом создают индивидуальную программу обучения, ориентированную на конкретные образовательные потребности и цели обучения пациента. Разработанная индивидуальная программа обучения должна также учитывать опыт, уровень исходных знаний, психофизиологические и когнитивные особенности пациента.

Литература

1. Змеёв С.И. Андрагогика: основы теории, истории и технологии обучения взрослых. М.: ПЕР СЭ; 2007.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;1:5-10.
3. Петричко Т.А., Шапиро И.А. Лечение управляемых сердечно-сосудистых заболеваний с использованием лечебно-диагностических стандартов и формуляра лекарственных средств в практике амбулаторно-поликлинических учреждений. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2004;(11):35-9.
4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации (Первый Доклад экспертов ВОЗ, МОГ, ВНОК). Клиническая фармакология и терапия 2000;9(3):5-30.
5. Оганов Р.Г., Вялков А.И., редакторы. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний (основные термины и понятия). М.; 2001.
6. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология. Руководство для врачей. М.: Медиа-77; 2007.
7. 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;2:3-10.
8. Ушакова С.Е., Концевая А.В., Княжевская О.В. и др. Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертонией на приверженность лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;1:32-36.
9. Калинина А.М., Концевая А.В. Школы здоровья для пациентов с хроническими заболеваниями и факторами риска. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза 2007;5(12):23-30.
10. Концевая А.В., Калинина А.М., Спивак Е.Ю. Социально-экономическая эффективность «Школ здоровья» для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2008;2:3-8
11. Михайлова Н.В, Калинина А.М., Олейников В.Г. и др. Повышение качества медицинской помощи через образовательные программы для пациентов. В: Новые профилактические технологии в кардиологической практике. Сборник статей и тезисов под ред. академика РАМН Р.Г.Оганова. М.: 2005. С.12-25.
12. Калинина А.М., Еганян Р.А., Лахман Е.Ю. и др. Оценка потребности населения в профилактических услугах. Новые профилактические технологии в кардиологической практике. Сборник статей и тезисов под ред. академика РАМН Р.Г.Оганова. М.: 2005. С.55-67.
13. Калинина А.М., Поздняков Ю.М., Ощепкова Е.В. и др. Школа здоровья: артериальная гипертония. Руководство для врачей под ред. академика РАМН Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоза легочной артерии

Члены рабочей группы: Adam Torbicki, председатель (Польша)*, Arnaud Perrier (Швейцария), Stavros Konstantinides (Германия), Giancarlo Agnelli (Италия), Nazzareno Galie` (Италия), Piotr Pruszczyk (Польша), Frank Bengel (США), Adrian J.B. Brady (Великобритания), Daniel Ferreira (Португалия), Uwe Janssens (Германия), Walter Klepetko (Австрия), Eckhard Mayer (Германия), Martine Remy-Jardin (Франция), and Jean-Pierre Bassand (Франция)

Члены Комитета ESC по практическим рекомендациям: Alec Vahanian, Председатель (Франция), A. John Camm (Великобритания), Raffaele De Caterina (Италия), Veronica Dean (Франция), Kenneth Dickstein (Норвегия), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Irene Hellemans (Нидерланды), Steen Dalby Kristensen (Дания), Keith McGregor (Франция), Udo Sechtem (Германия), Sigmund Silber (Германия), Michal Tendera (Польша), Petr Widimsky (Чехия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Jose-Luis Zamorano, координатор (Испания), Felicita Andreotti (Италия), Michael Ascherman (Чехия), George Athanassopoulos (Греция), Johan De Sutter (Бельгия), David Fitzmaurice (Великобритания), Tamas Forster (Венгрия), Magda Heras (Испания), Guillaume Jondeau (Франция), Keld Kjeldsen (Дания), Juhani Knuuti (Финляндия), Irene Lang (Австрия), Mattie Lenzen (Нидерланды), Jose Lopez-Sendon (Испания), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Leopoldo Perez Isla (Испания), Udo Schwehr (Германия), Lucia Torrasca (Италия), Jean-Luc Vachieri (Бельгия)

*Автор, ответственный за переписку: Department of Chest Medicine, Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, ul. Plocka 26, 01-138 Warsaw, Poland. Tel: þ48 22 431 2114

Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal (2008) 29, 2276-2315

© 2008 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

(Окончание, начало в предыдущем номере)

Оценка прогноза

Клиническая оценка состояния гемодинамики

Артериальная гипотония и шок

Прогностическое значение шока и артериальной гипотонии при острой ТЭЛА было недавно проанализировано в обзоре [33]. Данные были получены, в основном, в таких исследованиях, как ICOPER и регистр MAPPET [17,51]. По данным анализа ретроспективного исследования ICOPER, у пациентов с систолическим АД < 90 мм рт.ст. 90-дневная летальность составила 52,4% (95% ДИ 43,3-62,1), а у больных с нормальным АД – 14,7% (95% ДИ 13,3-16,2) [171]. В исследовании MAPPET системная гипотония (систолическое АД < 90 мм рт.ст. или его снижение, по крайней мере, на 40 мм рт.ст. в течение 15 мин и более) ассоциировалась с несколько более низким риском, чем шок (внутрибольничная общая смертность 15,2% и 24,5%, соответственно) [51]. Тем не менее, ожидаемая летальность все равно очень высока, что позволяет отнести таких пациентов к группе высокого риска, требующей немедленного агрессивного лечения [172].

У больного с ТЭЛА могут развиваться обморок и остановка сердца. В большинстве случаев подобные эпизоды связаны с персистированием системной гипотонии и/или шока, которые являются маркерами высокого риска. У немногих пациентов, когда немедленно восстанавливается сознание и стабилизируется АД, риск следует оценивать индивидуально. Необходимо учитывать тяжесть дисфункции ПЖ и угрозу эмболии при

наличии флотирующего тромба в правых камерах сердца или тромбоза проксимальных вен нижних конечностей.

Таким образом, шок и гипотония – это основные маркеры высокого риска ранней смерти у больных острой ТЭЛА.

Маркеры дисфункции правого желудочка

Эхокардиография

Эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки дисфункции правого желудочка (ПЖ) выявляют, по крайней мере, у 25% больных с ТЭЛА [173]. При мета-анализе у таких пациентов выявлено увеличение риска смерти более чем в 2 раза [174]. В 2 из 7 исследований оценивали риск у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [140,175]. В таких случаях чувствительность Дисфункция ПЖ ассоциировалась с абсолютным увеличением смертности, связанной с ТЭЛА, на 4-5% [174]. Чувствительность этого предиктора составила 56-61%. У пациентов с нормальной ЭхоКГ прогноз был прекрасным: в большинстве исследований госпитальная смертность, связанная с ТЭЛА, была менее 1% (табл. 9) [140-142].

К сожалению, ЭхоКГ-критерии дисфункции ПЖ в опубликованных исследованиях различались и включали в себя дилатацию, гипокинезию, увеличение отношения диаметров ПЖ и ЛЖ и скорости потока трикуспидальной регургитации (см. табл. 9) [173,176]. Учитывая отсутствие общепринятых критериев дисфункции ПЖ, пациента можно отнести к группе низкого риска только при абсолютно нормальных результатах ЭхоКГ. Это имеет особое значение, так как в некоторых

Таблица 9. Основные исследования, в которых изучались определение и прогностическое значение эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка при острой ТЭЛА

Автор	n	Характеристики пациентов	Эхокардиографические критерии	Ранняя летальность при наличии и отсутствии дисфункции ПЖ
Goldhaber et al. [175]	101	Нормальное АД	Гипокинезия и дилатация ПЖ	4,3 и 0%
Ribeiro et al. [141]	126	Нормальное АД и гипотония	Дисфункция ПЖ	12,8 и 0%
Kasper et al. [142]	317	Нормальное АД и гипотония	ПЖ > 30 мм или ТН > 2,8 м/с	13 и 0,9%
Grifoni et al. [140]	162	АД ≥ 100 мм рт. ст.	По крайней мере, 1 из следующих: ПЖ > 30 мм или ПЖ/ЛЖ > 1 Парадоксальное систолическое движение перегородки АСТ < 90 мс или пиковый градиент трикуспидальной регургитации > 30 мм рт.ст.	4,6 и 0%
Kucher et al. [176]	1035	АД ≥ 90 мм рт. ст.	Дисфункция ПЖ	16,3 и 9,4% ^a

Приведены результаты анализа внутрибольничной смертности, связанной с ТЭЛА, исключая ^a30-дневную общую смертность. ПЖ – правый желудочек, ТН – трикуспидальная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, АСТ – время акселерации выброса из ПЖ.

исследованиях наличие только ЭхоКГ-признаков перегрузки ПЖ давлением (таких, как увеличение пикового градиента трикуспидальной регургитации и снижение времени ускорения выброса из ПЖ) считали достаточным для диагностики дисфункции этой камеры сердца [140]. Помимо диагностики дисфункции ПЖ, ЭхоКГ позволяет выделить два специфических маркера, каждый из которых ассоциируется с удвоенным риском смерти от ТЭЛА: шунтирование крови справа налево через открытое овальное отверстие и тромбы в правых камерах сердца [159, 177].

Компьютерная томография

Контрастная спиральная компьютерная томография (КТ), которая применяется для ангиографии легких, позволяет измерять отношение диаметров ПЖ и ЛЖ, но не дает прямой информации о функции ПЖ. При однодетекторной КТ для измерения максимальных размеров желудочков необходимо исследование в поперечных грудных проекциях. Отношение размеров ПЖ и ЛЖ было > 1,0 у 58% из 120 первоначально стабильных пациентов с ТЭЛА. При оценке вероятности смерти от ТЭЛА в течение 30 дней PPV этого показателя составило 10% (95% ДИ 2,9-17,4). Сочетание отношения размеров ПЖ и ЛЖ > 1,0 и КТ индекса обструкции сосуда > 40% повысило PPV до 18,8%. При оценке вероятности неосложненного течения предсказательное значение отношения ПЖ и ЛЖ ≤ 1,0 составило 100% (95% ДИ 94,3-100) [178].

В двух исследованиях, проводившихся одними и теми же авторами, применялась КТ с 16 детекторами. В пилотном исследовании было показано, что отношение размеров ПЖ и ЛЖ > 0,9, измеренное в четырехкамерной проекции, позволяет несколько точнее выделить пациентов с ТЭЛА и оценить ее прогноз, чем тот же показатель, измеренный в аксиальной проекции [179]. В более крупном исследовании, в которое был

включен 431 пациент, отношение размеров ПЖ и ЛЖ превышало 0,9 у 64% больных с ТЭЛА, а NPV и PPV этого показателя (30-дневная смертность) составили 92,3% и 15,6%, соответственно. Относительный риск смерти в течение 30 дней при увеличении отношения размеров правого и левого желудочков составил 5,17 (95% ДИ 1,63-16,35; p=0,005) после внесения поправки на другие факторы риска, такие как пневмония, рак, хроническая обструктивная болезнь легких и пожилой возраст [180].

Большинство менее крупных исследований свидетельствует о том, что КТ имеет значение для стратификации риска у пациентов с подтвержденной ТЭЛА [181]. В первую очередь, с помощью этого метода можно выделить пациентов низкого риска на основании отсутствия дилатации ПЖ. Другие показатели, такие как форма межжелудочковой перегородки или размеры легочной артерии, не имели прогностического значения; роль более сложного индекса обструкции сосудов окончательно не установлена [182-184].

Мозговой натрийуретический пептид

Дисфункция желудочков сопровождается растяжением миокарда, которое приводит к выделению мозгового натрийуретического пептида (BNP). Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что при острой ТЭЛА уровни BNP или N-терминального proBNP (NT-proBNP) отражают тяжесть нарушения функции ПЖ и гемодинамики [185-188]. Последние исследования показали, что BNP и NP-proBNP как маркеры дисфункции ПЖ дополняют прогностическую информацию, полученную при ЭхоКГ [188, 189].

Хотя повышенные концентрации BNP и NT-proBNP ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, их PPV низкое (12-26%). С другой стороны, низкие уровни BNP и NT-proBNP могут быть использованы для надежной идентификации пациентов с низким риском смерти в

ближайшем периоде и других неблагоприятных исходов (NPV 94-100%) [186,190-194].

Другие маркеры дисфункции ПЖ

Расширение югулярных вен, не связанное с тампонадой сердца и опухолями средостения, может быть надежным признаком дисфункции ПЖ у больных с ТЭЛА. Другие клинические проявления, такие как шум трикуспидальной регургитации и правожелудочковый галоп, более субъективны и могут ввести в заблуждение. Появление ЭКГ-признаков перегрузки ПЖ, в том числе отрицательных зубцов Т в отведениях V1-V4, комплекса QR в отведении V1, классического комплекса S1Q3T3 и неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса, имеет диагностическое значение, но характеризуется ограниченной чувствительностью [59,195-197]. Катетеризация ПЖ позволяет прямо измерить давление заполнения желудочка и сердечный выброс, однако широкое применение этого метода для стратификации риска при острой ТЭЛА не рекомендуется.

Таким образом, дисфункция ПЖ ассоциируется со средним риском смерти больных с ТЭЛА в ближайшем периоде. Исползованию маркеров дисфункции ПЖ препятствует отсутствие общепринятых критериев, которые в некоторых исследованиях включали в себя изолированные признаки легочной гипертензии.

Маркеры повреждения миокарда

Сердечные тропонины

У пациентов, умерших от массивной ТЭЛА, обнаруживали трансмуральный инфаркт ПЖ, несмотря на отсутствие изменений коронарных артерий [198,199]. В нескольких исследованиях было отмечено увеличение уровней сердечных тропонинов у больных с ТЭЛА [189,193,200-207]. Хотя причиной их повышения может быть не только поражение ПЖ, повышенные уровни тропонинов в плазме ассоциировались с ухудшением прогноза у больных с ТЭЛА [208].

В первом исследовании тропонин Т определялся (>0,1 нг/мл) у 0,35% и 50% больных немассивной, субмассивной и клинически массивной ТЭЛА, соответственно [202]. Положительный Т-тропонин ассоциировался с внутрибольничной смертностью, которая составила 44% (против 3% у пациентов с отрицательным результатом теста; отношение шансов 15,2; 95% ДИ 1,2-190,4). В другом исследовании уровни тропонинов I и T коррелировали с внутрибольничной смертностью и осложненным клиническим течением [204]. Увеличение внутрибольничной смертности было также отмечено у пациентов с нормальным АД и ТЭЛА при уровне тропонина Т всего 0,01 нг/мл (отношение шансов 21,0; 95% ДИ 1,2-389,0) [206]. Кровь следует брать повторно в течение 6-12 ч после госпитали-

зации, так как отрицательные результаты теста могут сменяться положительными [206]. В крупном клиническом исследовании были проанализированы результаты обследования 458 пациентов с субмассивной ТЭЛА. У 13,5% из них уровень тропонина I в течение 24 ч после появления симптомов превышал 0,5 нг/мл. Повышение уровня сердечного тропонина сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в течение 3-х мес в 3,5 раза (95%; ДИ 1,0-11,9) [201]. Доля пациентов, у которых уровень тропонина I превышал 2,3 мг/л, что соответствует его значениям при остром инфаркте миокарда, составила 3,5% (95% ДИ 2,0-5,6). В большинстве случаев PPV повышенного уровня тропонина при оценке риска ранней смертности от ТЭЛА составляло 12-44%, а NPV было очень высоким (99-100%) независимо от метода исследования и нормативных значений. Недавно при мета-анализе было подтверждено, что повышенные уровни тропонина сочетаются с увеличением смертности в подгруппе пациентов со стабильной гемодинамикой (отношение шансов 5,9; 95% ДИ 2,7-12,9) [208].

Новые маркеры повреждения миокарда

Имеются отдельные сообщения о прогностическом значении других биомаркеров повреждения миокарда при острой ТЭЛА. Недавно было показано, что сердечный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP) и являющийся ранним маркером поражения сердца, имеет преимущества перед тропонином и миоглобином при стратификации риска у госпитализированных больных с ТЭЛА. При оценке риска ранней смерти от ТЭЛА значения PPV и NPV уровня H-FABP >6 нг/мл составили 23-37% и 96-100%, соответственно [209,210].

Сочетание маркеров поражения миокарда и дисфункции ПЖ

Одновременное измерение уровней тропонина и NT-proBNP позволяло точнее стратифицировать нормотензивных пациентов с ТЭЛА. У пациентов с высокими уровнями сердечного тропонина T и NT-proBNP 40-дневная смертность от ТЭЛА превышала 30%. У пациентов с изолированным повышением уровня NT-proBNP смертность была промежуточной (3,7%), тогда как низкие уровни обоих биомаркеров указывали на благоприятный краткосрочный прогноз [189].

Альтернативный подход предполагает измерение уровня тропонина в сочетании с ЭхоКГ. В одном исследовании сочетание уровня сердечного тропонина I >0,1 нг/л и отношения размеров ПЖ и ЛЖ >0,9 по данным ЭхоКГ позволило выделить пациентов, у которых общая смертность в течение 30 дней составила 38% [211]. Сохранная функция ПЖ без биохимических признаков поражения миокарда указывала на прекрасный прогноз [193,211,212].

Имеющиеся сегодня данные не позволяют рекомендовать нормативные значения маркеров поражения миокарда, которые могли бы использоваться в клинической практике для выбора стратегии диагностики и лечения у пациентов невысокого риска. В многоцентровом исследовании изучается эффективность тромболизиса у нормотензивных пациентов с ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ и повышенным уровнем тропонина.

Таким образом, у больных с ТЭЛА можно выявить признаки поражения миокарда на основании определения уровней тропонинов Т и I. Положительные результаты теста ассоциируются с промежуточным риском смерти у больных с острой ТЭЛА. Трудности применения маркеров поражения миокарда в клинической практике связаны с отсутствием общепринятых критериев их оценки. Новые маркеры повреждения миокарда в сочетании с анализом дисфункции ПЖ могут иметь значение для дополнительной стратификации риска у больных с острой ТЭЛА.

Дополнительные факторы риска

Клинические и обычные лабораторные тесты

Некоторые результаты обычного клинического и лабораторного обследования имеют прогностическое значение при ТЭЛА. Многие из них связаны с основными или сопутствующими заболеваниями и не отражают тяжесть ТЭЛА. Например, в регистре ICOPER прогностическими факторами были возраст старше 70 лет, злокачественная опухоль, застойная сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких [17]. На основании нескольких других клинических и лабораторных показателей предложены [169,213] и подтверждены в исследованиях [214,215] индексы оценки риска. Некоторые из них предназначены для выделения пациентов группы низкого риска [169, 214-216], у которых возможна амбулаторная терапия, тогда как другие применяются для идентификации пациентов высокого риска [193,206], которые нуждаются в более интенсивном лечении.

Женевский индекс прогноза представляет собой 8-балльную систему, которая основывается на 6 неблагоприятных прогностических факторах: рак и гипотония <100 мм рт.ст. (по 2 балла каждый), сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в анамнезе, артериальная гипоксемия (PaO₂ <8 кПа) и ТГВ, доказанный при эхографии (по 1 баллу) [169]. Мужской пол, тахикардия, гипотермия, нарушение психического состояния и низкая сатурация артериальной крови кислородом также имеют прогностическое значение и применяются для оценки риска [213]. Для расчета этого индекса используют 11 клинических показателей. В зависимости от риска смерти от любых причин в течение 30 дней пациентов

Таблица 10. Клинические предикторы смерти от любых причин в течение 30 дней у больных с острой ТЭЛА [214]

Показатели	Баллы
Возраст	1/год
Мужской пол	10
Рак	30
Сердечная недостаточность	10
Хроническая болезнь легких	10
Частота сердечных сокращений >110 в минуту	20
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30
Частота дыхания ≥30 в минуту	20
Температура тела <36°C	20
Дезориентация, летаргия, ступор, кома	60
SaO ₂ <90%	20
Группы риска (смерть от любых причин в течение 30 дней): класс I - <65 баллов (0%), класс II – 66-85 баллов (1%), класс III – 86-105 баллов (3,1%), класс IV – 106-125 баллов (10,4%), класс V - >125 баллов (24,4%). Низкий риск – классы I и II (0-1%). SaO ₂ – пульсоксиметрия.	

подразделяют на 5 групп (от очень низкого до очень высокого риска) (табл. 10).

Повышенный уровень креатинина в сыворотке также имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных с острой ТЭЛА [17,189]. В другом исследовании NPV уровня Д-димера <1500 мкг/л при оценке риска смерти от любых причин в течение 3 мес составило 99% [217].

Таким образом, различные клинические и обычные лабораторные показатели имеют прогностическое значение у больных с острой ТЭЛА. Анализ этих факторов может оказаться полезным для окончательной стратификации риска.

Стратегия оценки прогноза

Одновременно с диагнозом ТЭЛА необходимо оценить прогноз, чтобы стратифицировать риск и выбрать тактику лечения. Стратификация риска проводится в несколько этапов начиная с клинической оценки гемодинамического состояния и заканчивая лабораторными тестами (см. табл. 2 и 3 в разделе «Тяжесть ТЭЛА»).

Критерием высокого риска считают наличие шока или стойкой артериальной гипотонии (систолическое АД <90 мм рт.ст. или снижение его, по крайней мере, на 40 мм рт.ст. в течение более 15 мин, не связанное с аритмией, гиповолиемией или сепсисом). ТЭЛА высокого риска угрожает жизни и требует неотложного лечения [33,171].

У нормотензивных пациентов группы невысокого риска наличие маркеров дисфункции ПЖ [173] и/или поражения миокарда [208] указывает на промежуточный риск. Представляется вероятным, что при на-

личии обоих факторов риск выше, чем у пациентов, у которых результаты анализа функции ПЖ и оценки поражения миокарда расходятся. Хотя в некоторых исследованиях смертность в ближайшем периоде превышала 30%, имеющиеся данные пока недостаточны для того, чтобы сделать окончательные выводы [189,211].

У гемодинамически стабильных пациентов без признаков дисфункции ПЖ или поражения миокарда риск низкий. Пациента с ТЭЛА можно отнести к группе низкого риска, если были определены, по крайней мере, один маркер дисфункции ПЖ и, по крайней мере, один показатель поражения миокарда.

Обычные клинические и лабораторные показатели также могут быть использованы для оценки прогноза у больных с острой ТЭЛА (см. табл. 10). Расчет индекса прогноза с учетом основного и сопутствующих заболеваний имеет значение для оценки возможности ранней выписки пациента с ТЭЛА из стационара и амбулаторного лечения.

Локализацию и распространенность эмболической окклюзии легочных артерий можно оценить с помощью ангиографии (индексы Miller и Walsh) [134,136], спиральной КТ (индекс обструкции) [178] или сцинтиграфии легких [218]. Однако анатомические данные, по-видимому, имеют меньшее значение для стратификации риска, чем анализ функциональных (гемодинамических) последствий ТЭЛА. В связи с этим учитывать их при оценке прогноза не рекомендуется.

Таким образом, стратификация риска проводится на основании гемодинамического состояния, признаков дисфункции ПЖ и поражения миокарда, а также дополнительных клинических и лабораторных показателей.

причина смерти больных с ТЭЛА высокого риска. Следовательно, поддерживающая терапия имеет жизненно важное значение для пациентов с ТЭЛА и правожелудочковой недостаточностью.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что значительное увеличение объема циркулирующей жидкости может привести к ухудшению функции ПЖ за счет механического перерастяжения и/или рефлекторного подавления сократимости миокарда [219]. С другой стороны, в небольшом клиническом исследовании было выявлено увеличение сердечного индекса с 1,6 до 2,0 л/мин/м² после инфузии 500 мл декстрана у нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА и низким сердечным индексом [220]. Создается впечатление, что введение небольшого объема жидкости способствует увеличению сердечного индекса у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным АД.

Изопротеренол - инотропный препарат, который вызывает расширение легочных сосудов, однако этот благоприятный эффект часто перевешивается периферической вазодилатацией. Развивающаяся артериальная гипотония может привести к ухудшению перфузии и ишемии ПЖ [221]. Нордреналин улучшает функцию ПЖ, по-видимому, за счет прямого положительного инотропного эффекта, хотя он также увеличивает коронарную перфузию в результате стимуляции периферических альфа-адренорецепторов сосудов и увеличения системного АД. В клинических исследованиях эффекты нордреналина при ТЭЛА не изучались, поэтому его, вероятно, следует применять только у пациентов с артериальной гипотонией [222]. В небольшом исследовании у пациентов с ТЭЛА, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, добутамин увеличивал сердечный выброс и улучшал транспорт кислорода и оксигенацию тканей при постоянном PO₂ артериальной крови [223]. В другом исследовании у 10 пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД было выявлено увеличение сердечного индекса на 35% после внутривенного введения добутамина в средней дозе; при этом ЧСС, системное АД и среднее давление в легочной артерии существенно не изменились [224]. Следовательно, применение добутамина и/или допамина возможно у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако увеличение сердечного индекса выше физиологических значений может привести к нарастанию несоответствия вентиляции и перфузии за счет дополнительного перераспределения кровотока из окклюзированных, в том числе частично, в неизменные сосуды [221,223]. Адреналин сочетает благоприятные свойства нордреналина и добутамина, но в отличие от последнего не оказывает вазодилатирующего действия [221]. Адреналин может оказаться

Рекомендации: оценка прогноза	Класс ^a	Уровень ^b
<ul style="list-style-type: none"> Для начальной стратификации риска у пациентов с предполагаемой и/или подтвержденной ТЭЛА учитывают наличие шока и артериальной гипотонии. Они позволяют выделить группы пациентов, у которых риск ранней смерти от ТЭЛА высокий и невысокий 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Если риск невысокий, то дальнейшая стратификация пациентов с ТЭЛА на группы промежуточного и низкого риска основывается на наличии маркеров дисфункции ПЖ и поражения миокарда 	Ila	B

^a класс рекомендаций; ^b уровень доказательности

Лечение

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Острая правожелудочковая недостаточность, приводящая к снижению системного выброса, - ведущая

эффективным в лечении больных с ТЭЛА и шоком [225].

Вазодилататоры снижают давление в легочной артерии и сопротивление легочных сосудов у животных и в меньшей степени у больных с ТЭЛА [40,42]. Основной недостаток этих препаратов – отсутствие специфичности действия на легочные сосуды при внутривенном введении. Чтобы преодолеть этот недостаток, вазодилататоры можно вводить ингаляционно [226]. По данным небольших клинических исследований, ингаляция оксида азота может улучшить гемодинамику и газообмен у больных с ТЭЛА [227-229]. Имеются результаты немногочисленных исследований, в которых изучалась эффективность ингаляционного аэрозоля простаглицина в лечении легочной гипертензии, развившейся у больных с ТЭЛА [226,230,231].

Предварительные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что левосимендан восстанавливает сопряжение функции ПЖ и легочной артерии при острой ТЭЛА в результате расширения легочных сосудов и повышения сократимости ПЖ [232].

Растет интерес к применению антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при ТЭЛА. В экспериментальных исследованиях блокаторы рецепторов эндотелина вызывали уменьшение тяжести легочной гипертензии, вызванной массивной ТЭЛА [233,234]. Силденафил также снижал степень повышения давления в легочной артерии при экспериментальной ТЭЛА [235,236].

У больных с ТЭЛА часто выявляют гипоксемию и гипоканию, хотя они в большинстве случаев умеренно выражены. Открытое овальное отверстие может привести к нарастанию гипоксемии за счет шунтирования крови в тех случаях, когда давление в правом предсердии выше давления в левом предсердии [177,237]. Гипоксемия обычно уменьшается при ингаляции кислорода, поэтому механическая вентиляция не требуется. Чтобы свести к минимуму потребность в кислороде, необходимо купировать лихорадку и возбуждение. При чрезмерной работе системы дыхания начинают механическую вентиляцию легких. При этом следует соблюдать осторожность, чтобы избежать нежелательных гемодинамических последствий искусственной вентиляции легких. В частности, положительное внутригрудное давление вызывает уменьшение венозного возврата и ухудшение правожелудочковой недостаточности у пациентов с массивной ТЭЛА. Чтобы поддерживать давление в конце выдоха на уровне ниже 30 см вод. ст., необходимо проводить вентиляцию с низким объемом дыхания (примерно 6 мл/кг безжировой массы тела) [238].

Таким образом, при наличии шока или артериальной гипотонии больные с предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА нуждаются в гемодинамической или респираторной поддержке.

Тромболизис

Рандомизированные исследования [175,218,239-244] показали, что тромболитическая терапия приводит к быстрому восстановлению кровотока в пораженном сосуде и оказывает благоприятное влияние на показатели гемодинамики. В одном из первых небольших исследований через 72 ч после введения стрептокиназы было выявлено увеличение сердечного индекса на 80% и снижение давления в легочной артерии на 40% [245]. В итальянском многоцентровом исследовании при серийной ангиографии было показано, что в конце 2-часовой инфузии рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг обструкция сосудов уменьшилась на 12%, тогда как при применении гепарина подобные изменения отсутствовали [239]. Эффект тканевого активатора плазминогена сопровождался снижением среднего давления в легочной артерии на 30% и увеличением сердечного индекса на 15%. В одном из самых крупных исследований выявлено значительное снижение средней площади ПЖ в конце диастолы через 3 ч после введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [175].

В исследовании USPET была установлена сопоставимая эффективность урокиназы и стрептокиназы, которые вводили в течение 12-24 ч [246]. В последних рандомизированных исследованиях [247,248] введение тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг в течение 2 ч вызывало более быстрое улучшение ангиографических и гемодинамических показателей, чем инфузия урокиназы в течение 12 или 24 ч со скоростью 4400 МЕ/кг/ч, хотя в конце инфузии урокиназы результаты лечения не различались. Двухчасовая инфузия рекомбинантного тканевого активатора плазминогена по эффективности превосходила 12-часовую инфузию стрептокиназы (100000 МЕ/ч), однако разница отсутствовала, когда ту же дозу стрептокиназы вводили в течение 2 ч [249,250]. Более того, в двух исследованиях при сравнении 2-часовой инфузии тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг и более короткой инфузии (15 мин) препарата в дозе 0,6 мг/кг была выявлена тенденция к более быстрому улучшению и некоторому снижению частоты кровотечений при применении 2-часовой схемы [251,252]. Прямая инфузия активатора плазминогена в легочную артерию (в пониженной дозе) не имела каких-либо преимуществ перед системным внутривенным тромболизисом [253]. Подобного подхода следует избегать, так как он сопровождается увеличением риска кровотечений в месте пункции.

Схемы применения стрептокиназы, урокиназы и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена приведены в табл. 11. Удовлетворительные гемодинамические результаты были также получены при введении двух болюсных доз ретеплазы с интервалом 30 мин

Таблица 11. Зарегистрированные схемы применения тромболитических средств при ТЭЛА

Стрептокиназа	250 000 МЕ в виде нагрузочной дозы в течение 30 мин, а затем по 100 000 МЕ/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема – 1,5 млн МЕ в течение 2 ч
Урокиназа	4400 МЕ/кг в виде нагрузочной дозы в течение 10 минут, а затем по 4 400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема – 3 млн МЕ в течение 2 ч
Тканевой активатор плазминогена	100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг в течение 15 мин (максимальная доза 50 мг)

(10 ЕД) [254]. Предварительные результаты неконтролируемого исследования продемонстрировали эффективность и безопасность теноктеплазы при острой ТЭЛА [255]. Гепарин не следует вводить одновременно со стрептокиназой или урокиназой, но его можно ввести во время инфузии альтеплазы.

В целом, примерно 92% больных отвечают на тромболизис, о чем можно судить на основании улучшения клинических и ЭхоКГ-показателей в течение первых 36 ч [256]. Максимальную пользу приносит терапия, начатая в течение первых 48 ч после появления симптомов [243], однако тромболизис может оказаться полезным у пациентов, у которых симптомы сохраняются в течение 6-14 дней [257].

Хотя действие тромболитиков начинается быстро, тем не менее, их преимущество перед гепарином по влиянию на гемодинамику сохраняется в течение первых нескольких дней. Через 1 нед изменения тяжести обструкции сосудов [218,239] и показателей дисфункции ПЖ [258] не различались у пациентов, получавших тромболитики или гепарин.

Тромболитическая терапия сопровождается высоким риском кровотечения, особенно при наличии предрасполагающих факторов. По данным мета-анализа рандомизированных исследований [218,239,241,247,248,252,253,259-261], общая частота больших кровотечений составила 13%, а частота внутричерепных/фатальных кровотечений – 1,8%. Угрожающие жизни кровотечения встречались реже. Частота кровотечений, связанных с тромболизисом, была ниже при применении неинвазивных визуализирующих методов для подтверждения ТЭЛА [262], которые все чаще используют в последние 10 лет.

Оценить общие клинические эффекты тромболизиса у больных с ТЭЛА трудно. За одним исключением [259] дизайн клинических исследований, в которых изучалась эффективность тромболизиса, не предполагал оценку клинических конечных точек. При оценке риска кровотечений и возможной пользы тромболизиса необходимо учитывать естественное течение и прогноз у пациентов высокого, промежуточного и низкого риска. Следовательно, противопоказания к тромболизи-

су, которые считают абсолютными при остром инфаркте миокарда [например, хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 нед или желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца (табл. 12)], могут стать относительными у пациента высокого риска, у которого ТЭЛА создает непосредственную угрозу жизни.

Таким образом, тромболизис – метод первой линии

Таблица 12. Противопоказания к фибринолитической терапии [263]

Абсолютные противопоказания^а
• Геморрагический инсульт или инсульт неясного происхождения любой давности.
• Ишемический инсульт в течение предыдущих 6 мес.
• Поражение или опухоль ЦНС.
• Большая травма/операция/травма черепа в течение предыдущих 3 нед.
• Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца.
• Кровотечение.
Относительные противопоказания
• Транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 мес.
• Пероральная антикоагулянтная терапия.
• Беременность или первая неделя после родов.
• Травматичная реанимация.
• Рефрактерная гипертензия (систолическое АД >180 мм рт. ст.).
• Тяжелое заболевание печени.
• Инфекционный эндокардит.
• Обострение язвенной болезни.
^а противопоказания к тромболизису, которые считают абсолютными при остром инфаркте миокарда, могут стать относительными у пациента высокого риска, у которого ТЭЛА создает непосредственную угрозу жизни.

в лечении пациентов с ТЭЛА высокого риска, у которых имеются кардиогенный шок и/или персистирующая артериальная гипотония. Абсолютные противопоказания к тромболизису весьма немногочисленны. Широкое применение тромболитических средств у пациентов невысокого риска не рекомендуется, однако возможно у части пациентов с промежуточным риском после тщательного анализа факторов риска кровотечений. Пациентам с ТЭЛА низкого риска тромболизис не показан.

Легочная эмболизация

Первая успешная эмболизация из легочной артерии была выполнена в 1924 г, за несколько десятилетий до разработки медикаментозных методов лечения ТЭЛА [264]. Долгое время эмболизация проводилась редко, а данные о ее эффективности и безопасности были немногочисленными. Однако в последние годы в некоторых центрах хирургический метод стал компонентом междисциплинарного подхода к лечению ТЭЛА [265,266].

Традиционно эмболэктомию проводили только пациентам с ТЭЛА, которым могут потребоваться реабилитационные мероприятия. Она также обоснована при наличии противопоказаний к тромболитизису или неадекватном ответе на тромболитическую терапию и у пациентов с открытым овальным отверстием и внутрисердечными тромбами [256,265]. В критических ситуациях могут оказаться полезными переносные системы экстракорпоральной поддержки, которые обеспечивают кровоток и оксигенацию и позволяют выиграть время для установления диагноза [267-269]. В одном исследовании легочную эмболэктомию проводили больным с ТЭЛА и дисфункцией ПЖ без стойкой гипотонии или шока [270].

В кардиохирургических центрах легочная эмболэктомия рассматривается как простая операция. После быстрого введения в наркоз и медианной стернотомии начинают нормотермическое искусственное сердечно-легочное кровообращение. При отсутствии внутрисердечных тромбов и открытого отверстия следует избегать пережатия аорты и кардиоплегической остановки сердца [266,270]. Тромбы могут быть удалены после рассечения ствола легочной артерии и дополнительно артериотомии правой легочной артерии. После операции может потребоваться продолжение искусственного кровообращения до восстановления функции ПЖ. Если перед операцией проводился тромболитизис, может развиться кровотечение, хотя тромболитическая терапия не является противопоказанием к хирургическому лечению [270]. Целесообразность установки фильтра в нижнюю полую вену в периоперационном периоде остается спорной.

В прошлом эмболэктомию сопровождалась высокой ранней смертностью [271-273]. По мере расширения показаний к эмболэктомии у пациентов с дисфункцией ПЖ, но без признаков тяжелого шока, ранняя смертность составила 6-8% [256,266,270].

У пациентов с острой ТЭЛА на фоне длительно сохраняющейся одышки и тяжелой легочной гипертензии вероятно развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Таких пациентов не считают кандидатами на легочную эмболэктомию, так как им следует проводить эндартерэктомию в специализированных центрах [274].

Таким образом, сегодня легочная эмболэктомию может быть эффективным методом лечения ТЭЛА у пациентов высокого риска при наличии абсолютных противопоказаний к тромболитизису или неэффективности тромболитической терапии.

Чрескожная катетерная эмболэктомию и фрагментация тромба

Чрескожные методы восстановления проходимости частично окклюзированных ствола легочных артерий

или основных ветвей легочных артерий могут сохранить жизнь некоторым пациентам, относящимся к группе высокого риска [275,276]. Хотя их эффективность подтверждают только отдельные описания или серии случаев, подобные методы могут быть альтернативой тромболитизису у пациентов с абсолютными противопоказаниями к введению тромболитических средств, а также дополнением к тромболитической терапии при сохранении нарушений гемодинамики. Они могут применяться в качестве альтернативы хирургическому вмешательству, если невозможно немедленное проведение искусственного кровообращения.

В 1969 г был предложен катетер Greenfield, предназначенный для эмболэктомии [277], который является единственным устройством, зарегистрированным FDA. Методы фрагментации и дисперсии тромбов с помощью обычных сердечных катетеров [275] или специально разработанных ротационных или других устройств [278] технически совершенствуются с конца 80-х гг. При их применении были получены переменные результаты, однако подобные методы не изучались в адекватных клинических исследованиях.

Введение некоторых устройств в легочные артерии может оказаться сложным, особенно при окклюзии правой основной легочной артерии. Катетеры следует использовать только при поражении основных артерий, так как фрагментация тромба в менее крупных ветвях обычно не приносит пользы и может сопровождаться повреждением стенки сосуда и ее перфорацией [279].

После успешной фрагментации тромба возможно значительное улучшение гемодинамики. Фрагментацию следует немедленно прекратить в случае восстановления гемодинамики независимо от ангиографического результата. Значительное улучшение легочного кровотока может наблюдаться при небольших ангиографических изменениях.

Осложнения чрескожных методов лечения включают в себя травму в месте пункции (обычно бедренной вены), перфорацию структур сердца, тампонаду и реакцию на контрастное вещество.

Таким образом, катетерная эмболэктомию или фрагментация тромба могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению у пациентов высокого риска, если тромболитизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным.

Антикоагуляция в остром периоде

Антикоагулянты играют ключевую роль в лечении больных с ТЭЛА. Необходимость в неотложной антикоагуляции была продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в 60-х гг. В этом исследовании была установлена эффективность нефракционированного гепарина [280]. Цель антикоагулянтной терапии у больных с ТЭЛА – профилактика смерти и по-

вторных событий при приемлемой частоте геморрагических осложнений.

Быстрая антикоагуляция может быть достигнута только при парентеральном введении антикоагулянтов, в частности внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, подкожных инъекциях низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса [281]. Учитывая высокую смертность у нелеченых больных, при подозрении на ТЭЛА следует сразу обсудить целесообразность антикоагулянтной терапии еще до подтверждения диагноза.

После парентерального введения антикоагулянтов обычно назначают пероральные антагонисты витамина К. Необходимость лечения гепарином в сочетании с пероральными антикоагулянтами по сравнению с применением одних антагонистов витамина К была установлена в рандомизированном контролируемом исследовании. При лечении только пероральными антикоагулянтами частота повторных ВТЭ была в 3 раза выше [282]. Внутривенное введение нефракционированного гепарина в виде болюса 80 ЕД/кг с последующей инфузией 18 ЕД/кг/ч дает лучшие результаты, чем назначение фиксированных доз препарата [283]. В дальнейшем дозу нефракционированного гепарина подбирают с учетом активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быстро увеличиться в 1,5-2,5 раза по сравнению с контролем и поддерживаться на этом уровне (табл. 13). АЧТВ измеряют через 4-6 ч после введения болюса, а затем через 3 ч после каждой коррекции дозы или один раз в день, после того как достигнута целевая терапевтическая доза.

Следует отметить, что АЧТВ – неидеальный маркер интенсивности антикоагулянтного действия гепарина.

Поэтому скорость инфузии не следует увеличивать более 1 667 ЕД/ч (что соответствует 40 000 ЕД/сут), если уровень анти-Ха активности составляет, по крайней мере, 0,35 МЕ/мл, даже если АЧТВ находится ниже терапевтического диапазона [284].

НМГ следует назначать осторожно больным с почечной недостаточностью, а их дозу подбирают с учетом уровня анти-Ха активности. Внутривенное введение нефракционированного гепарина является предпочтительным методом антикоагуляции у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), так как он не выводится почками. Нефракционированный гепарин – препарат выбора у больных с высоким риском кровотечения, так как его антикоагулянтное действие быстро нейтрализуется. Во всех остальных случаях у больных с острой ТЭЛА нефракционированный гепарин можно заменять подкожным введением НМГ в подобранных по массе тела дозах без мониторинга антикоагулянтного эффекта.

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность и безопасность подкожного введения НМГ и нефракционированного гепарина. В мета-анализ [294] были включены основные исследования [285-293], в которых принимали участие пациенты с клинически явной ТЭЛА невысокого риска и больные с бессимптомной ТЭЛА в сочетании с ТГВ (n=1951). В конце лечения (5-14 дней) НМГ, по крайней мере, не уступали нефракционированному гепарину по эффективности в профилактике повторных ВТЭ (относительный риск 0,63; 95% ДИ 0,33-1,18) и частоте больших кровотечений (относительный риск 0,67; 95% ДИ 0,36-1,27). Общая смертность была сопоставимой в двух группах (относительный риск 1,20; 95% ДИ 0,59-2,45).

Таблица 13. Подбор дозы внутривенного гепарина на основании АЧТВ [283]

АЧТВ	Изменение дозы
<35 с (менее чем в 1,2 раза выше контроля)	80 ЕД/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/ч
35-45 с (в 1,2-1,5 раза выше контроля)	40 ЕД/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
46-70 с (в 1,5-2,3 раза выше контроля)	Без изменений
71-90 с (в 2,3-3,0 раза выше контроля)	Снизить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
>90 с (более чем в 3,0 раза выше контроля)	Прекратить инфузию на 1 ч, затем снизить скорость инфузии на 3 ЕД/кг/ч

Таблица 14. Зарегистрированные схемы применения НМГ и фондапаринукса при ТЭЛА

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг ^а	Каждые 12 ч Один раз в день ^а
Тинзапарин	175 ЕД/кг	Один раз в день
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг) 7,5 мг (масса тела 50-100 кг) 10 мг (масса тела >100 кг)	Один раз в день

У больных раком дальтепарин зарегистрирован для длительной терапии проксимального ТГВ и/или ТЭЛА в стартовой дозе 200 ЕД/кг подкожно один раз в день.
^а Инъекции эноксапарина в дозе 1,5 мг/кг один раз в день зарегистрированы для стационарного лечения ТЭЛА в США и в некоторых, но не во всех, европейских странах.

В табл. 14 перечислены НМГ, которые в настоящее время зарегистрированы для лечения острой ТЭЛА. Другие НМГ, которые разрешены к применению для лечения ТГВ, также иногда назначают больным с ТЭЛА. НМГ нельзя рекомендовать пациентам высокого риска с гемодинамическими нарушениями, так как таких больных исключали из рандомизированных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность этих препаратов при ТЭЛА. При лечении НМГ обычно не требуется измерение анти-Ха активности, однако оно может быть обоснованным у больных с тяжелой почечной недостаточностью, а также у беременных женщин [295]. Обычно анти-Ха активность измеряют через 4 ч после утренней инъекции, когда она наиболее высока. При применении НМГ два раза в день рекомендуемое целевое значение анти-Ха активности составляет 0,6-1,0 МЕ/мл, а при назначении препарата один раз в день – 1,0-2,0 МЕ/мл, хотя обе рекомендации убедительно не обоснованы.

Учитывая риск тромбоцитопении при лечении нефракционированным и низкомолекулярным гепарином, рекомендуется мониторинг числа тромбоцитов (см. Особые проблемы).

Селективный ингибитор фактора Ха фондапаринукс, который вводят подкожно в подобранной по массе тела дозе без мониторинга показателей свертывания, может быть альтернативой НМГ. Фондапаринукс обладает периодом полувыведения 15-20 ч, поэтому его вводят подкожно один раз в день (см. табл. 14). В открытом исследовании, в которое были включены 2 213 пациентов с острой ТЭЛА без показаний к тромболитической терапии, частота повторных ВТЭ при применении фондапаринукса в фиксированной подобранной по массе тела дозе и внутривенном введении нефракционированного гепарина была сходной (3,8% и 5,0% через 3 мес), как и частота больших кровотечений (1,3% и 1,1%) [296]. При лечении фондапаринуксом не было зарегистрировано подтвержденных случаев тромбоцитопении, поэтому мониторинг числа тромбоцитов не требуется. Фондапаринукс противопоказан больным с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <20 мл/мин.

Антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом продолжают в течение, по крайней мере, 5 дней. В двух рандомизированных клинических исследованиях у больных проксимальным ТГВ эффективность нефракционированного гепарина в течение 5-7 или 10-14 дней была сопоставимой при условии, что пациентам назначали адекватную длительную антикоагулянтную терапию [297,298]. Антагонисты витамина К следует назначать как можно раньше, предпочтительно – одновременно с гепарином. Парентеральное введение антикоагулянтов можно прекратить, если международ-

ное нормализованное отношение (МНО) составляет 2,0-3,0 в течение, по крайней мере, 2-х дней подряд. Варфарин предпочтительно назначать в стартовой дозе 5 или 7,5 мг, а не в более высокой дозе. В двух исследованиях у госпитализированных пациентов было показано, что лечение варфарином в стартовой дозе 5 мг вызывает чрезмерную антикоагуляцию реже, чем в дозе 10 мг. В целом эти данные свидетельствуют о том, что лечение варфарином можно начинать с дозы 10 мг у амбулаторных пациентов более молодого возраста (менее 60 лет) и с дозы 5 мг у пожилых пациентов и госпитализированных больных. В последующем дозы подбирают, чтобы поддерживать МНО на уровне 2,5 (2,0-3,0).

Польза иммобилизации у пациентов с ТЭЛА не доказана. У пациентов с ТГВ частота ТЭЛА, которую диагностировали при динамической сцинтиграфии легких, была сопоставимой при ранней мобилизации в сочетании с компрессией нижних конечностей и иммобилизации [299-301]. При мета-анализе последних исследований, выполненном Cochrane Collaboration, ношение чулок привело к значительному снижению кумулятивной частоты посттромботического синдрома через 2 года после проксимального ТГВ (относительный риск 0,3; 95% ДИ 0,2-0,5) [302].

В недавних исследованиях изучалась возможность амбулаторной терапии ТЭЛА, однако ни в одном из них специально не проводилась рандомизация пациентов, получавших госпитальную или амбулаторную терапию. Этот подход может оказаться возможным у части пациентов с ТЭЛА, относящихся к группе низкого риска.

Быстродействующие пероральные антикоагулянты могут заменить парентеральные средства в лечении ВТЭ. В настоящее время проходят клиническую апробацию несколько новых пероральных антикоагулянтов, в основном ингибиторов Ха и IIa, при лечении которыми не требуется мониторинг показателей свертывания.

Таким образом, антикоагуляцию нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом следует сразу начинать у пациентов с подтвержденной ТЭЛА и больных с высоким или промежуточным риском ТЭЛА, пока продолжается диагностическое обследование. За исключением пациентов с высоким риском кровотечения и тяжелой дисфункцией почек, предпочтительно применение подкожных инъекций НМГ или фондапаринукса, а не внутривенное введение нефракционированного гепарина.

Стратегии лечения ТЭЛА высокого риска

При шоке или артериальной гипотонии у больных с ТЭЛА (в прошлом такую ТЭЛА считали массивной) имеется высокий риск госпитальной смерти, особен-

Таблица 15. Мета-анализ исследований, в которых изучалась эффективность тромболизиса у больных с ТЭЛА [139]

Исход	Исследования, в которые включали пациентов с массивной ТЭЛА			Исследования, из которых исключали пациентов с массивной ТЭЛА		
	Тромболизис, n/N	Гепарин, n/N	Отношение шансов (95% ДИ)	Тромболизис, n/N	Гепарин, n/N	Отношение шансов (95% ДИ)
Повторная ТЭЛА или смерть	12/128 (9,4%)	24/126 (19,0%)	0,45 (0,22-0,92)	13/246 (5,3%)	12/248 (4,8%)	1,07 (0,50-2,30)
Повторная ТЭЛА	5/128 (3,9%)	9/126 (7,1%)	0,61 (0,23-1,62)	5/246 (2,0%)	7/248 (2,8%)	0,76 (0,28-2,08)
Смерть	8/128 (6,2%)	16/126 (12,7%)	0,47 (0,20-1,10)	8/246 (3,3%)	6/248 (2,4%)	1,16 (0,44-3,05)
Большое кровотечение	28/128 (21,9%)	15/126 (11,9%)	1,98 (1,00-3,92)	6/246 (2,4%)	8/248 (3,2%)	0,67 (0,24-1,86)

n – количество больных, достигших конечной точки; N – общее количество больных.

но в первые несколько часов после госпитализации [303]. В таких случаях методом выбора считают внутривенное введение нефракционированного гепарина. НМГ и фондапаринукс не изучались у больных с гипотонией и шоком. К настоящему времени только в одном небольшом рандомизированном исследовании специально сравнивали эффективность тромболитика (стрептокиназы) и гепарина у пациентов высокого риска [199]. Объединенные результаты 5 исследований показали, что тромболизис приводит к значительному снижению смертности (табл. 15) [139]. Следовательно, при шоке и гипотонии больным с ТЭЛА следует вводить тромболитические средства при отсутствии абсолютных противопоказаний к их применению. Результаты неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что тромболизис может быть безопасной и эффективной альтернативой хирургическому вмешательству у больных с ТЭЛА и флотирующим тромбом в правых камерах сердца [304,305].

Если имеются абсолютные противопоказания к тромболизису или тромболитическая терапия не приводит к улучшению гемодинамики, методом выбора является хирургическая эмболектомия. Если ее нельзя провести немедленно, следует обсудить возможность катетерной эмболектомии или фрагментации тромба, хотя их безопасность и эффективность убедительно не доказаны.

ТЭЛА невысокого риска

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА невысокого риска ближайший прогноз обычно благоприятный. У большинства таких больных, не страдающих тяжелой почечной недостаточностью, препаратами выбора считают НМГ или фондапаринукс, которые вводят подкожно в подобранных по массе тела дозах без мониторинга показателей свертывания. Объединенные результаты 6-ти исследований не подтвердили клинической эффективности тромболитической терапии у таких больных (см. табл. 15) [139].

К группе промежуточного риска относят пациентов со стабильной гемодинамикой при поступлении, у

которых имеются признаки дисфункции ПЖ и/или поражения миокарда. В недавно проведенном исследовании были рандомизированы 256 больных с ТЭЛА промежуточного риска, у которых отсутствовали относительные противопоказания к тромболизису (см. табл. 12). Им вводили гепарин или рекомбинантный тканевый активатор плазминогена [259]. Частота комбинированной первичной конечной точки (госпитальная смерть или ухудшение клинического состояния, потребовавшее эскалации терапии) после тромболизиса была значительно ниже, чем в группе гепарина. Разница была связана с более частой необходимостью вторичного (неотложного) тромболизиса во время пребывания в стационаре в группе гепарина, тогда как тромболитическая терапия не оказывала влияния на общую смертность. Таким образом, коэффициент польза/риск тромболизиса может быть положительным у части пациентов с ТЭЛА, относящихся к группе промежуточного риска, особенно без повышенного риска кровотечений (см. табл. 12). В настоящее время проводится международное европейское исследование, в котором планируется разрешить имеющиеся сомнения по поводу адекватного лечения таких пациентов.

К группе низкого риска относят пациентов без основных факторов риска, связанных с ТЭЛА. Такие пациенты могут быть быстро выписаны из стационара, если в амбулаторных условиях возможны адекватное наблюдение и антикоагулянтная терапия. Необходимо всегда учитывать неспецифические факторы риска, имеющиеся у больного, а также риск кровотечений.

Длительная антикоагуляция и вторичная профилактика

Цель длительной антикоагулянтной терапии у больных с ТЭЛА – предупреждение повторных фатальных и нефатальных ВТЭ. Большинству больных назначают пероральные антикоагулянты. У больных раком эффективной и безопасной альтернативой могут быть НМГ [306,307]. Дозу антагонистов витамина К следует подбирать, чтобы увеличить МНО до целевого значения 2,5 (2,0-3,0).

В большинство исследований, в которых изучалась

эффективность длительной антикоагулянтной терапии, включали больных ТГВ, и только в одном исследовании принимали участие только пациенты с ТЭЛА [308]. Однако результаты лечения проксимального ТГВ и ТЭЛА очень похожие; разница заключается лишь в том, что риск развития ТЭЛА после первичной ТЭЛА примерно в 3 раза выше, чем после ТГВ [10].

Целесообразность длительной антикоагулянтной терапии ВТЭ подтверждается результатами рандомизированных исследований. В одном исследовании у пациентов с клинически явным тромбозом вен голени, не получавших длительной антикоагулянтной терапии, частота распространения тромбоза и/или рецидива в течение 3 мес составила 20% [309]. В другом исследовании была доказана неэффективность нефракционированного гепарина в низкой дозе в качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам после проксимального ТГВ [310]. В других исследованиях снижение длительности терапии до 4 или 6 недель привело к увеличению частоты рецидивов по сравнению с таковой при стандартной длительности антикоагуляции (3-6 мес) [311,312].

Клинические исследования, в которых сравнивали эффективность антикоагулянтной терапии различной длительности, можно разделить на три груп-

пы: (1) короткая или промежуточная длительность лечения; (2) различные варианты промежуточной по длительности терапии; (3) длительная или промежуточная терапия. Основными результатами этих исследований были следующие: (1) у пациентов с идиопатическими ВТЭ антикоагулянтную терапию не следует прекращать через 4-6 нед; (2) риск рецидивов сходный, если антикоагулянты отменяют через 6-12 или 3 мес; (3) длительная терапия снижает риск развития повторных ВТЭ примерно на 90%, однако это преимущество частично нивелируется риском больших кровотечений [38,311,313,314]. В целом пероральные антикоагулянты высокоэффективны в профилактике ВТЭ, однако они не устраняют риск последующих рецидивов после прекращения лечения [38,314]. Следовательно, при определении длительности антикоагулянтной терапии у конкретного пациента нужно учитывать соотношение рисков рецидива после прекращения лечения и кровотечений. Дополнительным фактором может быть неудобство лечения пероральными антикоагулянтами у пациентов с МНО 2-3, включая необходимость регулярного мониторингирования лабораторных показателей.

Рак – это основной фактор риска рецидива ВТЭ. Частота их в течение первых 12 мес составляет около 20%

Рекомендации: лечение в острую фазу	Класс ^a	Уровень ^b
Высокий риск		
• Необходимо без задержки начать антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином	I	A
• Следует скорректировать системную гипотонию для профилактики прогрессирования правожелудочковой недостаточности и смерти от ТЭЛА	I	C
• Пациентам с гипотонией рекомендуется введение вазопрессивных средств	I	C
• Добутамин и допамин могут применяться у больных с ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным АД	IIa	B
• Агрессивное введение жидкости не рекомендуется	III	B
• Пациентам с гипоксемией следует вводить кислород	I	C
• Пациентам с кардиогенным шоком и/или персистирующей гипотонией показан тромболитиз	I	A
• При абсолютных противопоказаниях к тромболитизу или его неэффективности рекомендуемая альтернатива – хирургическая легочная эмболэктомия	I	C
• Катетерная эмболэктомия или фрагментация тромбов в проксимальных ветвях легочной артерии может служить альтернативой хирургическому лечению при наличии абсолютных противопоказаний к тромболитизу или его неэффективности	IIb	C
Невысокий риск		
• Если вероятность ТЭЛА высокая или средняя, то, не дожидаясь завершения обследования, необходимо начать антикоагуляцию	I	C
• У большинства больных с ТЭЛА невысокого риска антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать с НМГ или фондапаринукса	I	A
• У больных с высоким риском кровотечения или тяжелой почечной недостаточностью для стартовой терапии рекомендуется применять нефракционированный гепарин (целевое АЧТВ – в 1,5-2,5 раза выше нормы)	I	C
• Лечение нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом следует продолжать в течение, по крайней мере, 5 дней; они могут быть заменены антагонистами витамина К при сохранении МНО на целевом уровне в течение, по крайней мере, 2 дней подряд	I I	A C
• Широкое применение тромболитических средств у пациентов невысокого риска не рекомендуется, однако оно возможно у части пациентов, относящихся к группе промежуточного риска	IIb	B
• Тромболитиз не следует проводить пациентам низкого риска	III	B
^a класс рекомендаций, ^b уровень доказательности		

[315,316]. Следовательно, больные раком являются кандидатами на неопределенно длительную антикоагулянтную терапию после первого эпизода ТЭЛА. В рандомизированном исследовании больным раком назначали дальтепарин в дозе 200 ЕД/кг один раз в день на 4-6 нед, а затем продолжали лечение в меньшей дозе (75% от исходной) до 6 мес. По эффективности профилактики повторных ВТЭ дальтепарин превосходил варфарин [317]. Таким образом, у больных с ВТЭ и раком лечение НМГ рекомендуется продолжать в течение, по крайней мере, 6 мес. В дальнейшем продолжают лечение НМГ или пероральными антикоагулянтами, пока сохраняется активность заболевания [306].

За исключением больных раком риск повторных ВТЭ после прекращения лечения зависит от особенностей первичного ВТЭ. После прекращения лечения частота рецидивов составила примерно 2,5% в год после ТЭЛА, ассоциировавшейся с обратимыми факторами риска, и 4,5% в год после идиопатической ТЭЛА [308]. Сходные результаты были получены в проспективных исследованиях у больных ТГВ [311]. Обратимыми факторами риска ВТЭ могут быть хирургическое вмешательство, травма, терапевтические заболевания, терапия эстрогенами и беременность. При ТЭЛА, связанной с преходящими (обратимыми) факторами риска, лечение пероральными антикоагулянтами предпочтительно продолжать не менее 3 мес. Возможным исключением считают больных дистальным ТГВ, связанным с обратимым фактором риска. Продолжать лечение в течение более 3 мес обычно не рекомендуется, если устранен фактор риска.

Стратификация риска у пациентов с идиопатической ТЭЛА представляет собой более сложную задачу. Следующие факторы позволяют выделить пациентов с более высоким риском развития рецидива ВТЭ в отдаленном периоде (относительный риск 1,5-2,0): (1) эпизоды ВТЭ в анамнезе; (2) антифосфолипидный синдром; (3) наследственная тромбофилия; (4) мужской пол; (5) остаточный тромбоз проксимальных вен. Дополнительным фактором риска рецидива ВТЭ у больных с ТЭЛА считают персистенцию дисфункции ПЖ, выявляемой при ЭхоКГ перед выпиской из стационара [318]. С другой стороны, отрицательный тест на Д-димер через 1 мес после отмены антагонистов витамина К указывает на более низкий риск развития рецидива ВТЭ (относительный риск 0,4) [319].

Пациенты с волчаночным антикоагулянтом, подтвержденным дефицитом протеинов С или S, гомозиготным фактором V Лейдена или гомозиготным состоянием по PTG20210A могут быть кандидатами на неопределенно длительную антикоагулянтную терапию после первичной ТЭЛА. У гетерозиготных носителей фактора V Лейдена или мутации G20210A протромбина польза более длительной антикоагулянтной терапии не

доказана.

При выборе длительности терапии необходимо учитывать не только риск рецидива, но и вероятность кровотечения. Факторами риска больших кровотечений при антикоагулянтной терапии являются следующие: (1) пожилой возраст, особенно более 75 лет; (2) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, особенно не связанное с обратимой причиной; (3) некардиоэмболический инсульт в анамнезе; хронические заболевания почек или печени; (4) сопутствующая антитромбоцитарная терапия (по возможности, следует избегать); (5) другие острые или хронические заболевания; (6) неадекватный контроль коагуляции; (7) субоптимальное мониторирование антикоагулянтной терапии.

С учетом вышесказанного у больных с первичной ТЭЛА лечение пероральными антикоагулянтами продолжают в течение, по крайней мере, 3 мес. Затем следует взвесить риск и пользу более длительной терапии. Она рекомендуется пациентам с первым эпизодом идиопатического проксимального ТГВ или ТЭЛА и низким риском кровотечения, если больной настроен на лечение. Неопределенную по длительности терапию рекомендуется проводить большинству больных со вторым эпизодом идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Рекомендации: длительная терапия	Класс ^a	Уровень ^b
• Если причиной ТЭЛА был преходящий (обратимый) фактор риска, лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать в течение 3 мес	I	A
• У пациентов с идиопатической ТЭЛА лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать в течение не менее 3 мес	I	A
• У пациентов с первым эпизодом идиопатической ТЭЛА и низким риском кровотечения, у которых может быть достигнута стабильная антикоагуляция, возможна длительная пероральная антикоагулянтная терапия	IIb	B
• Больным со вторым эпизодом идиопатической ТЭЛА рекомендуется длительная терапия	I	A
• У пациентов, получающих длительную антикоагулянтную терапию, необходимо регулярно оценивать риск/пользу продолжения лечения	I	C
• У пациентов с ТЭЛА и раком в течение первых 3-6 мес целесообразно применение НМГ; в дальнейшем антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К или НМГ продолжают в течение неопределенного срока или до излечения рака	IIa I	B C
• У пациентов с ТЭЛА дозу антагонистов витамина К или НМГ подбирают, чтобы поддерживать МНО на целевом уровне 2,5 (2,0-3,0) независимо от длительности лечения	I	A

^a класс рекомендаций, ^b уровень доказательности

В плацебо-контролируемых исследованиях установлены эффективность и безопасность длительной терапии пероральными антикоагулянтами в пониженных дозах у больных с идиопатическими ВТЭ [320], однако по эффективности они уступали, а по безопасности не отличались от стандартных доз антикоагулянтов [321]. Такой подход к лечению обоснован только в отдельных случаях.

Эффективность различной по длительности антикоагулянтной терапии в профилактике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не установлена.

Необходима разработка пероральных антикоагулянтов, которые можно было бы применять в течение длительного срока без мониторинга лабораторных показателей и коррекции дозы. В настоящее время изучается эффективность длительной терапии пероральными препаратами двух типов – селективным ингибитором тромбина дабигатраном и ингибиторами фактора Ха ривароксабаном и апиксабаном.

Венозные фильтры

Имплантицию фильтра в нижнюю полую вену для профилактики ТЭЛА предложил Труссо в 1868 г. Венозные фильтры появились в конце 60-х гг, а методика их чрескожного введения была разработана почти 30 лет назад [322]. Фильтры обычно устанавливают в нижнюю полую вену ниже ее соединения с почечной веной. Если в нижней полой вене выявлен тромб ниже почечных вен, то фильтр может быть имплантирован в более проксимальном участке сосуда.

Постоянные фильтры в нижней полой вене обеспечивают пожизненную профилактику ТЭЛА, однако они сопровождаются осложнениями, в том числе развитием повторного ТГВ и посттромботического синдрома.

При имплантации постоянных фильтров в нижнюю полую вену осложнения встречаются часто, однако они редко приводят к смерти [323]. Ранние осложнения, включая тромбоз в месте введения фильтра, развиваются у 10% пациентов. Поздние осложнения наблюдаются значительно чаще и включают в себя рецидивирующий ТГВ примерно у 20% пациентов и посттромботический синдром у 40% больных. В целом, окклюзия полой вены происходит примерно у 22% больных через 5 лет и 33% пациентов через 9 лет независимо от терапии антикоагулянтами и ее длительности [324-326]. Непостоянные фильтры удаляют через определенный срок. Подобные фильтры рекомендуется удалять не позднее, чем через 2 нед после имплантации. Однако временные фильтры часто оставляют в вене на более длительные сроки, а частота поздних осложнений, включая миграцию и тромбоз фильтра, достигает 10% [327]. Оценить истинное соотношение между риском и пользой применения фильтров

сложно, так как длительность наблюдения в большинстве исследований была недостаточной, а для диагностики ТЭЛА не применялись объективные методы. В одном рандомизированном исследовании 400 пациентов с ТГВ (\pm ТЭЛА) получали только антикоагулянт (нефракционированный гепарин или НМГ+пероральный антикоагулянт) или антикоагулянт в сочетании с имплантацией фильтра в нижнюю полую вену. В течение первых 12 дней частота ТЭЛА в этих двух группах составила 4,8% и 1,1%, соответственно ($p=0,03$). Однако через 2 года разница оказалась недостоверной. Несмотря на отсутствие разницы общей смертности через 12 дней (2,5% в каждой группе), ТЭЛА была причиной смерти у 4 из 5 больных, получавших только антикоагулянты, тогда как после имплантации фильтра случаев смерти от ТЭЛА не было [291]. К настоящему времени длительность наблюдения в этом исследовании достигла 8 лет [324]. Было выявлено снижение риска развития рецидивов ТЭЛА ценой увеличения частоты рецидивов ТГВ, однако имплантация постоянного фильтра в нижнюю полую вену не оказывала влияния на общую выживаемость.

В настоящее время систематическое применение венозных фильтров не рекомендуется. С другой стороны, они могут быть использованы при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагуляции и высокого риска рецидивов ВТЭ, например, непосредственно после нейрохирургических или других больших опе-

Рекомендации: венозные фильтры	Класс ^а	Уровень ^б
• Фильтр может быть имплантирован в нижнюю полую вену при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагуляции и высокого риска рецидивов ВТЭ	IIb	B
• Широкое применение венозных фильтров у больных с ТЭЛА не рекомендуется	III	B
^а класс рекомендаций, ^б уровень доказательности		

раций. Имплантиция фильтра возможна также у беременных женщин, у которых развивается распространенный тромбоз в течение нескольких недель перед родами. Фильтр следует удалить, когда появится возможность назначения антикоагулянтов, однако оптимальная длительность их имплантации в проспективных рандомизированных исследованиях не установлена.

Эффективность венозных фильтров у пациентов с флотирующим тромбом в проксимальных венах нижних конечностей не доказана. В одном исследовании частота рецидивов ТЭЛА на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у таких пациентов была низкой (3,3%) [328]. Планируемый тромболитический эффект является показанием к профилактической имплантации фильтра.

Особые проблемы

Беременность

Частота ТЭЛА во время беременности варьируется от 0,3 до 1 на 1000 родов [329]. ТЭЛА – ведущая причина смерти беременных женщин в развивающихся странах [330]. Риск ТЭЛА выше в послеродовом периоде, особенно после кесарева сечения. Клинические проявления ТЭЛА у беременных и небеременных женщин не различаются [331]. Однако во время беременности женщины часто жалуются на одышку, поэтому этот симптом следует интерпретировать осторожно, особенно если он изолирован, не резко выражен и появился не остро. РаО₂ во время беременности нормально. Однако брать артериальную кровь следует в вертикальном положении, так как РаО₂ в третьем триместре может быть ниже в положении лежа [332].

Диагноз ТЭЛА у беременных женщин

Воздействие ионизирующего излучения на плод при проведении исследований для исключения ТЭЛА во время беременности нежелательно. Однако этот риск в значительной степени нивелируется возможными последствиями недиагностированной ТЭЛА. Кроме того, неправильный диагноз ТЭЛА во время беременности подвергает плод и женщину опасностям, связанным с антикоагулянтной терапией. В связи с этим необходимо проводить исследования, чтобы установить точный диагноз.

Уровень Д-димера в плазме во время беременности увеличивается. В проспективном исследовании примерно у 50% женщин уровень Д-димера был нормальным в течение первых 20 нед беременности [85]. Нормальный уровень Д-димера позволяет исключить ТЭЛА у беременных женщин, как и у других пациентов с предполагаемой ТЭЛА. Следовательно, его необходимо измерять (хотя вероятность отрицательного результата ниже, чем у других пациентов с предполагаемой ТЭЛА), чтобы избежать нежелательного воздействия рентгеновских лучей на плод. При повышенном уровне Д-димера следует провести компрессионную эхографию нижних конечностей, так как по-

ложительные результаты последнего теста обосновывают применение антикоагулянтов и позволяют отказаться от исследований грудной клетки. Если результаты эхографии оказываются отрицательными, необходимо продолжать обследование для подтверждения диагноза.

Степень облучения плода при применении различных методов диагностики приведена в табл. 16. Предельной дозой облучения плода считают 50 mSv (50000 µGy) [333]. При применении всех методов степень облучения плода значительно ниже указанного уровня. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что при КТ грудной клетки в первом или втором триместрах доза облучения плода ниже, чем при перфузионной сцинтиграфии легких [334], что позволяет рекомендовать применение первого метода. Однако использование перфузионной сцинтиграфии легких также обоснованно. Ее диагностическая точность у беременных женщин была высокой (75%), а в ретроспективных исследованиях исходы у женщин, которым не назначали лечения из-за отрицательных результатов сканирования легких, были благоприятными [331]. Перфузионная сцинтиграфия и КТ сопровождаются сопоставимым облучением ткани молочных желез. Вентиляционная фаза не позволяет получить достаточную информацию, обосновывающую дополнительное облучение. Если перфузионная сцинтиграфия легких не позволяет установить диагноз, то КТ имеет преимущества перед легочной ангиографией, так как последняя сопровождается значительно более высоким облучением (2,2-3,7 mSv) [333].

Лечение ТЭЛА у беременных

Для лечения ТЭЛА у беременных женщин применяют нефракционированный гепарин или НМГ, которые не проникают через плаценту и почти не поступают в грудное молоко. Накапливается все больше данных, подтверждающих безопасность НМГ во время беременности [335,336], а их применение рекомендуется в нескольких руководствах [337,338]. НМГ следует назначать в дозах, подобранных по массе тела. Коррекция дозы

Таблица 16. Расчетное облучение плода при проведении исследований для диагностики ТЭЛА [333,334]

Методы	µGy	mSv
Рентгенография грудной клетки	<10	0,01
Перфузионная сцинтиграфия легких с Tc-99m альбумином (1-2 mCi)	60-120	0,06-0,12
Вентиляционная сцинтиграфия легких	200	0,2
КТ-ангиография		
Первый триместр	3-20	0,003-0,02
Второй триместр	8-77	0,008-0,08
Третий триместр	51-130	0,051-0,13
Легочная ангиография через бедренный доступ	2210-3740	2,2-3,7
Легочная ангиография через плечевой доступ	<500	<0,5

на основании мониторинга Ха-активности может быть обоснованной у женщин с очень высокой или низкой массой тела или пациенток с заболеваниями почек, а также в других случаях, когда это представляется необходимым. Лечение гепарином следует продолжать до конца беременности. Фондапаринукс у беременных женщин не изучался, поэтому его нельзя применять в этой ситуации. Антагонисты витамина К проникают через плаценту и могут вызвать пороки у плода в первом триместре [339]. Лечение пероральными антикоагулянтами в третьем триместре может привести к кровотечению у плода или новорожденного, а также отслойке плаценты. Применение варфарина в любом триместре беременности может сопровождаться пороками развития ЦНС. Хотя некоторые эксперты рекомендуют осторожное применение варфарина во втором триместре беременности (по аналогии со схемой лечения беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца) [340], этой практики следует, по возможности, избегать. Особое внимание следует уделять ведению родовой деятельности. Эпидуральная анестезия возможна только в том случае, если НМГ были отменены, по крайней мере, за 12 ч до пункции. Лечение можно возобновить через 12-24 ч после удаления эпидурального катетера. В любом случае рекомендуется сотрудничество акушера, анестезиолога и лечащего врача.

После родов гепарин может быть заменен пероральными антикоагулянтами. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение, по крайней мере, 3 мес после родов. Антагонисты витамина К можно применять во время кормления грудью.

Опубликованы результаты применения тромболитических средств у 36 беременных женщин; в трети случаев показанием служила массивная ТЭЛА [341]. Чаще всего вводили стрептокиназу. Стрептокиназа, а возможно и другие тромболитики, не проникают через плаценту. Однако общая частота кровотечений у женщин (в основном генитальных) составила около 8%. Этот риск считается приемлемым с учетом высокой смертности больных с массивной ТЭЛА, получающих только гепарин. Перед родами тромболитики следует вводить только в исключительно тяжелых случаях, если невозможна немедленная эмболектомия. Показания к имплантации фильтров в нижнюю полую вену у беременных женщин сходны с таковыми у других пациентов с ТЭЛА.

Таким образом, у беременных женщин с подозрением на ТЭЛА необходимо установить точный диагноз, учитывая необходимость в длительном лечении гепарином. Могут быть использованы все методы диагностики, включая КТ, так как они не представляют большой угрозы для плода. При подтвержденной ТЭЛА рекомендуется введение НМГ. Антагонисты витамина К не следует назначать в первом и третьем триместрах бе-

ременности, однако с осторожностью они могут быть использованы во втором триместре. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение, по крайней мере, 3 мес после родов.

Злокачественные опухоли

Связь между ТЭЛА и злокачественными опухолями убедительно доказана. Исследования показали, что у больных с идиопатической ТЭЛА рак в течение 5-10 лет развивается примерно в 10% случаев [342-344].

Риск тромбоза у больных раком примерно в 4 раза выше, чем в общей популяции. На фоне химиотерапии этот риск увеличивается в 6,7 раза [345]. Применение ряда противоопухолевых средств, а также других лекарственных препаратов, которые используются в онкологии, сопровождается повышенным риском развития ВТЭ. Комбинация гормональной и химической терапии, по-видимому, проявляет синергизм в отношении тромбоза у больных раком [346]. Лечение антиангиогенными средствами, такими как талидомид, также часто осложняется тромбозом [347,348].

У больных раком и ВТЭ риск рецидивирующих ВТЭ и больших кровотечений во время антикоагулянтной терапии выше, чем у пациентов без злокачественных опухолей [315,316]. Этот риск ассоциируется с распространенностью рака.

Целесообразность применения более или менее сложных визуализирующих методов (эхографии, эндоскопии желудочно-кишечного тракта, КТ, МРТ) для исключения рака у пациентов с так называемой идиопатической ТЭЛА остается спорным [76,82,349,350]. Большинство авторов считают показанным активное обследование только в том случае, если анамнез и физические данные, анализ крови и рентгенография грудной клетки позволяют заподозрить рак [351-353].

Связь между раком и активацией свертывания крови известна еще со времен Труссо. Гиперкоагуляция, которую часто выявляют у больных злокачественными опухолями, не только является важным фактором риска тромбоза, но и играет роль в прогрессировании и метастазировании опухоли. Гепарины и другие антикоагулянты обладают определенной противоопухолевой активностью [354,355]. Результаты рандомизированного исследования [307], продемонстрировавшего положительное влияние НМГ на биологию опухоли, дополнительно подтвердили эту концепцию, которая продолжает активно изучаться.

Опубликованы результаты нескольких исследований, показавших более высокую эффективность НМГ по сравнению с производными кумарина. В исследовании CLOT [306] лечение дальтепарином по сравнению с пероральными антикоагулянтами сопровождалось улучшением прогноза у больных с солидными опухолями, у которых отсутствовали метастазы на мо-

мент ВТЭ. В исследовании FAMOUS [307] улучшение выживаемости было выявлено только в подгруппе пациентов с более благоприятным прогнозом, но не у больных с распространенным раком. Все исследования подтверждают безопасность НМГ у больных раком. Предполагается, что они более безопасны, чем пероральные антикоагулянты. У больных с ТЭЛА и раком лечение НМГ следует продолжать в течение 3-6 мес. Затем антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К или НМГ проводят в течение неопределенно длительного срока или до излечения рака.

Таким образом, рак – это основной фактор риска развития и рецидивирования ВТЭ. Однако тщательное обследование для исключения рака у пациентов с первым эпизодом идиопатической ТЭЛА не рекомендуется. У больных раком и подтвержденной ТЭЛА лечение НМГ продолжают в течение 3-6 мес. Антикоагулянтную терапию необходимо проводить в течение неопределенно длительного срока или до излечения рака.

Тромбы в правых камерах сердца

У больных с ТЭЛА при ЭхоКГ нередко обнаруживают тромбы в правых камерах сердца. У таких пациентов ниже системное АД, выше частота артериальной гипертензии, выше ЧСС и чаще встречается гипокинезия ПЖ [157, 159]. Эти данные объясняют высокую частоту тромбов в правых камерах сердца (7-18%) у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [156, 305, 356]. В целом частота тромбоза правых камер сердца у больных с ТЭЛА ниже 4% и, вероятно, не позволяет рекомендовать применение ЭхоКГ с целью скрининга при стабильном состоянии пациента [159].

У больных с ТЭЛА наличие тромбов, особенно подвижных, в правых камерах сердца сопровождается повышенным риском ранней смертности [159, 304, 305, 357]. Остается неясным, являются ли тромбы в правых камерах сердца независимым фактором риска смерти. Однако их наличие следует считать угрожающим жизни состоянием, ассоциирующимся с высоким риском рецидива ТЭЛА. У больных с подвижными тромбами в правых камерах сердца смертность без лечения достигала 80-100% [304, 358]. Оптимальное лечение таких больных остается спорным. В регистре ICOPER предпочтительным методом лечения был тромболитизис, однако смертность превышала 20% [159]. Напротив, недавно были опубликованы прекрасные результаты лечения 16 пациентов, у которых 50, 75 и 100% тромбов в правых камерах сердца исчезли в течение 2, 12 и 24 ч после введения тромболитиков, соответственно [157]. Все пациенты были живы через 30 дней, хотя исчезновение тромбов было, скорее всего, следствием эмболизации в легочный кровоток, а не ли-

зиса in situ. Однако нельзя исключить возможность системной ошибки, связанной с более частой публикацией положительных результатов исследований, а имеющиеся данные не позволяют сравнить выживаемость после тромболитической терапии и хирургического вмешательства.

Применение только гепарина представляется недостаточным даже у пациентов со стабильным клиническим состоянием [159, 304, 357]. Возможными методами лечения считают хирургическую или катетерную эмболэктомию, однако клинические данные очень ограничены. Хирургическая эмболэктомия может быть методом выбора при проникновении тромбов из правых камер сердца через овальное отверстие в межпредсердной перегородке [359], хотя были опубликованы и хорошие результаты медикаментозной терапии [359, 360].

Независимо от выбранного метода лечения, его необходимо начинать немедленно. Если наличие подвижных тромбов в правых камерах сердца при ЭхоКГ не вызывает сомнения, дополнительные исследования не требуются.

Таким образом, тромбы в правых камерах сердца, особенно подвижные, т.е. поступившие из системных вен, ассоциируются со значительным увеличением ранней смерти у больных с острой ТЭЛА. В таких случаях необходимо неотложное лечение, хотя методы выбора остаются спорными, учитывая отсутствие контролируемых исследований. Эффективными методами считают тромболитизис и эмболэктомию; сама по себе антикоагуляция менее эффективна.

Тромбоцитопения, индуцированная гепарином

Тромбоцитопения – потенциально серьезное осложнение лечения гепарином. Иммуноопосредованную гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) называют тромбоцитопенией II типа, отличая ее от других форм тромбоцитопении, не связанных с иммунными нарушениями и характеризующихся более благоприятным течением. В основе ГИТ лежит образование IgG против комплекса тромбоцитарного фактора 4 с гепарином [361, 362]. ГИТ II типа обычно развивается через 5-14 дней после начала лечения гепарином или раньше в случае его повторного назначения. Несмотря на умеренное или резкое снижение числа тромбоцитов, у больных с ГИТ наблюдается высокий риск венозных и артериальных тромбозов.

Несколько факторов оказывают влияние на частоту ГИТ: тип гепарина (нефракционированный > НМГ > фондапаринукс), особенности пациента (риск выше у хирургических больных) и пол (женщины > мужчины). Частота ГИТ варьируется от 1 до 3% у больных, получающих нефракционированный гепарин, и составляет около 1% при лечении НМГ. Однако результаты

мета-анализа не подтвердили более низкую частоту ГИТ у пациентов с ВТЭ, получавших НМГ, по сравнению с больными, которым проводилось лечение нефракционированным гепарином [363]. ГИТ II типа развивается примерно у 2% больных, которым проводятся операции на сердце или органах грудной клетки в условиях искусственного кровообращения [361, 364].

ГИТ II типа следует подозревать у всех пациентов с исходно нормальным числом тромбоцитов, у которых оно снижается до менее 100 000 в мм³ или, по крайней мере, на 50%. Для подтверждения диагноза ГИТ II типа следует исключить другие причины тромбоцитопении и провести специальные иммунологические исследования [362].

При подозрении на ГИТ II типа необходимо отменить гепарин и перевести пациента на альтернативный препарат (если необходима антикоагуляция) до тех пор, пока число тромбоцитов не превысит 100 000 в мм³. Прямые ингибиторы тромбина, такие как лепирудин и аргатробан, - эффективные средства лечения осложнений ГИТ [365]. Изолированное применение пероральных антикоагулянтов противопоказано в острую фазу этого состояния, однако возможно для длительного лечения тромбоземболических осложнений.

При лечении фондапаринуксом подтвержденные случаи ГИТ не описаны [366]. В отдельных случаях его применяли для лечения ГИТ II типа.

Таким образом, ГИТ – угрожающее жизни иммунологическое осложнение терапии гепарином. Мониторинг числа тромбоцитов при лечении гепарином имеет большое значение для раннего выявления ГИТ. В случае ее развития необходимо отменить гепарин и назначить альтернативные антикоагулянтные средства.

Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия

Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – это сравнительно редкое осложнение ТЭЛА [367]. У таких пациентов эмболы, находящиеся в легочных артериях, в течение нескольких месяцев или лет заменяются фиброзной тканью, которая прорастает в интиму и медию легочных артерий. Фиброз может распространяться на сегментарные и субсегментарные ветви легочных артерий. Возможны частичная реканализация или полная окклюзия пораженных сосудов.

Хроническая обструкция легочных сосудов приводит к нарастающему увеличению их сопротивления и в конечном итоге – к развитию правожелудочковой недостаточности [274]. На ранней стадии заболевание часто протекает бессимптомно, однако в дальнейшем появляются нарастающие одышка и гипоксемия. На позднем этапе могут наблюдаться все признаки раз-

вернутой правожелудочковой недостаточности. ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с легочной гипертензией [368]. С целью диагностики проводят ЭхоКГ, перфузионную сцинтиграфию, КТ, катетеризацию правых камер сердца и ангиографию легких [369]. Цель медикаментозной терапии – лечение правожелудочковой недостаточности и снижение сопротивления легочных артерий. Предварительные данные продемонстрировали улучшение гемодинамики и/или функционального состояния при применении аналогов простаглицина, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако эффективность любой медикаментозной терапии ограничена, учитывая морфологический субстрат обструкции легочных артерий. Кандидатами на медикаментозное лечение ХТЭЛГ являются неоперабельные пациенты и больные, у которых хирургическое вмешательство не привело к улучшению гемодинамики.

Легочная тромбоземболическая гипертензия была впервые выполнена в 1957 г. В последующие годы ее достаточно часто применяли для лечения ХТЭЛГ. Показания к этой операции были предложены в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей [370]: (1) функциональный класс III-IV по NYHA; (2) сопротивление легочных сосудов более 300 дин/с/см⁵; (3) доступные тромбы в главной, доленой или сегментарных легочных артериях; (4) отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Для удаления тромба необходимо проводить эндартерэктомию, а не просто эмболэктомию [371]. Поэтому операция проводится в условиях искусственного кровообращения, глубокой гипотермии и полной остановки циркуляции. Во время вмешательства производят разрез основных легочных артерий и определяют уровень эндартерэктомии. Затем производят иссечение с помощью специальных диссекторов до сегментарных и иногда субсегментарных ветвей каждой доленой артерии [372].

Больных с ХТЭЛГ разделяют на 4 группы в зависимости от локализации и типа поражения, выявленно-го во время операции [373]. Тип 1 характеризуется наличием свежего тромба в главных доленых легочных артериях, тип 2 – утолщением и фиброзом интимы проксимальных сегментарных артерий, тип 3 – поражением только дистальных сегментарных артерий и тип 4 – поражением дистальных артериол без видимых тромбов.

Периоперационная смертность связана с тяжестью болезни. Летальность составляла 4% у больных с сопротивлением легочных сосудов менее 900 дин/с/см⁵ и 20% у пациентов с сопротивлением легочных сосудов более 1 200 дин/с/см⁵. Функциональные результаты успешной легочной тромбоземболической гипертензии прекрасны и обычно не ухудшаются в поздние сроки [374, 375]. Трехлетняя выживаемость составляет око-

ло 80% [376]. Хотя 2-летняя частота ХТЭЛГ после ТЭЛА составляла 3,8% [377], дать рекомендации по поводу скрининга этого состояния не представляется возможным.

Таким образом, ХТЭЛГ – тяжелое, хотя и редкое осложнение ТЭЛА. Легочная эндартерэктомия приводит к прекрасным результатам и считается методом выбора в лечении этого состояния. В клинических исследованиях у больных, у которых оперативное лечение невозможно или неэффективно, изучаются лекарственные средства, оказывающие влияние на легочный кровоток.

Нетромботическая легочная эмболия

Септическая эмболия

Септическая эмболия в легочные артерии наблюдается относительно редко. Она чаще всего развивается у больных эндокардитом трикуспидального клапана, в основном у наркоманов [378], а также у пациентов с инфицированными катетерами и водителями ритма [379], периферическим септическим тромбофлебитом и реципиентов органов [380]. Характерные симптомы – лихорадка, кашель и кровохарканье. Антибиотикотерапия обычно эффективна, хотя иногда необходимо хирургическое удаление источника эмболии [381].

Внутрисосудистые инородные тела

Различные инородные тела в сосудах могут попасть в легочные артерии. К ним относятся части катетеров или фильтров [382-384], а также компоненты эндovasкулярных стентов. Инородные тела обнаруживают в легочных артериях, правых камерах сердца и полых венах [385]. Их обычно удается удалить через сосудистый доступ [386,387].

Жировая эмболия

Синдром жировой эмболии – сочетание дыхательных, гематологических, неврологических и кожных симптомов, которые ассоциируются с травмой и рядом хирургических и терапевтических состояний. Частота этого синдрома невелика (<1%), хотя эмболизацию жиром костного мозга считают практически неизбежным последствием перелома длинных костей [388]. Клинические проявления могут включать в себя фульминантные эмболии легочных и системных сосудов, правожелудочковую недостаточность и сердечно-сосудистый коллапс [389]. Однако чаще отмечается постепенное развитие симптомов, а гипоксемия, неврологические проявления, лихорадка и петехиальная сыпь появляются через 12-36 ч после травмы [390]. Жировая эмболия встречается при многих других состояниях [388], таких как липосакция [391], инфузии липидов и пропофола [392], а также у больных нек-

розом гепатоцитов и ожирением печени [393].

Патогенез жировой эмболии до конца не изучен [394]. Лечение симптоматическое [388].

Воздушная эмболия

Воздушная эмболия развивается при попадании воздуха (или другого газа) из окружающей среды, например, во время операции, в вены или артерии с развитием системных эффектов [395]. Риск осложнений и смерти прямо связан с объемом и скоростью поступления воздуха. У взрослых летальный объем составлял 200-300 мл, или 3-5 мл/кг [396] со скоростью 100 мл/с [397].

Основное осложнение венозной воздушной эмболии – обструкция выносящего тракта ПЖ или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и сгустков фибрина, образующихся в сердце. В результате развивается недостаточность сердечно-сосудистой системы. Главные цели лечения – профилактика дальнейшего поступления воздуха, уменьшение объема поступившего воздуха и гемодинамическая поддержка [395].

При подозрении на воздушную эмболию пациента следует уложить на левый бок с опущенной головой. Иногда для удаления больших пузырьков воздуха проводят интраоперационную игловую аспирацию [394,395].

В сериях случаев продемонстрирована потенциальная польза гипербарической оксигенации, особенно при наличии эмболии в церебральные артерии.

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью – редкое, но катастрофическое осложнение беременности. Частота составляет 1 на 8000 - 80000 беременностей. Эмболия сопровождается высокой материнской и фетальной смертностью (80% и 40%, соответственно). Клинические проявления варьируются от небольшой дисфункции органа до коагулопатии, сердечно-сосудистого коллапса и смерти.

Эмболия развивается при попадании амниотической жидкости в кровь через небольшие разрывы маточных вен во время нормальных родов. При этом развиваются одышка, цианоз и шок, а затем сердечно-легочный коллапс и тяжелый отек легких. Патогенез эмболии недостаточно изучен. Диагноз устанавливают методом исключения, а лечение симптоматическое [398].

Эмболия тальком

Многие вещества, такие как магнезия трисиликат (тальк), крахмал и целлюлоза, применяются в качестве наполнителей при производстве лекарственных средств. Некоторые препараты, предназначенные для приема внутрь, в том числе амфетамин, метилфенидат, гидроморфин и декстропропоксифен, наркоманы растворяют и вводят внутривенно. Частицы наполнителей

могут попасть в легочные сосуды и вызвать тромбоз и образование внутрисосудистых гранулем.

Опухолевая эмболия

Опухолевые эмболии на аутопсии обнаруживают в 26% случаев, однако их значительно реже диагностируют до смерти [399]. Опухолевая эмболия легочных артерий рентгенологически имитирует пневмонию, туберкулез или интерстициальную болезнь легких. Внутрисердечные источники опухолевой эмболии легочных артерий могут быть выявлены с помощью визуализирующих методов. По данным Капе и соавт., основными причинами микроскопических эмболий, сопровождающихся одышкой, были рак простаты и молочной железы, а также гепатома, рак желудка и поджелудочной железы [400]. Подходы к лечению этого состояния мало изучены, так как диагноз обычно устанавливают на вскрытии. Однако имеются сообщения об ограниченной эффективности химиотерапии.

Редкие причины

Имеются отдельные сообщения о нетромботической эмболии легочной артерии хлопком, гидатидами, йодированным маслом, ртутью и цементом (полиметилметакрилатом).

Таким образом, нетромботическая эмболия легочных артерий не является отдельным клиническим синдромом. Она может быть следствием попадания в легочные сосуды различных веществ и сопровождаться вариabельными клиническими проявлениями, что затрудняет диагностику. За исключением тяжелой воздушной и жировой эмболии, гемодинамические последствия нетромботической эмболии обычно не выражены. Лечение, в основном, симптоматическое. Оно зависит от типа эмбола и тяжести состояния.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу rpc@sticom.ru

НОВОСТИ ПОСЛЕДНИХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ КОНГРЕССОВ: ЕСТЬ НАД ЧЕМ ЗАДУМАТЬСЯ

Прошедший 2008 г. был как никогда богат публикациями результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Многие из них ожидалось давно, поскольку изучавшиеся в них препараты, как правило, уже широко использовались в клинике и проверка их отдаленных эффектов могла сильно повлиять (и, как оказалось, повлияла) на стратегию лечения того или иного заболевания.

В целом, среди результатов последних РКИ оказалось больше отрицательных (т.е. отвергающих исходные гипотезы), чем положительных. Иными словами, очень часто не удавалось подтвердить предполагавшиеся положительные свойства лекарственных препаратов. Это позволяет думать об определенном кризисе в области клинической фармакологии, о чем мы уже писали раньше.

Мы попытаемся проанализировать результаты закончившихся в 2008 г. РКИ с позиций доказательной медицины, т.е. исключительно с точки зрения доказанности или недоказанности влияния конкретного препарата на заявленную в исследовании первичную конечную точку. Положительные результаты были получены, в основном, в отношении далеко не новых препаратов. Их применяли либо по новым показаниям (исследования JUPITER и PHARAO, GISSI-HF), либо в относительно новом сочетании (исследование ACCOMPLISH), либо у строго ограниченных групп больных (исследование HYVET). Последнее исследование было «обречено на успех». В нем сравнивали эффект комбинированной терапии артериальной гипертензии (АГ) диуретиком индапамидом в сочетании с ИАПФ периндоприлом у больных старше 80 лет с эффектом плацебо (!). Сравнения с плацебо при АГ уже давно не практикуются по этическим соображениям. Преимущества гипотензивной терапии по сравнению с её отсутствием даже для лиц этого возраста не требуют доказательства, поскольку в ряде РКИ (например, SYST-EUR) участвовали больные очень пожилого возраста, и у них гипотензивная терапия всегда давала очень хороший результат (в отношении выживаемости). Тем не менее, после завершения исследования HYVET мы с уверенностью можем говорить: АГ необходимо лечить у лиц любого возраста и комбинация индапамида с периндоприлом на сегодняшний день является наиболее оправданной с позиций доказательной медицины.

Намного сложнее толковать результаты исследований PHARAO (как и ранее проведенного, аналогичного по протоколу исследования TROPHY) и JUPITER. В этих трех исследованиях была сделана попытка использовать хорошо известные препараты в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Не сомневаясь в до-

стоверности полученных результатов, позволим себе задуматься, как использовать эти результаты на практике. Исходя из результатов исследования PHARAO (и ранее проведенного исследования TROPHY) следует рекомендовать ИАПФ рамиприл либо антагонист рецепторов ангиотензина кандесартан огромному множеству лиц с высоким нормальным АД (в нашей стране это не один десяток миллионов). Аналогично, следуя результатам исследования JUPITER, мы должны рекомендовать самый мощный на сегодня статин – розувастатин – огромному количеству лиц, не имеющих каких-либо жалоб (таких людей далеко не всегда можно назвать больными) и с относительно невысоким риском сердечно-сосудистых осложнений (нормальным АД, нормальным уровнем липидов, но повышенным уровнем С-реактивного белка). Особенно если учесть, что огромное количество больных намного более высокого риска, чем те, что участвовали в исследовании JUPITER, реально не получает тех препаратов (того же розувастатина), которые они должны были бы получать для спасения жизни.

Пожалуй, наиболее реальными для практического применения являются результаты исследования GISSI-HF, доложенные на Европейском конгрессе кардиологов в Мюнхене. Они оказались достаточно неожиданными, показав, что у больных с сердечной недостаточностью добавление n-3 полиненасыщенных жирных кислот (1 г в сутки при однократном приеме) способствует незначительному (на 8%), но статистически значимому снижению риска смерти или госпитализации по поводу ухудшения состояния. Авторы сделали вывод, что добавление n-3 полиненасыщенных жирных кислот «умеренно эффективно, безопасно и дешево». Действительно, эффект оказался весьма скромным, однако с позиций доказательной медицины к этим результатам придраться невозможно. Выступавший в дискуссии профессор М. Komajda отметил, что «умеренный эффект» требует длительного времени: кривые смертности между больными, получавшими и не получавшими этот препарат, начали расходиться только через 2 года после начала исследования. Тем не менее, он согласился, что добавление n-3 полиненасыщенных жирных кислот является единственным реальным новшеством в терапии таких больных и этот факт должен быть учтен при составлении очередных клинических рекомендаций. Интересно, что розувастатин в этом же исследовании не влиял на выживаемость больных, что фактически поставило точку в длительных спорах о целесообразности применения статинов при лечении сердечной недостаточности.

Следует остановиться и на результатах исследования ACCOMPLISH. Здесь был достигнут достаточно впечатляющий результат при назначении фиксированной комбинации давным-давно известных препаратов – амлодипина и бенazeприла. Исследование показало, что вероятность первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда или мозговой инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация коронарных артерий, реанимация после внезапной смерти) была на 20% меньше при использовании комбинации бенazeприл+амлодипин, чем при использовании комбинации бенazeприл+гидрохлортиазид. Отсюда был сделан вывод, что изначальное назначение комбинации ИАПФ и антагониста кальция имеет очевидные преимущества перед комбинацией ИАПФ и диуретика, что, возможно, вскоре найдет отражение в клинических рекомендациях по лечению АГ.

Если взглянуть на результаты другой группы исследований, то в числе «проигравших» или «не выигравших» чаще всего оказывались антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА). Цель исследования ONTARGET заключалась, во-первых, в доказательстве того, что АРА телмисартан не уступает классическому ИАПФ рамиприлу в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска (74% имели ИБС, 21% – перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, 36-38% – сахарный диабет) без сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка (эта цель была выполнена), а во-вторых, в изучении эффективности комбинации рамиприла и телмисартана, на которую возлагались большие надежды.

Напомним, что ранее примерно у такого же контингента больных эффективность рамиприла была доказана в сравнении с плацебо (исследование HOPE). Это послужило поводом рекомендовать рамиприл (и некоторые другие ИАПФ) для снижения вероятности сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким их риском, в том числе и лицам с нормальным АД (АГ в исследовании ONTARGET также регистрировалась лишь у части больных). Длительность наблюдения за больными в исследовании ONTARGET составила в среднем 4 года. Большинство больных в процессе исследования получало аспирин, статины, бета-блокаторы.

Снижение АД в группе, получавшей рамиприл, и в группе, получавшей телмисартан, в среднем оказалось почти одинаковым (на 6,0/4,6 и 6,9/5,2 мм рт.ст., соответственно), а в группе, получавшей комбинацию этих препаратов, оно было существенно большим (на 8,4/6,0 мм рт.ст.). В исследовании ONTARGET была достигнута лишь первая цель: вероятность возникновения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, развитие нефатальных инфаркта миокарда или мозгового инсульта, госпитализация по поводу сердечной не-

достаточности) была одинаковой для рамиприла и телмисартана (16,46% и 16,66%, соответственно). Это позволило с высокой степенью достоверности утверждать, что телмисартан не уступает рамиприлу (хотя были предположения, что телмисартан окажется лучше рамиприла). Переносимость телмисартана оказалась несколько лучше переносимости рамиприла (больные достоверно реже прекращали лечение при применении телмисартана, чем при применении рамиприла), в первую очередь, за счет более редкого возникновения кашля (у 360 больных при приеме рамиприла и у 93 больных при приеме телмисартана) и более редкого возникновения ангионевротического отека (у 25 больных на фоне рамиприла и у 10 больных на фоне телмисартана). Однако избыточная гипотония чаще возникала при применении телмисартана (229 больных), чем при применении рамиприла (149 больных). Вторая задача исследования ONTARGET выполнена не была: комбинированное назначение рамиприла и телмисартана не давало никаких преимуществ по сравнению с каждым из этих препаратов в отдельности; более того, существенно чаще давало побочные эффекты (гипотония, синкопе, желудочно-кишечные расстройства, нарушения функции почек).

Еще два исследования с телмисартаном дали однозначно отрицательный результат. В исследовании PROFESS (самом крупном на сегодняшний день исследовании по вторичной профилактике мозгового инсульта) проверялась гипотеза о том, что максимально раннее назначение телмисартана после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) способно снизить риск повторного мозгового инсульта (первичная конечная точка). В исследование были включены более 20000 больных; срок наблюдения составлял в среднем 2,5 года. К сожалению, статистически значимого влияния телмисартана на вероятность возникновения мозгового инсульта зарегистрировано не было. Более того, в первые 6 мес наблюдения количество случаев мозгового инсульта в группе телмисартана достоверно увеличивалось. После 6 мес, однако, количество мозговых инсультов в этой группе было достоверно ниже, чем в контрольной. Назначение телмисартана не повлияло и на вероятность появления новых случаев сахарного диабета (вторичная конечная точка). В группе телмисартана существенно чаще регистрировались побочные эффекты, в первую очередь гипотония, синкопе и диарея. Неудачу исследования PROFESS авторы объяснили недостаточным сроком наблюдения и недостаточным снижением АД под действием телмисартана.

Очень разочаровали и результаты исследования TRANSCEND, в которое включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (всего 5926 человек), не переносящих ИАПФ (рамиприл) и не вошедших поэтому в исследование ONTARGET. Всем больным, получавшим современную медикаментозную терапию (в первую очередь статины, бета-блокаторы, антиагреганты), до-

бавляли либо телмисартан (80 мг в день), либо плацебо, надеясь, что телмисартан будет лучше влиять на исходы заболевания. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 56 мес. Телмисартан хорошо переносился больными. АД в группе, получавшей телмисартан, оказалось достоверно ниже, чем в контрольной группе. Однако частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) была одинаковой в обеих группах. Следует отметить, что анализ вторичных конечных точек в исследовании TRANSCEND выявил в ряде случаев некоторые преимущества телмисартана.

Результаты перечисленных выше исследований показали, что АРА не могут рассматриваться как основные препараты для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (исключая больных с сердечной недостаточностью); «золотым стандартом» такой терапии остаются ИАПФ (в первую очередь, рамиприл и периндоприл).

Что касается сердечной недостаточности, то и здесь АРА потерпели поражение. Это стало ясно после совсем недавнего (на последнем конгрессе Американской ассоциации кардиологов) представления результатов исследования I-PRESERVE, в котором более чем у 4-х тысяч больных с сердечной недостаточностью и сохраненной функцией левого желудочка (считается, что такие больные составляют около половины всей популяции больных с сердечной недостаточностью) сравнивали эффект АРА ирбесартана с плацебо. Ирбесартан не повлиял на вероятность возникновения первичной конечной точки – общей смертности, госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности, развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта, возникновения аритмии.

Особо надо остановиться на результатах исследования BEAUTIFUL. Некоторые авторы заранее предсказывали успех этого исследования, однако реальность оказалась несколько иной. Напомним, что в этом исследовании изучали действие ивабрадина (специфического блокатора If каналов синоатриального узла) на вероятность смерти, госпитализации в связи с сердечным приступом или ухудшением течения сердечной недостаточности (первичная конечная точка) у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 40%). Всего в исследовании участвовало 10917 больных. Ивабрадин назначали в дозе 5-7,5 мг дважды в день в течение 2 лет. По влиянию на первичную конечную точку ивабрадин оказался неэффективен: вероятность сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, поступления в стационар по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности была совершенно одинаковой у больных основной и контрольной группы. У заранее определенной подгруппы больных с частотой сердечных сокращений в покое более 70 в мин ивабрадин также не влиял на вероятность возникновения первичной ко-

нечной точки. Не было выявлено различий между основной и контрольной группами и во влиянии на большинство вторичных конечных точек. Лишь в подгруппе больных с частотой сердечных сокращений в покое более 70 в мин назначение ивабрадина снизило вероятность достижения вторичной конечной точки – госпитализации по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии и необходимости реваскуляризации. Согласимся, что с позиции доказательной медицины результат более чем скромный.

Подводя итог, отметим еще раз неоднозначность трактовки результатов большинства недавно завершившихся РКИ. Эти результаты наверняка будут поводом для многочисленных дискуссий (в первую очередь, в отношении их внедрения в практическую медицину). Очевидно, однако, что радикальных сдвигов в стратегии лечения пока не произойдет, поскольку мы не получили ни одного принципиально нового препарата, позволяющего существенно (по сравнению с уже существующими) снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Тем не менее, практически врачам и ожидающим их помощи пациентам, по-видимому, пока беспокоиться не стоит. Ранее созданные препараты столь значительно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, что необходимо быстрее внедрять их в реальную клиническую практику.

Расшифровка названий исследований, упоминающихся в тексте

JUPITER – Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.

PHARAO – Prevention of Hypertension with the ACE inhibitor Ramipril in patients with high-normal blood pressure.

GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca.

ACCOMPLISH – Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.

HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial.

TROPHY – Trial of Preventing Hypertension.

SYST-EUR – Systolic Hypertension – Europe.

ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial.

HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation Study.

PROFESS – Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes trial.

TRANSCEND – Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-in-tolerant subjects with cardiovascular Disease

I-PRESERVE – Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.

BEAUTIFUL – morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction.

С.Ю. Марцевич

ПРАВИЛА предоставления и публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4 от 18.12.06), Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

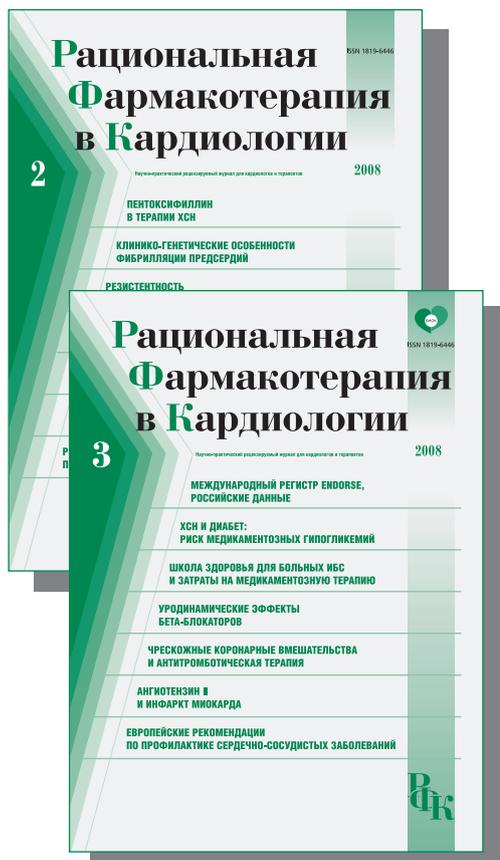
110990 Москва, Петровригский пер., 10, каб. 117, 119.

Тел.: (495) 625-37-49;

или по электронному адресу: E-mail: pharmltherc@mtu-net.ru, rpc@sticom.ru

- Статью (или сопроводительное письмо) должны подписать все авторы. В случае передачи статьи в Редакцию по электронной почте к отправлению должна быть приложена сканированная копия первой страницы статьи (или сопроводительного письма) с подписями авторов.
- Вначале пишется название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, их должности, полное название всех учреждений, из которых вышла статья, с обязательным указанием полного почтового адреса (с индексом) также для всех учреждений.
- В обязательном порядке следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон, адрес электронной почты (e-mail). При опубликовании статьи данный автор будет указан как ответственный за переписку с читателями.**
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.
- Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материал и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
- Статья должна быть напечатана шрифтом 12 pt на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.
- Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте.
- Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
- К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

- Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
- Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. **Список литературы следует составить в порядке цитирования авторов.**
- В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего для остальных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.». Примеры оформления библиографического списка: Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. J Am Coll Cardiol 1984;4:1222-30. Алексеева Н.П., Белова Е.В., Ларин В.Г. и др. Возможность использования небиолола у женщин с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Кардиология 2003;(10):72-5.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
- Редколлегия имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
- Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обновления произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.
- Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования на территории Российской Федерации и за ее пределами.
- Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
- Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
- За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.
- Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
- Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- В случае публикации материала в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения выдать каждому автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Для этого в направлении в редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 2009 года через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2009 год (5 номеров №2-№6)
Для индивидуальных подписчиков	750 руб
Для предприятий и организаций	1200 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

2009

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(ИНН получателя платежа)
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир _____

Плательщик (подпись) _____

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Квитанция

Кассир _____

Плательщик (подпись) _____



ПОДПИСКА НА 2009 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 2009 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru.

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)
№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)
№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Индивидуальный», «И.О.», «адрес налогоплательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....



Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: Индивидуальный Для предприятий и организаций



КАРДИЛОПИН

АМЛОДИПИН 5, 10 мг №10 и 30

Я РЕКОМЕНДУЮ
КАРДИЛОПИН

ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- ♥ Качественный проверенный амлодипин
- ♥ Эффективно снижает артериальное давление
- ♥ Прием 1 раз в сутки
- ♥ Высокая безопасность лечения
- ♥ Отлично комбинируется с другими антигипертензивными средствами
- ♥ Антагонист кальция III поколения
- ♥ Европейское производство и стандарты GMP



КАРДИЛОПИН® (амлодипин). • **Показания.** Артериальная гипертензия, стабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия. • **Противопоказания.** Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, клинически значимый стеноз аорты. • **Способ применения.** Для лечения артериальной гипертензии или стенокардии обычная начальная доза составляет 2,5 мг в день. Доза может быть увеличена до 5 или 10 мг один раз в день. • **Возможное побочное действие.** Периферические отеки, головокружение, приливы, сердцебиение, головная боль. • **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Данных о взаимодействии с другими лекарственными средствами до настоящего времени нет. • **Форма выпуска.** Таблетки 5 мг и 10 мг в упаковках по 10 и 30 таблеток.

Регистр. № П N014354/01-2008 от 08.07.2008



Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва

121108, Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
тел.: (495) 363-3966, факс: (495) 789-6631
<http://www.egis.ru>, e-mail: moscow@egis.ru



Пирамил®

рамиприл

не поддается давлению



САМЫЙ ПОПУЛЯРНЫЙ И-АПФ В МИРЕ¹

- Эффективен в лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и нефропатии²
- Обладает лучшими органопротективными свойствами в своем классе³
- Применяется один раз в сутки

¹ Данные PADD5, 2007

² AIRE-Study Lancet 1993; 342:821-8 AIREX - Study Lancet 1997; 349:1493-7
REIN-Study Lancet 1997; 349: 1857- 63 MITRA PLUS. Am J Cardiol 2002; 90:1045-1049

³ HOPE Study- N Engl J Med 2000; 342:145-53; N Engl J Med 2000; 342:154-60
HOPE TOO. Circulation 2005; 112:1339 -1346 ONTARGET. N Engl J Med 2008; 358:1547-59

 **SANDOZ**

ЗАО «Сандоз»

123104 Москва, Б. Палашевский пер., д. 15
тел.: +7 (495) 660-75-09

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.