



ISSN 1819-6446

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

3

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2009**

**CVD TREATMENT IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS  
IN CURRENT PRACTICE / ЛЕЧЕНИЕ ССЗ У БОЛЬНЫХ  
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ**

**АККОРД – АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
И БЕЗОПАСНОСТЬ КАРВЕДИЛОЛА ПРИ АГ  
И ОЖИРЕНИИ ИЛИ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

**ИВАБРАДИН И ВЕРАПАМИЛ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**РИСК ЭМБОЛОГЕННОГО ИНСУЛЬТА  
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**ТЕРАПИЯ АГ: СКРЫТАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЛЕЧЕНИЯ И «ГИПЕРТОНΙΑ БЕЛОГО ХАЛАТА»**

**БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**



# ДИРОТОН®

Ингибитор АПФ III поколения лизиноприл 2,5, 5, 10 и 20 мг  
В упаковке 14 или 28 таблеток

**ВВ!** Не метаболизируется в печени

**ВВ!** Не проникает в жировую ткань

**ВВ!** Продолжительность  
действия 24-30 часов

**ВВ!** Фармакоэкономические  
преимущества  
при использовании



## МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

**Препарат выбора  
для лечения гипертонии  
и сердечной недостаточности**

Регистрационное удостоверение: П №011426/01 от 02.09.2005



### ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8, тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949  
e-mail: [centr@g-richter.ru](mailto:centr@g-richter.ru) [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

# 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, №3**  
**RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2009; v.5, N 3**

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

**Тираж:** 5000. **Периодичность:** 6 раз в год

**Подписной индекс «Роспечати»:**

20168 - для индивидуальных подписчиков,

20169 - для предприятий и учреждений

**Подписной индекс «Пресса России»:**

81306 - для индивидуальных подписчиков,

81309 - для предприятий и учреждений

**Перепечатка и любое воспроизведение  
материалов и иллюстраций в печатном  
или электронном виде из журнала**

**"Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии"  
допускается только с письменного разрешения  
Издателя ООО "Столичная Издательская Компания"**

**Журнал включен в Перечень 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](http://www.rpcardio.ru) и на сайте Научной  
Электронной Библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)**

**Отпечатано:**

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2009

© ООО "Столичная Издательская Компания", 2009

**Главный редактор** *Editor-in-Chief*

Оганов Р.Г. Oganov R.G.

**Заместители главного редактора** *Deputy Editors*

Бойцов С. А. Boytsov S.A.

Марцевич С. Ю. Martsevich S.Yu.

Шальнова С. А. Shalnova S.A.

**Ответственный секретарь** *Editorial Manager*

Кутишенко Н.П. Kutishenko N.P.

**Заместитель ответственного секретаря** *Deputy Editorial Manager*

Колос И.П. Kolos I.P.

**Научный редактор** *Scientific Editor*

Аничков Д.А. Anichkov D.A.

**Редакционная коллегия** *Editorial Board*

Александров Ан. А. (Москва) Alexandrov An.A. (Moscow)

Ахмеджанов Н.М. (Москва) Akhmedzhanov N.M. (Moscow)

Васюк Ю.А. (Москва) Vasyuk Y.A. (Moscow)

Гиляревский С.Р. (Москва) Gilyarevskiy S.R. (Moscow)

Голиков А.П. (Москва) Golikov A.P. (Moscow)

Деев А.Д. (Москва) Deev A.D. (Moscow)

Довгалецкий П.Я. (Саратов) Dovgalevsky P.Ya. (Saratov)

Задонченко В.С. (Москва) Zadionchenko V.S. (Moscow)

Закирова А.Н. (Уфа) Zakirova A.N. (Ufa)

Калинина А.М. (Москва) Kalinina A.M. (Moscow)

Конради А.О. (Санкт-Петербург) Konradi A.O. (St-Petersburg)

Кухарчук В.В. (Москва) Kukharchuk V.V. (Moscow)

Лопатин Ю.М. (Волгоград) Lopatin Y.M. (Volgograd)

Латфуллин И.А. (Казань) Latfullin I.A. (Kazan)

Мартынов А.И. (Москва) Martynov A.I. (Moscow)

Матюшин Г. В. (Красноярск) Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)

Небиеридзе Д.В. (Москва) Nebieridze D.V. (Moscow)

Никитин Ю.П. (Новосибирск) Nikitin Y.P. (Novosibirsk)

Перова Н.В. (Москва) Perova N.V. (Moscow)

Подзолков В.И. (Москва) Podzolkov V.I. (Moscow)

Поздняков Ю.М. (Жуковский) Pozdnyakov Y.M. (Zhukovsky)

Савенков М.П. (Москва) Savenkov M.P. (Moscow)

Сулимов В.А. (Москва) Sulimov V.A. (Moscow)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород) Fishman B.B. (Veliky Novgorod)

Чазова И.Е. (Москва) Chazova I.Ye. (Moscow)

Шалаев С.В. (Тюмень) Shalaev S.V. (Tyumen)

Шостаков Н.А. (Москва) Shostak N.A. (Moscow)

Якусевич В.В. (Ярославль) Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

**Адрес редакции:** *Editorial address:*

101990, Москва, Петроверигский пер., 10. Moscow 101990

Тел. (495) 925-37-49 Ph. +7 495 625-37-49

E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru) E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto: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](mailto:rpc@sticom.ru), [prepress@sticom.ru](mailto:prepress@sticom.ru) URL: <http://www.rpcardio.ru>

# СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>В НОМЕРЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4   |
| <b>АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
| Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике<br>И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева                                                                                                                                                    | 8   |
| <b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
| Параметры артериальной ригидности у пациентов со средним/высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии лизиноприлом и симvastатином<br>В.Н. Исакова, О.Г. Гарбузова, Е.В. Клинова, Е.В. Бандурко                                                                                                         | 14  |
| Сравнительное контролируемое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности терапии карведилолом у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (по результатам многоцентрового исследования АККОРД)<br>Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, С.А. Шальнова               | 19  |
| Факторы риска эректильной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями<br>Э.В. Минаков, Р.А. Хохлов, Т.Н. Кузнецова, Ю.В. Поповская, Д. В. Снутиков, Е.Е. Царева, В.И. Ярлыкова, Н.М. Ахмеджанов                                                                                                           | 25  |
| Сравнительная эффективность ивабрадина и верапамила у больных с диастолической сердечной недостаточностью вследствие нарушенной релаксации левого желудочка<br>К.Г. Адамян, А.Л. Чилингарян                                                                                                                               | 31  |
| Клиническая и экономическая целесообразность оценки сердечно-сосудистого риска на рабочем месте<br>А.В. Концевая, А.М. Калинина, Ю.М. Поздняков, С.В. Белоносова, М.Б. Худяков                                                                                                                                            | 36  |
| Активность процессов свободнорадикального окисления у больных с инфарктом миокарда без зубца Q при применении эпросартана и эналаприла в составе комплексной терапии<br>О.Г. Зайлобидинов, Ю.Н. Зияев, Н.К. Камилова, А.С. Халилов, Б.Ф. Мухамедова                                                                       | 42  |
| Реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST<br>А.Л. Аляви, Б.А. Аляви                                                                                                                                                                                                                   | 46  |
| Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа<br>Е.В. Горячева, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов, Н.В. Лаврищева, М.А. Сурикова, Т.Н. Грачева                                    | 51  |
| Влияние карведилола и метопролола на функциональное взаимодействие механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела<br>А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, А.С. Караваев, О.М. Посенкова, В.А. Шварц, В.И. Пономаренко, М.Д. Прохоров, Б.П. Безручко | 55  |
| Гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий и риск развития эмболических инсультов у больных ишемической болезнью сердца<br>В. В. Семенова, А. Н. Закирова                                                                                                                                                          | 62  |
| <b>СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
| Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом<br>Н.М. Никитина, А.П. Ребров                                                                                                                                                                                                                                    | 67  |
| <b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
| Применение антикоагулянтов при остром коронарном синдроме<br>И.А. Латфуллин, А.А. Подольская                                                                                                                                                                                                                              | 71  |
| <b>ТОЧКА ЗРЕНИЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
| Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертензия белого халата»<br>В.М. Горбунов, М.И. Смирнова                                                                                                                                                       | 76  |
| Позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных хронической сердечной недостаточностью<br>С.Н. Терещенко, Н.А. Джаани                                                                                                                                                                             | 83  |
| Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения?<br>Е.С. Кропачева                                                                                                                                                                     | 89  |
| <b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической Сердечной Недостаточности 2008<br>Рабочая группа ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической Сердечной Недостаточности 2008 в сотрудничестве с Ассоциацией по Сердечной Недостаточности и Европейским Обществом Интенсивной Терапии                  | 95  |
| <b>ЮБИЛЕЙ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
| Академику Е.И.Чазову 80 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 123 |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
| Лучшие кардиологи России получили премию «Пурпурное сердце»                                                                                                                                                                                                                                                               | 125 |
| Вниманию авторов                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 128 |
| Подписка на журнал                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 129 |

# CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>IN THE ISSUE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4   |
| <b>ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| <b>Cardiovascular diseases treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in current clinical practice</b><br>I.E. Sapozhnikova, E.I. Tarlovskaya, E.N. Anufrieva                                                                                                                                                                          | 8   |
| <b>ORIGINAL STUDIES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
| <b>Arterial stiffness parameters in patients with moderate/high cardiovascular risk during lisinopril and simvastatin treatment</b><br>V.N. Isakova, O.G. Garbuzova, E.V. Klinkova, E.V. Bandurko                                                                                                                                               | 14  |
| <b>Comparative controlled study of antihypertensive efficacy and safety of carvedilol in patients with hypertension and obesity or diabetes 2 type (based on results of multicenter trial ACCORD)</b><br>Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich, A.D. Deev, S.A. Shalnova                                                                               | 19  |
| <b>Risk factors of the erectile dysfunction in the patients with cardiovascular diseases</b><br>E.V. Minakov, R.A. Khokhlov, T.N. Kuznetsova, Y.V. Popovskaya, D.V. Snustikov, E.E. Tsareva, V.I. Yarliykova, N.M. Akhmedzhanov                                                                                                                 | 25  |
| <b>Efficacy of ivabradine and verapamil in patients with diastolic heart failure caused by left ventricle impaired relaxation</b><br>K.G. Adamyan, A.L. Chilingarian                                                                                                                                                                            | 31  |
| <b>Clinical and economical rationales of cardiovascular risk evaluation at workplace</b><br>A.V. Kontsevaya, A.M. Kalinina, Yu.M. Pozdnyakov, S.V. Belonosova, M.B. Khudyakov                                                                                                                                                                   | 36  |
| <b>Free-radical oxidation activity in patients with acute myocardial infarction without Q wave treated with eprosartan or enalapril additionally to the basic therapy</b><br>O.G. Zaylobidinov, Yu.N. Ziyaev, N.K. Kamilova, A.S. Khalilov, B.F. Mukhamedova                                                                                    | 42  |
| <b>Reperfusion therapy in acute coronary syndrome with ST segment elevation</b><br>A.L. Alyavi, B.A. Alyavi                                                                                                                                                                                                                                     | 46  |
| <b>Antiplatelet drugs resistance in patients with ischemic heart disease and obliterative atherosclerosis of lower limb arteries associated with diabetes mellitus type 2</b><br>E.V. Gorjacheva, A.E. Udovichenko, V.A. Sulimov, N.V. Lavrishcheva, M.A. Surikova, T.N. Gracheva                                                               | 51  |
| <b>Effects of carvedilol and metoprolol on vegetative regulation of heart and microcirculation in patients with hypertension and high body mass</b><br>A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, A.S. Karavaev, O.M. Posnenkova, V.A. Shvarts, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov, B.P. Bezruchko                                                               | 55  |
| <b>Hemodynamic insignificant carotid arteries stenosis and risk of embolic stroke in patients with ischemic heart disease</b><br>V.V. Semenova, A.N. Zakirova                                                                                                                                                                                   | 62  |
| <b>ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
| <b>Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis</b><br>N.M. Nikitina, A.P. Rebrov                                                                                                                                                                                                                                                | 67  |
| <b>CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| <b>Anticoagulants in acute coronary syndrome</b><br>I.A. Latfullin, A.A. Podolskaya                                                                                                                                                                                                                                                             | 71  |
| <b>POINT OF VIEW</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| <b>Contemporary problems of evaluation of hypertension treatment efficacy: masked hypertension and white coat hypertension.</b><br>V.M. Gorbunov, M.I. Smirnova                                                                                                                                                                                 | 76  |
| <b>Angiotensin converting enzyme inhibitors in management of patients with chronic heart failure</b><br>S.N. Tereshchenko, N.A. Dzhaiani                                                                                                                                                                                                        | 83  |
| <b>Safety of longterm therapy with warfarin: possibility of treatment renewing after hemorrhagic complications.</b><br>E.S. Kropacheva                                                                                                                                                                                                          | 89  |
| <b>THERAPY GUIDELINES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
| <b>ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008</b><br>The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the ESC. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) | 95  |
| <b>ANNIVERSARY</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| <b>Academician E.I. Chazov – 80 years old</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 123 |
| <b>INFORMATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| <b>The best cardiologist of Russia have got the prize “Purple Heart”</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        | 125 |
| <b>To author’s attention</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 128 |
| <b>Subscription to the journal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 129 |

| Pressure-lowering treatment | Patients' quota, % |
|-----------------------------|--------------------|
| Monotherapy                 | 26                 |
| Fixed two-drugs combination | 5.5                |
| Free two-drug combination   | 44                 |
| Free three-drug combination | 20.5               |
| Free four-drug combination  | 4                  |

**Table 3. Frequency of pressure-lowering agents prescription in patients with DM 2 and HT**

## Анализ клинической практики

### CVD treatment in type 2 diabetes patients in current practice / Лечение ССЗ у больных диабетом 2-го типа в реальной практике (с. 8)

И.Е. Сапожникова и соавторы оценили, как проводится терапия сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике. На фоне недостаточного выявления ССЗ у больных сахарным диабетом 2-го типа обнаружена низкая частота назначения статинов. При этом лишь у 16% больных с сопутствующей АГ достигнуты целевые цифры АД.

| Параметр/фактор риска ССЗ | Исходно   | 1 мес (n=20) | 6 мес (n=17) | 12 мес (n=14) |
|---------------------------|-----------|--------------|--------------|---------------|
| PWV, м/с                  | 10,8±0,3  | -            | 9,3±0,3**    | 9,1±0,3***    |
| Пульсовое АД, мм рт.ст.   | 52,4±1,5  | 47,5±1,5*    | 42,4±1,5***  | 42,4±1,5***   |
| САД, мм рт.ст.            | 144,8±2,1 | 130,1±2,1*** | 122,6±2,2*** | 124,4±2,1***  |
| ДАД, мм рт.ст.            | 93,7±1,2  | 84,2±1,4***  | 80,8±1,2***  | 80,5±1,3***   |
| Общий ХС, ммоль/л         | 6,18±0,19 | 5,54±0,19*   | 4,34±0,17*** | 4,38±0,18***  |
| Триглицериды, ммоль/л     | 1,65±0,06 | 1,47±0,05*   | 1,42±0,04**  | 1,42±0,06*    |
| ХС ЛПНП, ммоль/л          | 4,54±0,24 | 2,64±0,16*** | 2,48±0,22*** | 2,44±0,18***  |
| ХС ЛПВП, ммоль/л          | 1,07±0,01 | 1,12±0,01**  | 1,14±0,02**  | 1,13±0,01**   |

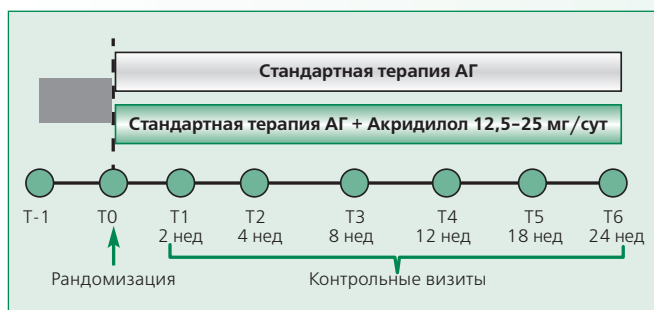
\* – p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* – p<0,001; представлена статистическая значимость различий по сравнению с исходными данными

**Таблица 4. Параметры артериографии и факторы риска ССЗ (M±m) на фоне лечения симвастатином и лизиноприлом**

## Оригинальные исследования

### Артериальная ригидность на фоне терапии лизиноприлом и симвастатином (с. 14)

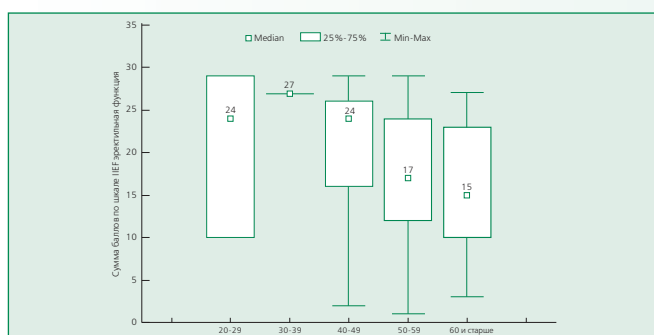
В.Н. Исакова и соавторы оценили влияние терапии лизиноприлом и симвастатином на показатели артериальной ригидности в небольшой группе пациентов со средним или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Через 1 год наблюдения отмечено улучшение показателей скорости пульсовой волны и индекса аугментации у 86% пациентов.



**Рисунок 1. Схема исследования АККОРД**

### АККОРД — антигипертензивная эффективность и безопасность карведилола при АГ и ожирении и/или диабете 2-го типа (с. 19)

В работе Ю.В. Лукиной и соавторов представлены результаты многоцентрового исследования АККОРД. Изучены эффективность и безопасность карведилола в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом и/или ожирением. Подтверждена высокая антигипертензивная эффективность карведилола у больных АГ, ассоциированной с диабетом 2-го типа и/или ожирением. Отмечены хорошая переносимость карведилола и его метаболическая нейтральность.



**Рисунок. Состояние эректильной функции у мужчин разных возрастных категорий**

### Эректильная дисфункция у больных ССЗ (с. 25)

Э.В. Минаков и соавторы с помощью анонимного анкетирования оценили распространенность эректильной дисфункции среди амбулаторных больных АГ и/или ИБС. Показано, что эректильная дисфункция наблюдается в 72% случаев. Авторами сделан вывод, что своевременная диагностика, профилактика и коррекция эректильной дисфункции являются необходимыми мерами сохранения приверженности больных проводимой лекарственной терапии ССЗ.

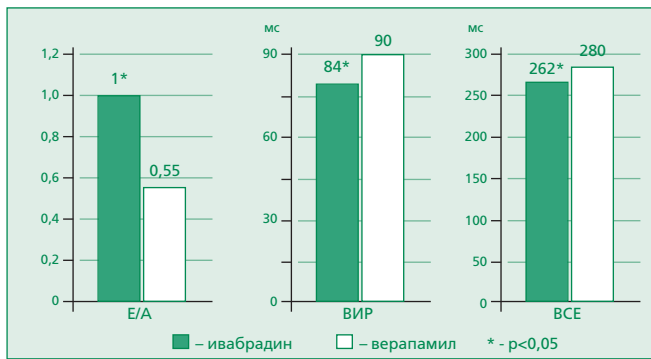


Рисунок 3. Параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп (через 1 год наблюдения)

### Ивабрадин и верапамил при диастолической сердечной недостаточности (с. 31)

К.Г. Адамян и А.Л. Чилингарян привлекают внимание читателей к проблеме лечения диастолической сердечной недостаточности. Авторы изучили, как влияют ивабрадин и верапамил на диастолическую функцию левого желудочка у 238 больных диастолической сердечной недостаточностью. Было показано, что оба препарата улучшают диастолическую функцию левого желудочка, урежают частоту сердечных сокращений, уменьшают время ишемии миокарда, но эффективность ивабрадина выше.

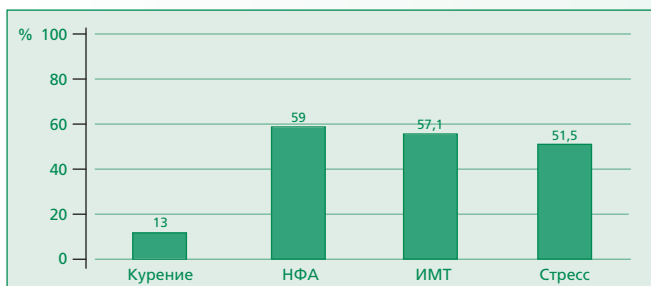


Рисунок. Потребность в коррекции факторов риска в коллективе сотрудников НИИ (по данным сплошного социологического опроса)

### Оценка сердечно-сосудистого риска на рабочем месте (с. 36)

А.В. Концевая и соавторы определили клиническую и экономическую целесообразность оценки риска ССЗ на рабочем месте на примере организованного коллектива сотрудников технического НИИ. На основании проведенного исследования авторы делают вывод об экономической целесообразности сплошного скрининга АГ, риска ССЗ и готовности к коррекции факторов риска на рабочем месте.

| Показатель      | Контрольная группа, n=20 | 1 группа, n=24          | 2 группа, n=26          |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                 |                          | Исходно                 | 10-е сут.               |
| МДА, нмоль/л    | 3,52±0,09                | 8,06±0,24 <sup>a</sup>  | 6,36±0,18 <sup>b</sup>  |
| ОНОО-, мкмоль/л | 0,21±0,01                | 0,49±0,01 <sup>a</sup>  | 0,36±0,01 <sup>b</sup>  |
| СОД, УЕ/мл      | 2,10±0,03                | 1,53±0,02 <sup>a</sup>  | 1,67±0,02 <sup>b</sup>  |
| КТ, мккат/мин/л | 17,09±0,13               | 13,96±0,18 <sup>a</sup> | 14,72±0,15 <sup>b</sup> |
| ПОЛ/АОС         | 2,04±0,15                | 6,20±0,30 <sup>a</sup>  | 4,48±0,26 <sup>b</sup>  |
|                 |                          | Исходно                 | 10-е сут.               |
| МДА, нмоль/л    |                          | 8,20±0,25 <sup>a</sup>  | 5,00±0,07 <sup>bc</sup> |
| ОНОО-, мкмоль/л |                          | 0,49±0,02 <sup>a</sup>  | 0,31±0,01 <sup>b</sup>  |
| СОД, УЕ/мл      |                          | 1,57±0,02 <sup>a</sup>  | 1,68±0,03 <sup>b</sup>  |
| КТ, мккат/мин/л |                          | 13,91±0,43 <sup>a</sup> | 14,49±0,09 <sup>b</sup> |
| ПОЛ/АОС         |                          | 6,21±0,32 <sup>a</sup>  | 3,59±0,07 <sup>b</sup>  |

р<0,05: а – по сравнению с контрольной группой; b – по сравнению с исходными значениями (до лечения); c – по сравнению между группами

Таблица 2. Показатели ПОЛ и АОС у больных ИМ без зубца Q в динамике

### Свободнорадикальное окисление у больных инфарктом миокарда без Q: эффекты эпросартана и эналаприла (с. 42)

О.Г. Зайлобидинов и соавторы изучили, как влияют эпросартан и эналаприл на процессы свободнорадикального окисления при включении их в состав комплексной терапии пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q, у которых отмечены увеличение интенсивности свободнорадикального окисления и депрессия ферментов антиоксидантной системы. По эффективности снижения процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови в течение 10 суток эпросартан существенно превосходил эналаприл.

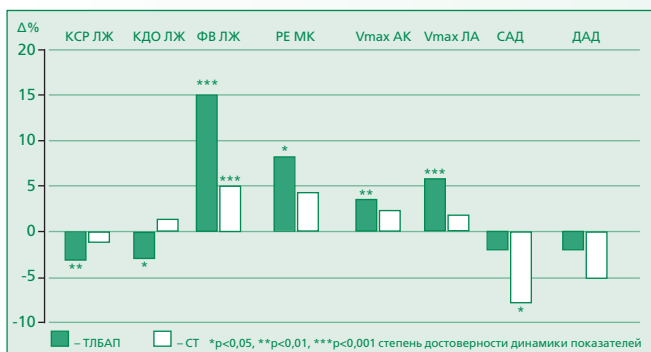


Рисунок. Сравнение динамики исследуемых параметров в течение недели при применении различных методов реперфузии миокарда у больных ОКС с подъемом ST (Δ%)

### Реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме с элевацией ST (с. 46)

Исследование А.Л. Аляви и Б.А. Аляви посвящено сравнению влияния транслюминальной баллонной ангиопластики и системного тромболиза на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики при остром коронарном синдроме. Авторы показали, что применение транслюминальной баллонной ангиопластики при ОКС с элевацией сегмента ST приводит к более быстрому, по сравнению с системным тромболизом, улучшению показателей глобальной сократимости левого желудочка и параметров активного расслабления миокарда.

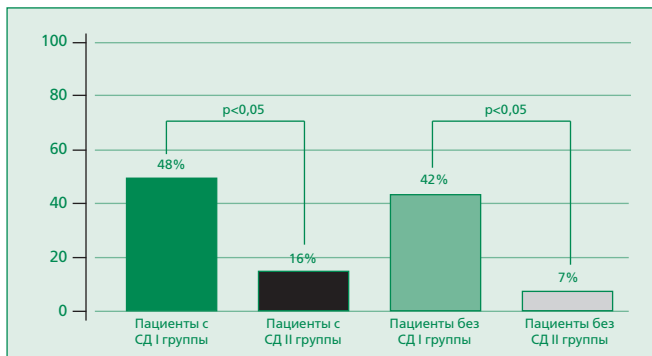


Рисунок. Частота резистентности к АСК у больных с сахарным диабетом 2-го типа

### Резистентность к антитромбоцитарным препаратам при ИБС и атеросклерозе артерий нижних конечностей (с. 51)

Е.В. Горячева и соавторы изучили частоту резистентности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелю и клинические исходы у больных атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа. Обнаружено, что резистентность к антиагрегантам выявляется достоверно чаще у больных диабетом и может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.

### Карведилол и метопролол: влияние на вегетативную регуляцию сердца и микроциркуляцию (с. 55)

А.Р. Киселев и соавторы изучили влияние карведилола и метопролола на вегетативную регуляцию сердца и микроциркуляторного русла у больных АГ 1-2-й степени и избыточной массой тела/ожирением. Авторы продемонстрировали, что карведилол и метопролол оказывают сопоставимые гипотензивный эффект и влияние на вегетативную регуляцию системы кровообращения у больных АГ.

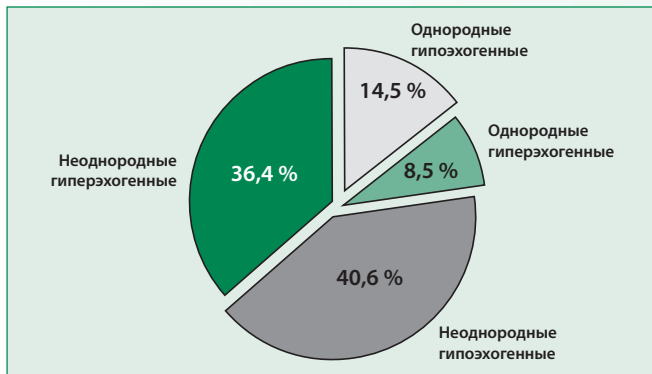


Рисунок 1. Виды обнаруженных атеросклеротических бляшек у больных ИБС (%).

### Риск эмбологического инсульта при ишемической болезни сердца (с. 62)

В.В. Семенова и А.Н. Закирова оценили риск сосудистых эмболий у больных ИБС с гемодинамически незначимыми бессимптомными каротидными стенозами. Как оказалось, у трети больных при транскраниальном доплерографическом мониторингировании регистрировали микроэмболические сигналы, чаще наблюдавшиеся у больных с неоднородными атеросклеротическими бляшками с преобладанием гипоcholesterolemic компонента.

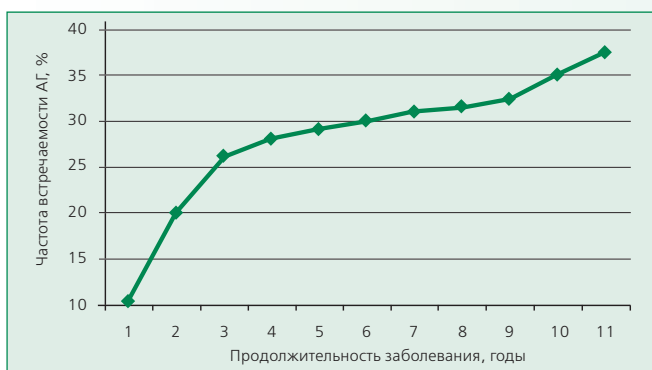


Рисунок 1. Влияние продолжительности РА на частоту встречаемости АГ

### Смежные проблемы кардиологии

#### Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом (с. 67)

В оригинальном исследовании Н.М. Никитиной и А.П. Реброва изучена частота встречаемости и особенности АГ у больных ревматоидным артритом. АГ выявлена у 58,6% больных ревматоидным артритом, что существенно выше распространенности АГ в популяции. Отмечено нарастание числа случаев АГ с увеличением продолжительности ревматоидного артрита и при высокой активности заболевания.

### Актуальные вопросы клинической фармакологии

#### Антикоагулянты при остром коронарном синдроме (с. 71)

И.А. Латфуллин и А.А. Подольская обсуждают клиническую эффективность нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при остром коронарном синдроме. Особое внимание авторы уделяют новому синтетическому производному гепарина фондапаринуксу.

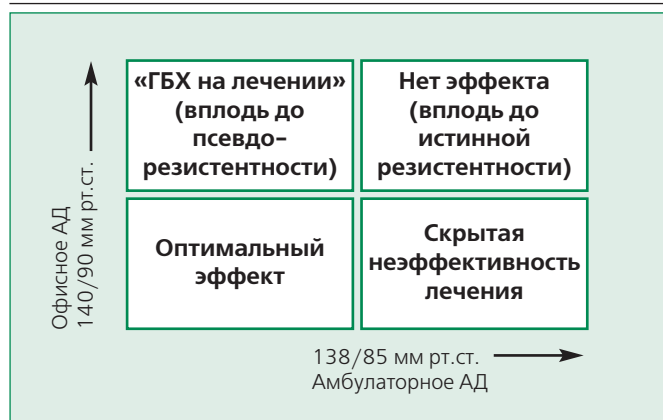


Рисунок 1. Роль амбулаторного АД в контроле эффективности терапии

#### Точка зрения

#### Терапия артериальной гипертонии: скрытая неэффективность лечения и «гипертония белого халата» (с. 76)

В статье В.М. Горбунова и М.И. Смирновой рассматриваются специфические проблемы, которые появились после внедрения в клиническую практику амбулаторных методов измерения АД. Состояния, при которых имеется несогласованность результатов амбулаторных и клинических измерений АД, известны как «гипертония белого халата» (ГБХ) и скрытая АГ. Для скрытой АГ на лечении авторами предложен специальный термин «скрытая неэффективность лечения», распространенность которой составляет от 5,4 до 23%. При скрытой неэффективности лечения риск сердечно-сосудистых осложнений в 2,5-3,0 раза превышает таковой при полностью контролируемой АГ и примерно аналогичен риску при неэффективной терапии.

| Препарат     | Начальная доза               | Терапевтическая доза | Побочные эффекты           |
|--------------|------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Каптоприл    | 6,25 – 12,5 мг 3 раза в день | 50 мг 3 раза в день  | Кашель, изменение вкуса,   |
| Эналаприл    | 2,5 мг 2 раза в день         | 10 мг 2 раза в день  | гипотензия, гиперкалиемия, |
| Рамиприл     | 1,25 – 2,5 мг 2 раза в день  | 5 мг 2 раза в день   | синкопальные состояния,    |
| Трандолаприл | 1 мг 1 раз в день            | 4 мг 1 раз в день    | почечная недостаточность,  |
| Периндоприл  | 2 мг 1 раз в день            | 4 мг 1 раз в день    | ангионевротический отек    |
| Квиналаприл  | 2,5 мг 2 раза в день         | 20 мг 2 раза в день  |                            |
| Лизиноприл   | 2,5 мг 1 раз в день          | 20 мг 1 раз в день   |                            |
| Фозиноприл   | 10 мг 1 раз в день           | 20 мг 1 раз в день   |                            |

Таблица 3. Ингибиторы АПФ при лечении ХСН

#### Позиции ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности (с. 83)

С.Н. Терещенко и Н.А. Джаиани обсуждают роль ингибиторов АПФ в современной фармакотерапии больных ХСН. Подчеркивается возросшая актуальность применения этой группы высокоэффективных при ХСН препаратов с учетом высокой распространенности и социальной значимости заболевания. Особое место уделено эналаприлу как препарату с самой большой доказательной базой применения в лечении больных ХСН.

| Параметр                                                      | Баллы |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| Болезни печени                                                | 1     |
| Болезни почек (СКФ <30 мл/мин)                                | 1     |
| Прием алкоголя                                                | 1     |
| Онкологическое заболевание                                    | 1     |
| Возраст > 75 лет                                              | 1     |
| Тромбоциты < 75.000                                           | 1     |
| ↓ Функции тромбоцитов или прием антитромбоцитарных препаратов | 1     |
| Кровотечение в анамнезе                                       | 2     |
| Неконтролируемая АГ                                           | 1     |
| Анемия (Hb <10 г/дл, Ht <30%)                                 | 1     |
| Полиморфизм CYP2C9                                            | 1     |
| Высокий риск падения                                          | 1     |
| Инсульт в анамнезе                                            | 1     |

Таблица 2. Шкала расчета риска кровотечений HEMORR<sub>2</sub>HAGES [11]

#### Безопасность длительной терапии варфарином (с. 89)

Е.С. Кропачева обсуждает проблему безопасности антикоагулянтной терапии. С позиций доказательной медицины автор рассматривает место варфарина в профилактике тромботических осложнений. Ведущее место отводится вопросу возможности возобновления антикоагулянтной терапии при осложнениях антикоагулянтной терапии в анамнезе.

#### Рекомендации по лечению

#### Европейские рекомендации по сердечной недостаточности (с. 95)

Перевод Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, созданных в 2008 году.

## CARDIOVASCULAR DISEASES TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN CURRENT CLINICAL PRACTICE

I.E. Sapozhnikova, E.I. Tarlovskaya, E.N. Anufrieva

Кафедра госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии,  
610027 Киров, ул. К. Маркса, 112

### Cardiovascular diseases treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in current clinical practice

I.E. Sapozhnikova\*, E.I. Tarlovskaya, E.N. Anufrieva

Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical Academy, ul. K. Marxa 112, Kirov, 610027 Russia

**Aim.** To evaluate cardiovascular diseases (CVD) treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) in current clinical practice.

**Material and methods.** A total of 200 patients with DM 2, who consented to take part in the questionnaire, were examined. Questionnaire, clinical and laboratory examinations were conducted.

**Results.** There was a low frequency of CVD recognized and included into clinical diagnosis – angina, history of myocardial infarction and stroke. In majority of the patients decompensated carbohydrate metabolism was observed. This was due to lack of knowledge, inadequate or absent glucose self-monitoring, low frequency of combined glucose-lowering therapy. Target level of blood pressure (BP) was registered in 16% of hypertensive patients only. Basic reasons of this were: frequently prescribed mono-therapy, irrational combinations, inadequate dosage and frequent omissions of antihypertensive drugs intake and not appropriate BP self-monitoring. Low frequency of statins therapy and non-targeted cholesterol levels were also revealed in examined patients.

**Conclusion.** Improvement of diagnostic tactics in patients with DM 2 is necessary as well as therapy correction taking into account these patients co-morbidity.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, essential hypertension, antihypertensive therapy, statins.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:8-13**

### Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике

И.Е. Сапожникова\*, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева

Кафедра госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии, 610027 Киров, ул. К. Маркса, 112

**Цель.** Оценить терапию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование, клиническое и лабораторное обследование 200 больных СД 2.

**Результаты.** Отмечена невысокая частота выявленных и включенных в клинический диагноз ССЗ: стенокардии, постинфарктного кардиосклероза, перенесенного инсульта. У большинства пациентов выявлена декомпенсация углеводного обмена вследствие недостаточной информированности, неадекватной частоты самоконтроля гликемии или его отсутствия, низкой частоты комбинированной сахароснижающей терапии. Целевое артериальное давление (АД) зарегистрировано лишь у 16% пациентов с артериальной гипертонией. Основные причины этого – частое использование монотерапии, нерациональных комбинаций и неадекватных дозировок препаратов; высокая частота пропусков приема гипотензивных средств, неадекватная частота самоконтроля АД. Отмечена низкая частота приема статинов, отсутствие достижения целевого уровня общего холестерина.

**Заключение.** Необходимы улучшение диагностики ССЗ у пациентов с СД 2 и коррекция терапии с учетом полиморбидности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, гипотензивная терапия, статины.

**РФК 2009;3:8-13**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kgma@sapir.kirov.ru

Diabetes mellitus type 2 (DM 2) is an actual interdisciplinary problem of contemporary health protection. Cardiovascular complications (CVC) and mortality risks are 2-5 times larger than population risk [1,2]. The number of DM patients is expected to reach 380 million, with at least 90% of DN 2 patients, given the same morbidity rate [3].

Multi-factorial treatment tactics aimed at hyperglycemia, hypertension (HT) and dislipidemy (DL) correction decreases DM 2 complications as well as those of cardio-vascular diseases (CVD) [4]. Yet in accordance with both clinical (UKPDS and Steno II [4]) and epidemiological research [5] target levels of metabolic parameters are not attained in considerable part of patients.

The aim of the study was to evaluate CVD treatment in DM 2 patients in current clinical practice.

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является актуальной междисциплинарной проблемой современного здравоохранения. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности при данном заболевании превышает популяционный в 2-5 раз [1,2]. Ожидается, что при сохранении имеющихся темпов роста заболеваемости к 2025 г будет насчитываться 380 миллионов больных СД, и не менее 90% из них будут составлять больные СД 2 [3]. Многофакторный подход, направленный на коррекцию гипергликемии, артериальной гипертонии (АГ) и дислипидемии (ДЛП), снижает частоту развития и прогрессирования осложнений СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Однако, по данным как клинических (UKPDS и Steno II [4]), так и эпидемиологических исследований [5], целевые уровни метаболических параметров не достигаются у значительной части пациентов.

## Material and methods

200 DM 2 patients were examined in the "DIALOG" study (women – 154, men – 46). Ten endocrinologists took part in the research, each of which examined 20 first patients who agreed to participate in the study.

The "DIALOG" study (efficacy of medium-high doses of Diabeton in patients with diabetes mellitus type 2 in Kirov) conducted during 2007-2008 was initiated by Kirov's SMA Hospital therapy chair and Kirov's regional endocrinological clinic. The study included two stages: the first one - direct questioning of DM 2 out-patients (May 2007) and the second one – open research of Gliclazide SD 3-months treatment efficacy in medium-high doses (June 2007 - February 2008).

### The following was conducted:

1. Questionnaire survey (original "Doctor's questionnaire" and "Patient's questionnaire" were used, which were then analyzed both individually and by comparison of corresponding pairs of questionnaires);
2. Anthropometric measurements [growth, body mass, waist size, calculation of body mass index (BMI)];
3. Blood pressure (BP) at both arms measurement; heart rate (HR) and pulse at both arms counting.
4. Laboratory parameters definition [glycosylated haemoglobin concentration ( $HbA_{1C}$ ), glycemia level on an empty stomach and after meal, lipid spectrum, serum creatinine].

Data in the text and tables is presented as Me [25; 75] for samples with abnormal distribution, where Me is median, 25 and 75 are percentiles. For estimation of quantitative attributes correlation Spearman's coefficient of rank correlation was used (rs). For evaluation of prevalence distinction significance Chi-square test ( $\chi^2$ ) with Yates's correction was used. Critical level of significance (p) was accepted at 0,05. Statistical treatment was conducted with the help of MS EXCEL, BIOSTAT 4.03 and STATISTICA 6.0 software.

## Results and discussion

Clinical description of examined patients is presented in Table 1. DM 2 patients' age ranged from 37 to 81 years. More than 75% of patients were women, which is in line with literary data about DM 2 patients sex distribution in Russian Federation [5] and regional diabetes mellitus Register data.

179 (89.5%) patients lived in towns, 131 of them (65.5%) – in regional center. Most patients had higher (20.5%) or specialized secondary (49%) education.

Selective epidemiological research conducted in RF demonstrated that real prevalence rate of the disease is 3,5-4 times larger than the registered one [5]. Overt DM 2 development is preceded by boundary carbohydrate metabolism impairment, in particular impairment of glucose tolerance (IGT) [4]. High topicality of tardy DM 2 diagnostics is confirmed in our study by the fact that IGT preceding DM 2 was registered in 10.5% cases only.

Eighty percent of DM 2 patients die due to CVD. [4]. Ischemic heart disease diagnostics in DM 2 patients is complicated by high

Цель исследования — оценить терапию ССЗ у пациентов с СД 2 в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы

В ходе исследования «ДИАЛОГ» обследовано 200 пациентов (154 женщины и 46 мужчин) с СД 2. В исследовании участвовали 10 врачей-эндокринологов, каждый из которых обследовал 20 пациентов, первых обратившихся к нему после объявленного начала программы и согласившихся принять в ней участие.

Исследование «ДИАЛОГ» («Эффективность средне-высоких доз препарата ДИАБЕТОН в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Городе Кирове») проходило в 2007-2008 гг. по инициативе кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА и Кировского областного эндокринологического диспансера. Исследование включало 2 этапа: первый — прямой опрос амбулаторных пациентов с СД 2 (май 2007 г), второй — открытое исследование эффективности сахароснижающей терапии, основанной на средне-высоких дозах гликлазида МВ, в течение 3 мес (с июня 2007 по февраль 2008 г).

### Проведены:

1. Анкетирование (использованы оригинальные «Анкета врача» и «Анкета пациента», анализировавшиеся как по отдельности, так и при сопоставлении соответствующих пар анкет);
2. Антропометрические измерения [определение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ)];
3. Измерение артериального давления (АД) на обеих руках; подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса на обеих руках;
4. Определение лабораторных параметров [концентрация гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1C}$ ); гликемия натощак и после еды, липидный спектр, креатинин сыворотки].

В тексте и таблицах данные для выборок с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана; 25 и 75 — процентиля. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Для оценки значимости различий распространенности использовали метод Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса. За критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принят 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS EXCEL, BIOSTAT 4.03 и STATISTICA 6.0.

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Возраст пациентов с СД 2 варьировал от 37 до 81 года. Более 75% опрошенных составляли

Table 1. Patients' clinical description, Me [25; 75].

| Parameter                                                      | Value              |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| Age, years                                                     | 57 [52; 63.5]      |
| DM 2 duration, years                                           | 4 [1.5; 8.5]       |
| Amount of hypoglycemic agents per one patient                  | 2 [1; 2]           |
| Amount of antihypertensive agents per one hypertensive patient | 2 [1; 3]           |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                                         | 32 [29; 35.8]      |
| Waist circumference, cm                                        | 104 [98; 112]      |
| HR, bpm                                                        | 76 [70; 78]        |
| Systolic BP, mm Hg                                             | 140 [130; 150]     |
| Diastolic BP, mm Hg                                            | 90 [80; 95]        |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                          | 8.2% [7.2%; 9.35%] |
| Fasting glycemia level, mmol/l                                 | 7.0 [5.9; 8/3]     |
| Postprandial glycemia, mmol/l                                  | 9.4 [7.5; 11]      |
| Cholesterol, mmol/l (n=195)                                    | 5.44 [4.73; 6.4]   |
| Triglycerides, mmol/l (n=75)                                   | 1.69 [1.25; 2.16]  |
| Serum creatinine, μmol/l                                       | 81 [75; 94]        |

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, Me [25; 75]

| Параметр                                               | Значение           |
|--------------------------------------------------------|--------------------|
| Возраст, годы                                          | 57 [52; 63,5]      |
| Длительность СД 2, годы                                | 4 [1,5; 8,5]       |
| Количество сахароснижающих препаратов на 1 пациента    | 2 [1; 2]           |
| Количество гипотензивных препаратов на 1 пациента с АГ | 2 [1; 3]           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                 | 32 [29; 35,8]      |
| ОТ, см                                                 | 104 [98; 112]      |
| ЧСС, уд/мин                                            | 76 [70; 78]        |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                           | 140 [130; 150]     |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                          | 90 [80; 95]        |
| Концентрация HbA <sub>1c</sub> , %                     | 8,2% [7,2%; 9,35%] |
| Уровень гликемии натощак, ммоль/л                      | 7,0 [5,9; 8,3]     |
| Уровень постприандиальной гликемии, ммоль/л            | 9,4 [7,5; 11]      |
| Уровень общего холестерина, ммоль/л (n=195)            | 5,44 [4,73; 6,4]   |
| Уровень триглицеридов, ммоль/л (n=75)                  | 1,69 [1,25; 2,16]  |
| Уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л                 | 81 [75; 94]        |

frequency of atypical, painless and subclinical forms. Epidemiological studies have confirmed inadequacy and impropriety of CVD diagnostics in DM 2 patients [5]. Thus, frequency of angina revelation exceeded the registered level by 50% while postinfarction cardiosclerosis prevalence in DM 2 patients turned out to be twice as high as that, indicated in regional Registers.

We revealed low frequency of diagnosed CVD, especially postinfarction cardiosclerosis and acute cerebral circulation impairment in medical history. Results received when comparing

женщины, что соответствует литературным данным о распределении пациентов с СД 2 по полу в РФ [5] и данным областного Регистра сахарного диабета.

В городских поселениях проживали 179 (89,5%) пациентов, из них 131 (65,5%) — в областном центре. Большинство пациентов имели высшее (20,5%) и среднее специальное (49%) образование.

Выборочные эпидемиологические исследования, проведенные на территории РФ, показали, что фактическая распространенность заболевания превышает зарегистрированную в 3,5-4 раза [5]. Развитию явного СД 2 предшествуют пограничные нарушения углеводного обмена, в частности нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [4]. В нашем исследовании высокую актуальность проблемы несвоевременной диагностики СД 2 подтверждает тот факт, что НТГ, предшествующее СД 2, было зарегистрировано только в 10,5% случаев.

ССЗ являются непосредственной причиной смерти 80% больных с СД 2 [4]. Диагностику ишемической болезни сердца (ИБС) при СД 2 объективно затрудняют высокая частота атипичных, безболевых и малосимптомных форм. Эпидемиологические исследования подтвердили недостаточность и несвоевременность диагностики ССЗ у пациентов с СД 2 [5]. Так, частота выявления стенокардии превысила зарегистрированную на 50%, а распространенность постинфарктного кардиосклероза у больных СД 2 оказалась в 2 раза больше указанной в региональных Регистрах.

Нами выявлена низкая частота диагностированных ССЗ, особенно постинфарктного кардиосклероза и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. При сравнении полученных результатов с данными областного Регистра сахарного диабета получены результаты, представленные в табл. 2.

Полученные данные указывают на неполное выявление ССЗ у данного контингента пациентов: 33% опрошенных дали положительный ответ на вопрос, описывающий типичный приступ стенокардии.

Значительная распространенность АГ (n=166; 83%) среди обследованных лиц совпадает с данными по другим регионам РФ [5]. СД и АГ являются взаимодополняющими факторами риска атеросклероза и ССЗ [4]. Интенсивная гипотензивная терапия больных СД приводит к снижению частоты ССО [6]. Для достижения целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.) обычно требуется комбинация гипотензивных препаратов [4]. Целевой уровень «офисного» АД (<130/80 мм рт. ст.) зафиксирован нами только у 16% обследованных с СД 2 и АГ. Количество гипотензивных препаратов, рекомендованных для постоянного приема, варьировало от 1 до 4 (табл. 3).

Более чем в четверти случаев пациенты получали монотерапию; фиксированную комбинацию гипотензивных препаратов получали только 5,5% опрошенных. Ошибки гипотензивной терапии, в результате которых не был достигнут целевой уровень АД, представлены в табл. 4. Обращают

Table 2. CVD frequency according to data of Kirov's regional diabetes mellitus Register and the "DIALOG" research results

| Disease                        | DM Register | "DIALOG" research | p*     |
|--------------------------------|-------------|-------------------|--------|
| Angina pectoris                | 8,78        | 17                | <0.001 |
| Previous myocardial infarction | 3,46        | 3                 | >0.05  |
| Stroke in medical history      | 4,64        | 3,5               | >0.05  |

\* - z-criterion – parts disparity comparison

Таблица 2. Частота ССЗ (%) по данным Регистра сахарного диабета по Кировской области и результатам исследования «ДИАЛОГ»

| Заболевание                  | Регистр СД | Исследование «ДИАЛОГ» | p*     |
|------------------------------|------------|-----------------------|--------|
| Стенокардия напряжения       | 8,78       | 17                    | <0,001 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 3,46       | 3                     | >0,05  |
| ОНМК в анамнезе              | 4,64       | 3,5                   | >0,05  |

\*критерий z – сравнение разницы долей

Table 3. Frequency of pressure-lowering agents prescription in patients with DM 2 and HT

| Pressure-lowering treatment | Patients' quota, % |
|-----------------------------|--------------------|
| Monotherapy                 | 26                 |
| Fixed two-drugs combination | 5.5                |
| Free two-drug combination   | 44                 |
| Free three-drug combination | 20.5               |
| Free four-drug combination  | 4                  |

Таблица 3. Частота назначения гипотензивных препаратов пациентам с СД 2 и АГ

| Гипотензивная терапия                   | Доля пациентов, % |
|-----------------------------------------|-------------------|
| Монотерапия                             | 26                |
| Фиксированная комбинация 2-х препаратов | 5,5               |
| Свободная комбинация 2-х препаратов     | 44                |
| Свободная комбинация 3-х препаратов     | 20,5              |
| Свободная комбинация 4-х препаратов     | 4                 |

Table 4. Antihypertensive therapy mistakes in patients with DM 2 and HT

| Antihypertensive therapy            | n (%)                 |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 1 drug (including low dose)         | 43 (22.4) / 23 (13.8) |
| 1 incorrectly choosed drug          | 6 (3.6)               |
| Irrational two-drug combination     | 31 (18.7)             |
| Low-doses free two-drug combination | 21 (12.7)             |
| Permanent therapy abscence          | 6 (3.6)               |

Таблица 4. Ошибки гипотензивной терапии среди пациентов с СД 2 и АГ

| Гипотензивная терапия                            | n (%)                 |
|--------------------------------------------------|-----------------------|
| 1 препарат (в том числе в низкой дозе)           | 43 (22,4) / 23 (13,8) |
| 1 нерационально подобранный препарат             | 6 (3,6)               |
| Нерациональная комбинация 2-х препаратов         | 31 (18,7)             |
| Низкодозовая свободная комбинация 2-х препаратов | 21 (12,7)             |
| Отсутствие постоянной терапии                    | 6 (3,6)               |

our data with regional diabetes mellitus Register data are shown in Table 2.

Received information confirms incomplete CVD revelation in these patients: 33% of interrogated patients answered the question depicting typical angina attack positively.

Significant prevalence of HT (n=166; 83%) among examined patients agrees with other RF regions data [5]. DM and HT are complementary risk factors of atherosclerosis and CVD [4]. Intensive treatment of DM 2 patients with pressure-lowering agents leads to decrease in cardio-vascular complications [6]. Combination of antihypertensive agents is usually needed to reach the target BP level (<130/80 mm Hg). [4]. The target level of "office" BP (<130/80 mm Hg) was registered in only 16% of patients with DM 2 and HT. The number of pressure-lowering drugs prescribed for permanent use varied from 1 to 4 (Table 3).

More than a quarter of all patients received monotherapy; fixed combination of antihypertensive agents was prescribed to 5.5% only. Mistakes in antihypertensive treatment, which hindered the target BP level achievement, are presented in Table 4. The reasons of inadequate BP control are as follows: high rate of irrational and low-dose bicomponent combination (up to 30%), monotherapy (including inadequately low doses) and ab-

на себя внимание высокая доля нерациональных и низкодозовых свободных двухкомпонентных комбинаций (до 30%), монотерапия (в том числе в неадекватно низких дозах), а также отсутствие постоянной терапии (пациенты из отдаленных населенных пунктов области) как причины неадекватного контроля АД. Рекомендовано включение в схему терапии у пациентов с СД ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора ангиотензиновых рецепторов (БРА) в качестве гипотензивных препаратов первого выбора [4]. В нашем исследовании ИАПФ постоянно получали 119 (59,5%) пациентов, БРА – 2 (1%) пациента.

Необходимость регулярной терапии пациентов с АГ не вызывает сомнений. Данные о режимах гипотензивной терапии, выявленные при сопоставлении анкет врача и пациента, представлены в табл. 5.

Пациенты сообщали о значимо более низкой частоте регулярного приема препаратов (за счет более частого использования курсовой схемы), чем врачи. Отсутствие регулярной терапии АГ существенно повышает риск развития ССО.

Таким образом, одной из причин выявленных погрешностей в тактике гипотензивной терапии у пациентов с СД 2

Table 5. Antihypertensive therapy adherence in patients with DM 2 and HT: patients' and doctors' opinion (%)

| Disease                        | DM Register | "DIALOG" research | p*     |
|--------------------------------|-------------|-------------------|--------|
| Angina pectoris                | 8,78        | 17                | <0.001 |
| Previous myocardial infarction | 3,46        | 3                 | >0.05  |
| Stroke in medical history      | 4,64        | 3,5               | >0.05  |

\* - z-criterion – parts disparity comparison

Таблица 5. Приверженность гипотензивной терапии пациентов с СД 2 и АГ: мнение пациентов и врачей (%)

| Заболевание                  | Регистр СД | Исследование «ДИАЛОГ» | p*     |
|------------------------------|------------|-----------------------|--------|
| Стенокардия напряжения       | 8,78       | 17                    | <0,001 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 3,46       | 3                     | >0,05  |
| ОНМК в анамнезе              | 4,64       | 3,5                   | >0,05  |

\*критерий z – сравнение разницы долей

sence of permanent treatment (patients from distant settlements of the region). Inclusion of ACE inhibitors or angiotensin receptor antagonists (ARA) as first-choice pressure-lowering agents in DM 2 patients treatment is strongly recommended [4]. In our study 119 (59.5%) patients permanently received ACE inhibitors and 2 (1%) patients – ARA.

There is no doubt that permanent treatment is necessary for patients with arterial hypertension. Data, concerning antihypertensive therapy modes, which was obtained when comparing doctors' and patients' questionnaires, is displayed in Table 5.

Patients reported about significantly less frequent cases of regular drugs treatment (because of more frequent course treatment) than physicians did. Absence of permanent HT therapy significantly increases CVD development risk.

Thus, underestimation of cardiovascular risk due to inadequate IHD diagnostics is possibly one of the reasons of pressure-lowering therapy faults in DM 2 patients.

Most patients (n=159; 79.5%) reported that they possess devices for blood pressure measurement. Less than half of them (n=43; 26%) check BP twice a day or more often, 36 (22%) patients – once a day. Some patients check BP 1-3 times a month or more seldom (n=12; 7%), while 23 (14%) patients – only when feeling sick. There were more DM 2 patients who regularly controlled their BP than those who regularly controlled glycemia (p<0.001). Besides, 95 atients (57% patients with AH) at times failed to take drugs and 25 patients didn't answer the question. The most frequent reasons of not taking drugs were "oblivion" (32%), "fear of addiction to drugs" (16%) and "necessity of frequent drugs intake" (12%).

Diet, changes in lifestyle and lipid-lowering medicines are used for dislipidemia correction in DM patients [4]. Due to high risk of cardio-vascular complications and death in DM 2 patients, statins should be prescribed as means of primary and secondary prevention [4]. Questioning revealed that only 47 (23.5%) patients received statins, so the target level of lipid spectrum was not achieved (see Table 1). The main reasons of statins therapy absence (according to opinion of patients who didn't receive it) were high cost of drugs (49; 32%) and lack of information about such treatment necessity (36; 23.5%). Only 32 (16%) patients received drugs with acetylsalicylic acid, which should be prescribed to DM patients with angiopathy.

HbA<sub>1c</sub> level in examined patients ranged from 5.9% to 14.8%;

типа может быть недооценка сердечно-сосудистого риска вследствие недостаточной диагностики ИБС.

Большинство пациентов (n=159; 79,5%) отметили наличие собственных приборов для измерения АД. Менее половины из них (n=43; 26%) измеряют АД ≥ 2 раз в день, 36 (22%) пациентов – 1 раз в день. Некоторые пациенты измеряют АД 1-3 раза в месяц и реже (n=12; 7%), а 23 (14%) – только при ухудшении самочувствия. Пациентов с СД 2, проводящих регулярный самоконтроль АД, оказалось больше, чем проводящих регулярный самоконтроль гликемии (p<0,001). Помимо этого, 95 пациентов (57% лиц с АГ) отметили пропуски при приеме гипотензивных препаратов, а еще 25 пациентов не ответили на вопрос. Наиболее частыми причинами пропусков были «забывчивость» (32%), «боязнь развития привыкания к лекарствам» (16%) и «необходимость частого приема лекарств» (12%).

Для коррекции ДЛП при СД используются диета, модификация образа жизни и гиполипидемические лекарственные препараты [4]. Учитывая высокий риск ССО и смертности при СД 2, назначение статинов обоснованно в качестве средства первичной и вторичной профилактики осложнений [4]. При проведении анкетирования выявлено, что статины получали 47 (23,5%) пациентов; закономерно, что целевой уровень показателей липидного спектра не был достигнут (см. табл. 1). Основными причинами отсутствия терапии статинами, по мнению не получающих ее пациентов, оказались высокая стоимость препаратов (49; 32%) и отсутствие информации о необходимости данной терапии (36; 23,5%). Препараты ацетилсалициловой кислоты, показанные пациентам с СД при наличии ангиопатий, получали всего 32 (16%) пациентов.

Уровень HbA<sub>1c</sub> у обследованных варьировал от 5,9% до 14,8%; Me 8,2% [7,2%; 9,35%]. Целевой уровень HbA<sub>1c</sub> (≤6,5%) выявлен у 22 (11%) пациентов, концентрация гликогемоглобина 6,6-7,5%, свидетельствующая о субкомпенсации углеводного обмена, – у 42 (21%) пациентов. У 26 (13%) обследованных концентрация HbA<sub>1c</sub> превышала 10%, что указывает на выраженную декомпенсацию углеводного обмена в предшествующие 3 мес. Диета была рекомендована 3 (1,5%) пациентам. Один сахароснижающий препарат (монотерапию) принимали 82 (41%) пациента, фиксированную комбинацию таких препаратов – 19 (9,5%),

Me 8.2% [7.2%; 9.35%]. HbA<sub>1c</sub> target level ( $\leq 6.5\%$ ) was detected in 22 (11%) patients, concentration 6.6–7.5% which testified to subcompensated diabetes, - in 42 (21%) patients. HbA<sub>1c</sub> level exceeded 10% in 26 (13%) patients, which indicated severe decompensation of carbohydrate metabolism during previous 3 months. Diet was recommended to 3 (1.5%) patients. 82 (41%) patients received one glucose-lowering drug (monotherapy); 19 (9.5%) patients received fixed combination of such drugs and 96 (48%) – free combination. 55 (27.5%) patients were treated with insulin. 98 (49%) patients had means to control glycemia by themselves, 88 had glucometers. 96 (48%) patients examined glucose level on their own, but only minority of those, been questioned demonstrated adequate frequency of glycemia self-monitoring: 22 (11.5%) patients – several times a day, 42 (21%) – from 1 time a day to 1 time a week. According to patients the main reasons of glycemia self-monitoring absence were "high cost" (68.2%) and "impossibility to discuss results with physician" (10.2%). Significant correlations of HbA<sub>1c</sub> level with patients' awareness ( $p < 0.001$ ), adequate frequency of glycemia self-monitoring ( $p = 0.022$ ), combined hypoglycemic therapy ( $p = 0.007$ ) and treatment with insulin ( $p = 0.011$ ) were revealed which is in line with literary data [6].

## Conclusion

Poor diagnostics of diseases caused by coronary and cerebral atherosclerosis can be explained by insufficient revelation of cardio-vascular complications in DM 2 patients. Low efficacy of pressure-lowering therapy was due to frequent use of monotherapy, inadequate doses and irrational drugs combinations as well as frequent non-taking of medicines and inadequate BP self-monitoring. Carbohydrate metabolism was decompensated in majority of patients. It was caused by absence of adequate glycemia self-monitoring, lack of patients' awareness and inadequate tactics of hypoglycemic therapy.

Thus, insufficient CVD diagnostics in DM 2 patients leads to underestimation of cardiovascular risk and inadequate treatment.

## Acknowledgments

Authors express their gratitude to participants of the "DIALOG" research: Gurieva L.N., Ziazina S.M., Kirmas O.U., Rakova T.A. (Kirov's regional endocrinological clinic, head physician Gunbina L.I.); Karavaeva N.G. (out-patients' clinic №2 MCH №1); Kochkina T.S. (Kirov's railway hospital); Chashuhina M.V., Cherepanova N.A. (Nortchen MCH).

## References/ Литература

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus. Guidelines for physicians. M.: Universum Publishing; 2003 (in Russian) [Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.: Универсум Пабблишинг; 2003].
2. Alan C., Alan M., Kahn R.C. Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. P. 976–977.
3. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(5):1047–53.
4. Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28(1):88–136.

свободную комбинацию – 96 (48%). Инсулинотерапию получали 55 (27,5%) опрошенных. У 98 (49%) пациентов имелись средства самоконтроля гликемии, у 88 – глюкометры. Самостоятельно исследовали гликемию 96 (48%) обследованных, но адекватная частота самоконтроля гликемии отмечена у меньшей части опрошенных: у 22 (11,5%) пациентов – несколько раз в день, у 42 (21%) – от 1 раза в день до 1 раза в неделю. По мнению пациентов, самыми частыми причинами отсутствия самоконтроля гликемии были «высокая стоимость» (68,2%) и «невозможность обсудить результаты с врачом» (10,2%). Обнаружены достоверные взаимосвязи уровня HbA<sub>1c</sub> с информированностью пациентов ( $p < 0,001$ ), адекватной частотой самоконтроля гликемии ( $p = 0,022$ ), комбинированной сахароснижающей терапией ( $p = 0,007$ ) и инсулинотерапией ( $p = 0,011$ ), что соответствует литературным данным [6].

## Закключение

Недостаточное выявление ССЗ у пациентов с СД 2 объясняет невысокую частоту диагностированных нозологических форм, обусловленных коронарным и церебральным атеросклерозом. Низкая эффективность гипотензивной терапии наблюдалась вследствие частого назначения монотерапии, неадекватных дозировок и нерациональных комбинаций препаратов, высокой частоты пропусков при приеме гипотензивных средств, неадекватной частоты самоконтроля АД. Углеводный обмен был декомпенсирован у большинства пациентов; причинами этого были отсутствие адекватного самоконтроля гликемии, недостаточная информированность пациентов и неадекватная тактика сахароснижающей терапии.

Таким образом, недостаточная диагностика ССЗ у пациентов с СД 2 приводит к недооценке кардиоваскулярного риска и недостаточно активной терапии.

## Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность участникам исследования «ДИАЛОГ»: Гурьевой Л.Н., Зязиной С.М., Кирмас О.Ю., Раковой Т.А. (Кировский областной эндокринологический диспансер, главный врач Гунбина Л.И.); Караваевой Н.Г. (поликлиника № 2 ГКБ № 1); Кочкиной Т.С. (Железнодорожная больница г. Кирова); Чашухиной М.В. (ГП №1); Черепановой Н.А. (Северная ГКБ).

5. Suntsov U.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Screening of diabetes mellitus complications as the method of quality medical care estimation. M. 2008. (In Russian) [Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М. 2008].
6. 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.

## ПАРАМЕТРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНИМ/ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И СИМВАСТАТИНОМ

В.Н. Исакова<sup>1,2</sup>, О.Г. Гарбузова<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Клинова<sup>1</sup>, Е.В. Бандурко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Прима Медика», 680021 Хабаровск, Амурский бул., 57

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000 Хабаровск ул. Муравьева-Амурского, 35

**Параметры артериальной ригидности у пациентов со средним/высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии лизиноприлом и симвастатином**

В.Н. Исакова<sup>1,2</sup>, О.Г. Гарбузова<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Клинова<sup>1</sup>, Е.В. Бандурко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Прима Медика», 680021 Хабаровск, Амурский бул., 57

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000 Хабаровск ул. Муравьева-Амурского, 35

**Цель.** Оценить показатели артериальной ригидности по данным неинвазивной артериографии на фоне лечения лизиноприлом и симвастатином у пациентов со средним или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Материал и методы.** В исследование включены 20 пациентов в возрасте 50-55 лет с артериальной гипертензией 1-й степени и дислипидемией. У всех пациентов имелись: (1) повышение скорости пульсовой волны (PWV)  $\geq 10$  м/с и/или нормированного по частоте сердечных сокращений индекса аугментации пульсовой волны (AI  $\times 80$ )  $\geq -10\%$ , по данным неинвазивной артериографии; (2) средний и высокий индивидуальный риск ССЗ ( $\geq 3\%$ ). Пациенты получали терапию симвастатином и лизиноприлом. Артериальное давление (АД) и показатели липидного профиля оценивали через 1, 2, 6 и 12 мес, артериографическое исследование повторяли через 2, 6 и 12 мес наблюдения.

**Результаты.** Нормализация показателей PWV и AI в течение года наблюдения отмечена у 85,7% пациентов. У большинства пациентов целевые уровни АД достигнуты в течение 1 мес лечения; улучшение показателей липидного профиля - в течение 2 мес.

**Заключение.** Определение параметров артериальной ригидности позволяет более точно оценить изменение риска ССЗ в результате лечения.

**Ключевые слова:** неинвазивная артериография, скорость пульсовой волны, лизиноприл, симвастатин.

РФК 2009;3:14-18

**Arterial stiffness parameters in patients with moderate/high cardiovascular risk during lisinopril and simvastatin treatment**

V.N. Isakova<sup>1,2</sup>, O.G. Garbuzova<sup>1,2\*</sup>, E.V. Klinkova<sup>1</sup>, E.V. Bandurko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Medical Centre "Prima Medica", Amursky bul. 57, Khabarovsk, 680021 Russia

<sup>2</sup>The Far-Eastern State Medical University, ul. Muravyeva-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000 Russia

**Aim.** To evaluate parameters of arterial stiffness by non-invasive arteriography in patients with moderate/high cardiovascular risk receiving lisinopril and simvastatin.

**Material and methods.** 20 patients (aged 50-55 y.o.) with arterial hypertension of the 1st degree and dyslipidemia are included in the study. All patients had pulse wave velocity (PWV)  $\geq 10$  m/s and/or the corrected index of pulse wave augmentation (AI  $\times 80$ )  $\geq -10\%$  according to non-invasive arteriography data; and moderate-high cardiovascular risk ( $\geq 3\%$ ). Patients received therapy with lisinopril and simvastatin. Blood pressure (BP) levels and lipid profiles were assessed before therapy and in 1, 2, 6 and 12 month of the observation. Non-invasive arteriography was performed before therapy and in 2, 6 and 12 months later.

**Results.** BP target levels were reached within 1 month of treatment as well as improvement of lipid profile was reached within 2 months in majority of the patients. Reference PWV and AI were reached in 85,7% of patients within one year of treatment.

**Conclusion.** Arterial stiffness parameters help to evaluate cardiovascular risk changes accurately as the results of treatment.

**Key words:** non-invasive arteriography, pulse wave velocity, lisinopril, simvastatin.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:14-18**

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

Жесткость (ригидность) артериальной стенки — один из признанных на сегодняшний день вариантов поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ) [1-4]. Увеличение жесткости артерий коррелирует с возрастом, дислипидемией, гиперурикемией, гипергликемией, выраженностью абдоминального ожирения, эндотелиальной дисфункцией [5-9]. Жесткость артерий — неинвазивный маркер субклинического атеросклероза и может быть интегральным показателем сердечно-сосудистого риска [2]. Снижение ригидности артерий вследствие адекватных лечебных мероприятий — самостоятельный процесс,

прямо не связанный с нормализацией АД и липидного спектра [10-14].

Существующие методы оценки жесткости артерий в большинстве своем трудоемки, предполагают наличие сложной, стационарной аппаратуры, специально обученного персонала и, следовательно, имеют высокую стоимость, что является основным фактором, сдерживающим внедрение этих методов в реальную клиническую практику [12-17]. В этой связи особенно привлекателен новый метод оценки артериальной ригидности — неинвазивная артериография [18]. Метод позволяет уточнить степень структурно-функцио-

нальных изменений сосудов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [19] и осуществлять мониторинг гемодинамических эффектов применения лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и статинов [20,21].

Цель исследования — оценить показатели ригидности стенки артерий по данным неинвазивной артериографии на фоне лечения лизиноприлом и симвастатином у пациентов со средним/высоким риском ССЗ.

## Материал и методы

В исследование включены 20 пациентов (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 50 до 55 лет (средний возраст  $51,7 \pm 0,6$ ), у которых, по данным неинвазивной артериографии, были выявлены повышение скорости пульсовой волны (PWV)  $\geq 10$  м/с и/или нормированного по ЧСС индекса аугментации пульсовой волны (AIx80)  $\geq -10\%$ , а также средний и высокий индивидуальный риск ССЗ ( $\geq 3\%$ ). 50% обследованных пациентов имели отягощенный анамнез по ССЗ, 16 (80%) имели избыточную массу тела (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и 3 (15%) курили.

Скрининг пациентов для включения в исследование проводился во время профилактических медицинских осмотров на предприятиях. Критерии включения и исключения представлены в табл. 1.

Осциллометрическое измерение АД проводилось посредством артериографа TensioClinic (Tensio Med, Венгрия) [22]. В момент измерения манжета прибора располагается на плече пациента, продолжительность исследования около 2 минут. Все параметры рассчитываются автоматически с помощью компьютерной программы TensioClinic. Перед исследованием в программу вносили сведения о пациенте: возраст, пол, вес и рост (индекс массы тела), уровень холестерина, сведения о курении. С учетом этих данных программа

Таблица 1. Критерии включения/исключения

| Критерии включения                                                            | Критерии исключения                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Пациенты в возрасте от 50 до 55 лет                                           | Наличие тяжелой сопутствующей патологии, требующей активных лечебных мероприятий |
| Повышение PWV и/или AIx80                                                     | Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ и статинов                         |
| Риск ССЗ $\geq 3\%$                                                           |                                                                                  |
| Дислипидемия                                                                  |                                                                                  |
| Повышение АД до 1-й степени (130 – 159/85 – 99 мм рт. ст.)                    |                                                                                  |
| Отсутствие в анамнезе и при первичном обследовании симптомов ИБС и других ССЗ |                                                                                  |
| Отсутствие предшествующей медикаментозной терапии                             |                                                                                  |
| Информированное согласие больного                                             |                                                                                  |

вычисляет индивидуальный риск ССЗ: от 0 до 3% — низкий; от 3 до 5% — средний, свыше 5% — высокий. Значения параметров AIx80% и PWV м/с для неинвазивной артериографии определены как оптимальные (AIx80%  $< -30$ ; PWV  $< 7,0$  м/с); нормальные (AIx80%  $\geq -30 < -10$ ; PWV  $\geq 7,0 < 10$  м/с); повышенные (AIx80%  $\geq -10 \leq 10$ ; PWV  $\geq 10,0 \leq 12$  м/с); патологические (AIx80%  $> 10$ ; PWV  $> 12$  м/с).

Одновременно с артериографией пациентам проводилось определение уровней липидов и гликемии. У большинства пациентов определено наличие факторов риска ССЗ (дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия). Анамнестически выявлялась отягощенная по ССЗ наследственность. Были проведены стандартные клинико-лабораторное и инструментальное (ЭКГ, УЗИ внутренних органов) обследования для исключения ССЗ и сопутствующих заболеваний и обнаружения наличия противопоказаний для медикаментозной терапии ингибиторами АПФ и статинами.

Пациенты были информированы о возможных побочных эффектах лекарственных препаратов. Осуществлялся стандартный мониторинг лабораторных параметров безопасности лечения: до начала терапии определялся уровень печеночных трансаминаз, билирубина, креатинина, калия, креатинфосфокиназы (КФК). Последующий контроль этих параметров (за исключением КФК) проводился через 1, 2, 6 и 12 месяцев от начала терапии.

Всем пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по профилактике ССЗ и назначена медикаментозная комбинированная терапия симвастатином (Симвастол) в дозе 10-20 мг/сутки и лизиноприлом (Диротон) в дозе 5–10 мг/сутки. Стартовая доза лекарственных препаратов определялась исходным уровнем АД (при высоком нормальном АД — 5 мг/сутки; при АГ 1-й степени — 10 мг/сутки лизиноприла; уровнем холестерина ( $< 6$  ммоль/л — 10 мг/сутки;  $\geq 6,0$  ммоль/л — 20 мг/сутки симвастина); индексом массы тела. Последующая коррекция доз проводилась в зависимости от уровня АД и холестерина в динамике. Наблюдение осуществлялось в течение 1 года, с контролем клинических и лабораторных показателей, параметров гемодинамики, в том числе артериографических.

Таблица 2. Дизайн исследования

| Процедуры        | Сроки визитов |       |       |       |        |
|------------------|---------------|-------|-------|-------|--------|
|                  | 0 мес         | 1 мес | 2 мес | 6 мес | 12 мес |
| Артериография    | +             |       | +     | +     | +      |
| АД               | +             | +     | +     | +     | +      |
| Липидный профиль | +             | +     | +     | +     | +      |
| Мочевая кислота  | +             | +     | +     | +     | +      |
| Гликемия         | +             | +     | +     | +     | +      |

В течение исследования осуществлялся контроль АД (в домашних и амбулаторных условиях, с ведением дневников наблюдения). Лабораторные параметры: липидный профиль, уровень гликемии, мочевой кислоты — повторяли через 1, 2, 6 и 12 месяцев от начала лечебных мероприятий. Повторная артериография проводилась через 2, 6 и 12 месяцев от исходной (табл. 2).

### Принципы измерения PWV и AI при помощи артериографа.

При сокращении сердца первая пульсовая волна (ранний систолический пик) отражается от бифуркации аорты, что приводит к появлению вторичной волны, которая регистрируется на кривой систолического АД (поздний систолический пик). Вторичная (отраженная) волна накладывается на первичную волну за время (RT S35), зависящее от ригидности (жесткости) аорты и амплитуды (AIx), отражающей тонус периферических артерий (общая артериальная ригидность). При известных времени отражения (RT S35) и расстоянии между яремной вырезкой грудины и лонной костью (JUG — SY) может быть рассчитана скорость пульсовой волны в аорте (PWV S35). Путем определения амплитуд отраженной и первичной волн вычисляется индекс аугментации ( $AIx = (P2 - P1/PP) \times 100$ ), который дает информацию как о ригидности аорты (наличие атеросклероза), так и о периферическом сосудистом сопротивлении. Так как данный индекс находится в линейной зависимости от ЧСС, при расчетах в качестве стандартных приняты значения, соответствующие ЧСС 80 уд/мин (AIx 80).

### Статистический анализ

Данные представлены в виде средней и стандартной ошибки ( $M \pm m$ ) или в виде числа пациентов (долей в %). Значимость различий оценивали с помощью непарного критерия Стьюдента или точного критерия Фишера. Данные в динамике сравнивали с исходными. Применяли статистическую программу BIOSTAT 4.03. Различия считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Из 20 пациентов, включенных в исследование, через 6 мес под наблюдением осталось 17, через 12 месяцев — 14 пациентов. Выбывшие пациенты самостоятельно прекратили прием препаратов в связи с плохой приверженностью лечению.

По данным артериографии, через 2 мес от начала лечения снижение скорости пульсовой волны до референтных показателей зафиксировано у 5 (25%) пациентов из 15 (75%) с исходно повышенной PWV. Снижение AI отмечено у 3 (15%) из 14 (70%) пациентов с исходно повышенным AI. Среди лиц с одновремен-

ным исходным повышением PWV и AI (10 (50%)) нормализации обоих показателей не зафиксировано. Только в одном случае отмечено снижение PWV до нормы, однако AI остался повышенным. Через 6 мес референтные показатели PWV регистрировались у 13 (76,5%) пациентов из 17 оставшихся (у одного из 3 выбывших пациентов повышение PWV регистрировалось изначально и через 2 месяца). Референтные значения AI через 6 мес регистрировались у 9 (53%) пациентов (исходно повышение этого показателя отмечалось у двоих из выбывших пациентов, через 2 месяца — у одного).

Через 12 мес наблюдения референтные показатели PWV регистрировались у 12 (85,7%) из 14 пациентов. Из выбывших пациентов повышение PWV отмечалось в одном случае. Референтные показатели AI через 12 мес регистрировались у 12 (85,7%) пациентов (3 выбывших пациента имели референтные показатели AI на предыдущем визите). Ни у одного из пациентов через 12 мес не было зафиксировано одновременно повышения PWV и AI.

На фоне лечения лизиноприлом и симвастатином в течение 1 мес стойкое снижение уровня АД ниже 130/85 мм рт.ст. достигнуто у 9 (45%) пациентов. Количество пациентов с повышением АД до 1-й степени, снизилось с 13 (65%) до 3 (15%). Через 2 мес высокое нормальное АД регистрировалось у 3 (15%) пациентов, АГ 1-й степени у 1 (5%). Исходно повышенное пульсовое АД отмечено у 11 (55%) пациентов, по истечении 1 мес — у 5 (25%), через 2 мес — у 1 (5%) пациента. Уровень ХС снизился до референтных показателей через 1 мес лечения у 10 (50%) пациентов, через 2 мес — у 15 (75%) с положительными сдвигами в липидном профиле. У оставшихся 5 (25%) пациентов, не достигших нормальных значений уровня ХС, отмечалось снижение исходно повышенного индивидуального уровня ХС с улучшением липидного профиля.

Через 6 и 12 мес у оставшихся под наблюдением пациентов регистрировалось стойкое снижение АД до целевого уровня, нормальные показатели уровня холестерина и липидного профиля.

Изменение доли пациентов с повышенными параметрами жесткости артериальной стенки и с наличием факторов риска ССЗ через 6 и 12 мес наблюдения представлено в табл. 3. Динамика параметров артериографии и факторов риска ССЗ в виде количественных параметров представлена в табл. 4.

Гипергликемия и гиперурикемия через 2 мес не обнаруживались ни у одного пациента (исходно 2 (10%) и 3 (15%) пациента, соответственно). Из трех курящих пациентов двое бросили курить. Снижение индекса массы тела ( $< 25 \text{ кг/м}^2$ ) через 2 мес наблюдения зарегистрировано у 2 пациентов с исходным небольшим пре-

Таблица 3. Доля пациентов с повышенными параметрами артериографии и факторами риска ССЗ исходно, через 2, 6 и 12 месяцев лечения

| Параметр/фактор риска ССЗ                                                 | Исходно (n=20) | 6 мес (n=17) | 12 мес (n=14) |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------|
| Повышение PWV ( $\geq 10$ м/с), n (%)                                     | 15 (75)        | 4 (23,5)**   | 2 (16,7)***   |
| Повышение AI ( $\geq 10\%$ ), n (%)                                       | 14 (70)        | 8 (47)       | 2 (16,7)***   |
| Повышение AI и PWV, n (%)                                                 | 10 (50)        | 3 (17,6)*    | 0 (0)***      |
| Повышение пульсового АД ( $\geq 51$ мм рт.ст.), n (%)                     | 11 (55)        | 0 (0)***     | 0 (0)***      |
| Высокое нормальное АД, n (%)                                              | 7 (35)         | 2 (11,8)     | 1 (7,1)       |
| АГ 1 степени, n (%)                                                       | 13 (65)        | 0 (0)***     | 0 (0)***      |
| Общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л, n (%)                                   | 20 (100)       | 1 (5,9)***   | 1 (7,1)***    |
| Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л, n (%)                                    | 12 (60)        | 1 (5,9)***   | 2 (16,7)**    |
| ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, n (%)                                         | 12 (60)        | 3 (17,6)*    | 2 (16,7)*     |
| ХС ЛПВП $\leq 1,0$ ммоль/л (мужчины); $\leq 1,2$ ммоль/л (женщины), n (%) | 10 (50)        | 3 (17,6)     | 1 (7,1)*      |

\* –  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; представлена статистическая значимость различий по сравнению с исходными данными

Таблица 4. Параметры артериографии и факторы риска ССЗ ( $M \pm m$ ) на фоне лечения симвастатином и лизиноприлом

| Параметр/фактор риска ССЗ | Исходно         | 1 мес (n=20)       | 6 мес (n=17)       | 12 мес (n=14)      |
|---------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| PWV, м/с                  | 10,8 $\pm$ 0,3  | -                  | 9,3 $\pm$ 0,3**    | 9,1 $\pm$ 0,3***   |
| Пульсовое АД, мм рт.ст.   | 52,4 $\pm$ 1,5  | 47,5 $\pm$ 1,5*    | 42,4 $\pm$ 1,5***  | 42,4 $\pm$ 1,5***  |
| САД, мм рт.ст.            | 144,8 $\pm$ 2,1 | 130,1 $\pm$ 2,1*** | 122,6 $\pm$ 2,2*** | 124,4 $\pm$ 2,1*** |
| ДАД, мм рт.ст.            | 93,7 $\pm$ 1,2  | 84,2 $\pm$ 1,4***  | 80,8 $\pm$ 1,2***  | 80,5 $\pm$ 1,3***  |
| Общий ХС, ммоль/л         | 6,18 $\pm$ 0,19 | 5,54 $\pm$ 0,19*   | 4,34 $\pm$ 0,17*** | 4,38 $\pm$ 0,18*** |
| Триглицериды, ммоль/л     | 1,65 $\pm$ 0,06 | 1,47 $\pm$ 0,05*   | 1,42 $\pm$ 0,04**  | 1,42 $\pm$ 0,06*   |
| ХС ЛПНП, ммоль/л          | 4,54 $\pm$ 0,24 | 2,64 $\pm$ 0,16*** | 2,48 $\pm$ 0,22*** | 2,44 $\pm$ 0,18*** |
| ХС ЛПВП, ммоль/л          | 1,07 $\pm$ 0,01 | 1,12 $\pm$ 0,01**  | 1,14 $\pm$ 0,02**  | 1,13 $\pm$ 0,01**  |

\* –  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; представлена статистическая значимость различий по сравнению с исходными данными

вышением нормальных показателей (до 27 кг/м<sup>2</sup>).

Побочных эффектов применяемых лекарственных препаратов зарегистрировано не было, переносимость комбинированного лечения симвастатином и лизиноприлом у всех пациентов была хорошей.

## Обсуждение

По данным неинвазивной артериографии, у лиц среднего возраста без клинических симптомов ССЗ могут выявляться признаки повышенной ригидности артерий. Повышенная ригидность артериальной стенки, особенно в сочетании с факторами риска ССЗ, – важный предиктор ССЗ, маркер субклинического атеросклероза [9–11]. Очевидно, что лечебные мероприятия будут максимально эффективны на этой стадии поражения сосудистого русла, а не после того, как манифестируют ССЗ. Эффективность статинов и ингибиторов АПФ, в том числе симвастина и лизиноприла, доказана в многочисленных исследованиях. Последние проводились, в основном, в группах больных с клиническими проявлениями ССЗ [1, 4]. В нашем наблюдении у пациентов с АГ 1-й степени на фоне приема лизиноприла в большинстве случаев оптимальные значения уровня АД были достигнуты в течение первого месяца терапии. В течение двух месяцев приема

симвастина у большинства пациентов отмечены нормализация или значительное улучшение липидного спектра. Эти результаты были прогнозируемы в связи с хорошо изученной эффективностью ингибиторов АПФ и статинов. Большой интерес представляло изучение влияния лизиноприла и симвастина на параметры артериографии, которые отражают структурно-функциональное состояние сосудов. Снижение PWV до референтных показателей через 2 мес наблюдалось у 5 (25%) пациентов. Исходно у этих лиц регистрировалось небольшое превышение PWV ( $> 10 < 11$  м/с). Референтные значения AI достигнуты у 3 (15%) пациентов, у которых первично регистрировалось повышение AI  $\geq 7,93 \leq 2,44\%$ . У лиц с одновременным повышением PWV и AI (10 пациентов – 50%), то есть более выраженными изменениями сосудов, положительной динамики обоих параметров не наблюдалось. У одного из этих пациентов отмечено снижение PWV до референтных значений.

Полученные нами данные о влиянии ингибитора АПФ и статина на артериальную ригидность согласуются с результатами, полученными другими исследователями [20, 21].

Отсутствие клинической симптоматики, в том числе повышения АД, и нормальные показатели лабора-

торных параметров снижали приверженность пациентов лечению. До срока 6 и 12 месяцев из исследования было по три пациента (соответственно, к концу наблюдения осталось 14). Тем не менее, у оставшихся пациентов наблюдалась дальнейшая положительная динамика параметров артериографии: через 6 месяцев нормальные показатели PWV регистрировались у 13 (76,5%) пациентов (из оставшихся 17), нормальные значения AI через 6 месяцев регистрировались у 9 (53%) пациентов. Через 12 месяцев наблюдения нормальные показатели PWV регистрировались у 12 (85,7%) пациентов (из оставшихся к этому сроку 14). Нормальные показатели AI через 12 месяцев регистрировались у 12 (85,7%) пациентов.

Оценка параметра жесткости артериальной стенки и скорости пульсовой волны рекомендуется как один из методов выявления поражения органов-мишеней в современных Российских и Европейских рекомендациях по АГ [1,4]. В связи с этим применение неинвазивной артериографии может быть ценным методом стратификации риска при АГ и применяться в дополнение к расчету суммарного риска ССЗ у бессимптомных лиц. Артериография может использоваться для проведения скрининговых исследований. Метод позволяет быстро и неинвазивно оценить «артериальный возраст» пациента, определить программу профилактики и лечения, мониторировать гемодинамические эффек-

ты лекарственных препаратов.

Проведенное нами исследование имеет определенные ограничения. Исходно малый размер группы с выбывшими 6-ю из 20-ти пациентов к концу наблюдения, безусловно, недостаточен для того, чтобы рекомендовать артериографию для широкого применения. Однако исследование носит пилотный характер и проведено в условиях реальной клинической практики. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования с увеличением размера группы пациентов.

## Заключение

Таким образом, у пациентов со средним или высоким риском ССЗ на фоне лечения лизиноприлом и симвастатином в сочетании с немедикаментозными мероприятиями наблюдается достижение целевых уровней АД и показателей липидного обмена в сроки около двух месяцев практически у всех пациентов. Положительная динамика параметров артериальной ригидности наблюдается у преобладающего числа пациентов в более длительные сроки (от 6 до 12 месяцев).

Определение параметров артериальной ригидности позволяет более точно оценить риск ССЗ и результаты лечения. Для уточнения возможности использования для этих целей неинвазивной артериографии требуются дальнейшие наблюдения.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 2):3-32.
2. Asmar R., Rudnichi A., Blacher J. et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001;14(2): 91-7.
3. van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32(2):454-60.
4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
5. Wilkinson I.B., Prasad K., Hall I.R. et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(6):1005-11.
6. Henri R.M., Kostence P.J., Spijkerman A.M., et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoom Study. *Circulation* 2003;107(16):2089-95.
7. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M. et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005; 59(11):1276-82.
8. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность* 2005;6(1):16-8.
9. Cernes R., Zimlichman R., Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease: focus on hypertension, metabolic syndrome and diabetes. *Adv Cardiol* 2008;45:65-81.
10. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of total stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34(5): 1203-1206.
11. Chirinos J.A., Zambrano J.P., Chakko S. et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005;45(5):980-5.
12. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Борисочева Н.В. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Часть I. *Кардиология* 2009;(1):59-64.
13. Кочкина М.С., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. *Кардиология* 2005;(1):63-71.
14. Орлова А.Я., Ареев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно – сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце* 2006;2(26): 65-69.
15. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588–605.
16. McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(9):1753-60.
17. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39(1):10-5.
18. Illyes M., Beres J. Apparatus and method for measuring hemodynamic parameters. Patent Pub. No. WO/2005/077265; International Application No.: PCT/HU2005/000012; Publication Date: 25.08.2005.
19. Hlmonenko I., Meigas K., Viigimaa M., Temitski K. Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:1703-6.
20. Mallareddy M., Parikh C.R., Peixoto A.J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(6):398-403.
21. Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Бабкин А.А., Лопатин Ю.М. Изменения упругих свойств магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии аторвастатином и симвастатином. *Кардиология* 2005;45(12):31-4.
22. Magometschnigg D. Blood pressure and arterial stiffness. A comparison of two devices for measuring augmentationindex and pulse wave velocity (in German). *Wien Med Wochenschr.* 2005;155(17-18):404-10.

*Диета обязательна,  
но этого недостаточно!*

# симвастатин **Симвастол®** —

**максимальное СНИЖЕНИЕ РИСКА!**

- *Самый изученный статин*
- *Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на 28-42%<sup>1</sup>*
- *Доказанная эффективность: проверено и в России<sup>2</sup>*
- *Доступен по цене*
- *Прием 1 раз в день*

1. "Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза", Российские рекомендации III пересмотр, 2007

2. "ФГУ ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий".



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: [centr@g-richter.ru](mailto:centr@g-richter.ru) [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)

# А

# кридило

®

# Л

карведилол

## ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КАЖДОМУ СЕРДЦУ



- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Хроническая сердечная недостаточность с сочетанным сахарным диабетом 2 типа

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ КАРВЕДИЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АККОРД)

Ю.В. Лукина<sup>1,2\*</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>, А.Д. Деев<sup>1</sup>, С.А. Шальнова<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Б.Пироговская, 6

**Сравнительное контролируемое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности терапии карведилолом у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (по результатам многоцентрового исследования АККОРД)**

Ю.В. Лукина<sup>1,2\*</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>, А.Д. Деев<sup>1</sup>, С.А. Шальнова<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Б.Пироговская, 6

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность бета-адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола (Акридиллол, ОАО «АКРИХИН», Россия) в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД) и/или ожирением.

**Материал и методы.** Обследовали 592 пациента: 176 мужчин (29,7%) и 416 женщин (70,3%) с АГ. У 194 пациентов диагностировали СД 2-го типа, у 398 - ожирение. Пациентам, рандомизированным в основную группу (n=291), назначали карведилол в дополнение к проводимой терапии. Пациенты контрольной группы (n=301) карведилол не получали. Карведилол назначали по 6,25 мг 2 раза в сутки, через 2 нед при недостаточной эффективности препарата дозу карведилола увеличивали до 12,5 мг дважды в сутки. На всех визитах пациентам измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали число приступов стенокардии в неделю за прошедший период лечения. На первом и заключительном визитах всем пациентам регистрировали ЭКГ, проводили биохимический анализ крови (общий холестерин [ОХС], триглицериды [ТГ], холестерин липопротеидов высокой плотности [ХС ЛПВП]), глюкоза, гликозилированный гемоглобин, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>), заполняли анкеты для оценки уровня тревоги и депрессии.

**Результаты.** Завершили исследование 582 пациента. Из основной группы выбыли 7 пациентов, из контрольной - 3 пациента. В обеих группах в результате проводимой терапии отмечалось снижение показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), более выраженное в группе карведилола (p<0,0001). В среднем, САД в основной группе снизилось на 24,8 мм рт.ст., а в контрольной - на 21,4 мм рт.ст.; ДАД - на 12,5 мм рт.ст. и 11 мм рт.ст., соответственно. У пациентов основной группы реже регистрировали эпизоды стенокардии (p=0,001). Глюкоза крови и липидный спектр не изменились на фоне проводимого лечения в обеих группах. У пациентов, принимающих карведилол, снизился уровень депрессии. 17 побочных эффектов было зарегистрировано при лечении карведилолом, а 15 - в контрольной группе (p=0,575).

**Заключение.** Подтверждена высокая антигипертензивная эффективность карведилола у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа и/или ожирением. Отмечена хорошая переносимость карведилола и его метаболическая нейтральность.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, карведилол.

**РФК 2009;3:19-24**

## Comparative controlled study of antihypertensive efficacy and safety of carvedilol in patients with hypertension and obesity or diabetes 2 type (based on results of multicenter trial ACCORD)

Yu.V. Lukina<sup>1,2\*</sup>, S.Yu. Martsevich<sup>1,2</sup>, A.D. Deev<sup>1</sup>, S.A. Shalnova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Chair of Evidence Based Medicine, Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study efficacy and safety of beta-blocker with vasodilating properties carvedilol (Acridilol, Akrihin, Russia) as a part of the combined therapy of patients with arterial hypertension (HT) and diabetes mellitus 2 type (DM2) and/or obesity.

**Material and methods.** 592 patients: 176 men (29,7%) and 416 women (70,3%) with HT were examined. 194 patients had D2 and 398 patients had obesity. Patients were randomized for carvedilol therapy (n=291) or control group (n=301). Carvedilol was prescribed additionally to current therapy in dose of 6,25 mg BID, in 2 weeks the dose was increased to 12,5 mg BID if it was necessary. Blood pressure (BP) and heart rate, number of angina attacks were registered at visits. ECG, laboratory analysis (plasma lipide profile, serum glucose, glycosylated haemoglobin, serum K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup>), evaluation of depression and anxiety status (according to special questionnaires) were performed on the first and the last visits.

**Results.** 582 patients completed the study. 7 patients dropped out from carvedilol group and 3 patients - from control group. The levels of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were decreased during study, more significantly in carvedilol group (p<0,0001). SBP decreased on 24,8 mm Hg in patients of carvedilol group and on 21,4 mm Hg in patients of control group. DBP decreased on 12,5 mm Hg and 11 mm Hg respectively. Angina attacks were registered less often in patients of carvedilol group (p=0,001). Serum glucose and lipid spectrum did not change in both groups. Depression level decreased in patients receiving carvedilol. 17 side effects were registered in carvedilol group and 15 - in control group (p=0,575).

**Conclusion.** High antihypertensive efficacy of carvedilol is confirmed in hypertensive patients with DM2 and/or obesity. Good tolerability and metabolic neutrality of carvedilol is also observed.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes type 2, obesity, carvedilol.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:19-24**

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

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, которым страдает около 40% взрослого населения РФ [1]. Кроме того, АГ является одним из важнейших факторов риска основных сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда, мозгового инсульта. Тяжесть АГ, ее прогноз и тактика лечения определяются не только величиной артериального давления (АД), но и наличием или отсутствием модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, поражением органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (АКС). Сахарный диабет 2-го типа и ожирение являются одними из самых распространенных сопутствующих заболеваний при АГ, которые выделяются в группу особых клинических ситуаций при АГ. Они существенно утяжеляют течение и повышают риск развития осложнений АГ [1, 2].

Основными задачами терапии АГ являются улучшение прогноза, а также повышение качества жизни пациентов, страдающих данным заболеванием. Одним из достоверных критериев эффективности антигипертензивной терапии является достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. При сочетании АГ с сахарным диабетом (СД) установлен целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. В настоящее время для лечения АГ рекомендованы антигипертензивные препараты пяти основных классов. Несмотря на бурные дискуссии, бета-адреноблокаторы (БАБ) сохранили свою позицию как одно из основных антигипертензивных средств, особенно при ряде клинических ситуаций и сопутствующих заболеваниях (перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, глаукома, беременность) [1]. Основными причинами, из-за которых БАБ подвергались критике, являются данные о неблагоприятном влиянии этих препаратов на метаболические процессы. В связи с этим БАБ не рекомендуется использовать у пациентов с СД или метаболическим синдромом. Однако данные ограничения не распространяются на высокоселективные БАБ и БАБ с дополнительными свойствами, к которым относится карведилол [3].

Карведилол — неселективный БАБ с альфа-блокирующим эффектом — обладает целым рядом преимуществ по сравнению с другими БАБ. Благодаря альфа-блокирующей активности карведилол вызывает периферическую вазодилатацию, не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен и является метаболически нейтральным препаратом. Однако основные крупные рандомизированные исследования карведилола были проведены в группах пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Достоверных данных по применению карведилола у больных АГ, страдающих сахарным диабетом или ожирением, до сих пор получено недостаточно.

Целью исследования АККОРД (АКридиллол в Комбинированной терапии у больных АГ и Ожирением или сахарным Диабетом 2-го типа) было изучение эффективности и безопасности карведилола (Акридиллол, ОАО «АКРИХИН», Россия) в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ, СД и/или ожирением.

## Материал и методы

Исследование было многоцентровым, рандомизированным, открытым, контролируемым. Протокол и информированное согласие пациента на участие в исследовании были одобрены Локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий. В исследование было включено 592 пациента в возрасте от 29 до 78 лет (средний возраст  $55,7 \pm 0,6$  лет): 176 мужчин (29,7%) и 416 женщин (70,3%). Среди участников исследования 103 пациента не лечились антигипертензивными препаратами, 108 — лечились нерегулярно, 101 человек принимал только 1 антигипертензивный препарат, а 280 больных получали антигипертензивную терапию в неадекватных дозах. Распределение антигипертензивных препаратов, которые пациенты принимали на момент включения в исследование, по классам представлено в табл. 1.

У 194 пациентов, включенных в исследование, был диагностирован СД 2-го типа. Из них 157 человек получали терапию сахароснижающими препаратами различных групп: 89 человек принимали препараты сульфонилмочевины 2-го поколения; 56 — препараты метформина; 12 — сахароснижающие препараты других групп. Пациенты были рандомизированы (методом генерации случайных чисел с сохранением паритета последовательности в каждом квартете чисел) в группу приема карведилола ( $n=291$ ) и в контрольную группу ( $n=301$ ). Полученные в результате рандомизации группы не отличались друг от друга по основным показателям (табл. 2).

Продолжительность лечения в каждой группе составила 24 недели. Скрининг 592 пациентов продол-

**Таблица 1. Антигипертензивная терапия пациентов на момент включения в исследование АККОРД**

| Препарат(ы)                             | Акридиллол<br>( $n=291$ ) | Контроль<br>( $n=301$ ) |
|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Диуретики, n                            | 121                       | 110                     |
| Бета-адреноблокаторы, n                 | 50                        | 83*                     |
| Ингибиторы АПФ, n                       | 183                       | 172                     |
| Антагонисты кальция, n                  | 51                        | 58                      |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n | 15                        | 19                      |
| Препараты центрального действия, n      | 4                         | 5                       |
| Спазмолитики, n                         | 3                         | 2                       |
| Другие, n                               | 16                        | 19                      |
| * — $p < 0,05$                          |                           |                         |

Таблица 2. Сравнение групп, сформированных при рандомизации

| Показатель                   | Акридилол (n=291) | Контроль (n=301) |
|------------------------------|-------------------|------------------|
| Возраст, лет                 | 55,3 ± 0,6        | 56,0 ± 0,6       |
| Пол (мужчины/женщины), n     | 90/201            | 86/215           |
| Длительность гипертонии, лет | 10,4 ± 0,5        | 10,1 ± 0,1       |
| ИМТ, вес/рост <sup>2</sup>   | 34,2 ± 0,3        | 33,6 ± 0,3       |
| Окружность талии, см         | 106,3 ± 07        | 104,8 ± 07       |
| САД, мм рт.ст.               | 156,6 ± 0,6       | 155,5 ± 0,6      |
| ДАД, мм рт.ст.               | 95,0 ± 0,4        | 94,1 ± 0,4       |
| ЧСС, уд/мин                  | 78,1 ± 0,5        | 78,2 ± 0,5       |
| Общий холестерин, ммоль/л    | 6,15 ± 0,07       | 6,14 ± 0,07      |
| Глюкоза крови, ммоль/л       | 5,73 ± 0,08       | 5,71 ± 0,08      |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л     | 1,27 ± 0,03       | 1,25 ± 0,03      |

n – число пациентов, САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

жался 2 месяца. На первом визите после подписания формы информированного согласия проводились сбор жалоб, анамнеза, осмотр пациента, проверка данных каждого больного на соответствие критериям включения и отсутствие критериев исключения.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, страдающие АГ 1-2-й степени (АД более 139/89 мм рт.ст. и менее 179/109 мм рт.ст.). Все пациенты имели абдоминальное ожирение (ОТ > 102 см у мужчин и ОТ > 88 см у женщин) и/или компенсированный СД 2-го типа. До включения в исследование пациенты не получали антигипертензивной терапии или принимали один антигипертензивный препарат любого класса.

Критерии исключения:

- симптоматические АГ; нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения 3-4 ФК, инфаркт миокарда давностью менее 3 месяцев; пороки сердца; хроническая сердечная недостаточность 3-4 ФК (NYHA); обструктивная кардиомиопатия; атриовентрикулярная блокада 2-3-й степени, синоаурикулярная блокада;
- тяжелые нарушения функции печени или почек; бронхиальная астма; выраженные нарушения периферического кровообращения;
- СД 1-го типа или декомпенсированный СД 2-го типа;
- повышенная чувствительность к карведилолу.

Визиты осуществлялись в утренние часы. В дни визитов пациенты-участники исследования не принимали антигипертензивные препараты. Пациентам, рандомизированным в группу лечения карведилолом и принимавшим до этого БАБ, проводилась их отмена в течение недели. Всем остальным пациентам визиты – 1 (скрининг) и 0 (рандомизация) проводились в один день. На первом и заключительном визитах всем

пациентам регистрировалась ЭКГ, проводился анализ лабораторных показателей: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы, гликозилированного гемоглобина,  $K^+$ ,  $Na^+$ . Помимо этого, все больные заполняли анкеты для оценки уровня тревоги и депрессии (с использованием специальной госпитальной шкалы). Пациентам, рандомизированным в группу лечения карведилолом, к предшествующей антигипертензивной терапии после (при необходимости) отмены БАБ назначался препарат Акридилол в дозе 12,5 мг в сутки (по 6,25 мг 2 раза в день). Через две недели при недостаточной эффективности препарата и недостижении целевого уровня АД < 130/80 мм рт.ст. для больных СД и АД < 140/90 мм рт.ст. для пациентов с ожирением доза карведилола увеличивалась до 25 мг в сутки при двукратном приеме препарата. В контрольной группе также разрешалась коррекция антигипертензивной терапии на визите 1 (2 недели наблюдения). На всех визитах пациентам измерялись АД и ЧСС (в положении сидя, на одной и той же руке, трехкратно, с интервалом между измерениями в 1-2 минуты, с последующими определением среднего значения), регистрировалось число приступов стенокардии в неделю за прошедший период лечения. С визита 1 оценивалась приверженность терапии в группе лечения карведилолом, а также регистрировались все нежелательные явления у пациентов обеих групп. Схема исследования представлена на рис. 1.

Статистический анализ проводился с помощью системы SAS (версия 6.12). Оценка результатов исследования выполнялась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, ошибок среднего, средних квадратичных отклонений, таблицы частот), так и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента,  $\chi^2$ , дисперсионный анализ ANOVA и др.).

Результаты представлены в виде  $M \pm m$  (M – среднее, m – ошибка среднего). Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

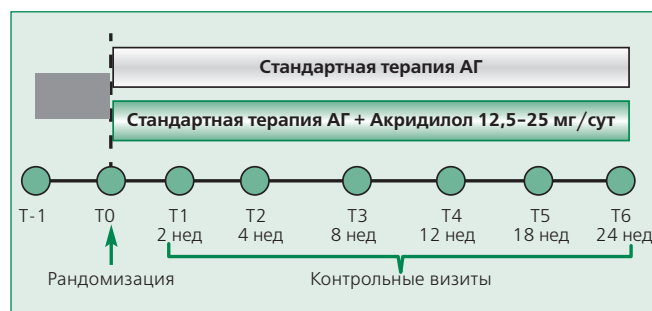


Рисунок 1. Схема исследования АККОРД

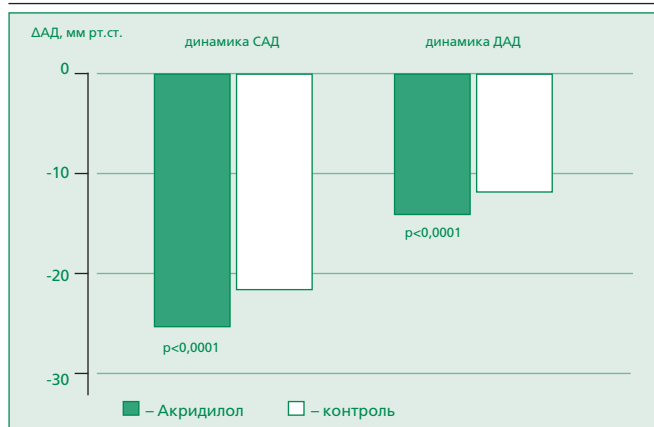


Рисунок 2. Динамика систолического и диастолического АД в группах Акридиллола и контроля

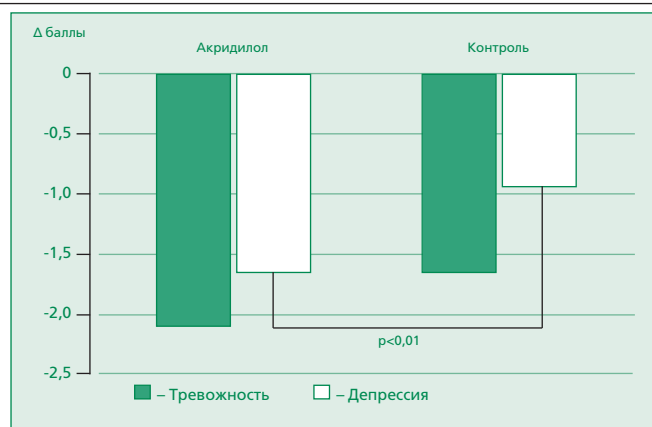


Рисунок 4. Динамика показателей тревожности и депрессии в исследуемых группах

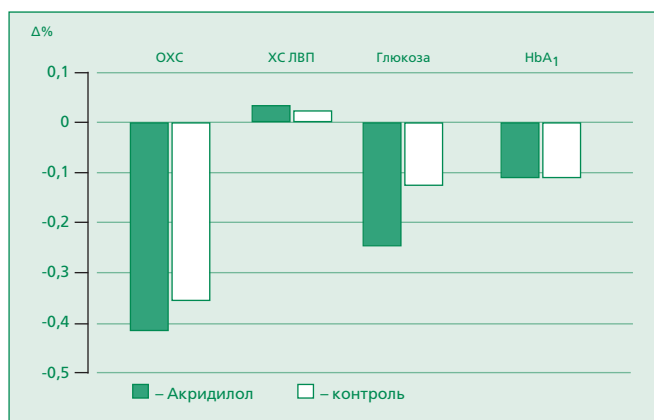


Рисунок 3. Динамика биохимических показателей в процессе лечения

## Результаты

Из 592 пациентов, включенных в исследование, полностью его завершили 582 человека. По различным причинам 7 пациентов выбыли из основной группы, 3 – из контрольной.

В обеих группах выявлено снижение уровня АД, как систолического (САД), так и диастолического (ДАД). Изменения уровня АД было статистически значимыми в обеих исследуемых группах, однако в группе лечения карведилолом динамика была более выраженной по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). В среднем, САД в группе Акридиллола снизилось на 24,8 мм рт.ст., а в контрольной группе – на 21,4 мм рт.ст.

Такая же динамика наблюдалась по показателю диастолического АД: в группе Акридиллола ДАД, в среднем, снизилось на 12,5 мм рт.ст., а в группе контроля – на 11 мм рт.ст. (рис. 2).

Статистически значимые различия выявлены и в динамике ЧСС: у пациентов обеих исследуемых групп наблюдалось урежение ЧСС, более выраженное в группе карведилола ( $p < 0,0001$ ).

У пациентов, страдающих ИБС и принимавших препарат Акридиллол, по сравнению с больными из группы контроля, реже регистрировались эпизоды стено-

кардии ( $p = 0,001$ ).

Показатели метаболизма (уровни глюкозы и липидов) практически не менялись на фоне проводимого лечения ни в группе пациентов, принимающих препарат Акридиллол, ни в контрольной группе (рис. 3). Таким образом, не было выявлено негативного влияния карведилола на метаболические показатели. Различий между группами в динамике показателей метаболизма также не было ( $p = 0,5$ ).

Важным показателем, который необходимо контролировать при лечении БАБ, является уровень тревожно-депрессивных расстройств в связи с возможностью усугубления последних при лечении препаратами данной группы. При оценке показателей тревожно-депрессивного статуса выявлено, что у пациентов, принимавших Акридиллол, снизилась выраженность признаков депрессии, определяемых по специальной госпитальной шкале. В основной группе отмечалось уменьшение выраженности депрессии на  $1,64 \pm 0,23$  балла, в контрольной – на  $0,94 \pm 0,24$  балла ( $p = 0,01$ ) (рис. 4).

Результаты исследования АККОРД подтвердили высокую безопасность карведилола. Всего при 24-недельном наблюдении было зарегистрировано 32 случая нежелательных явлений (НЯ). Из них 17 развились при лечении карведилолом, а 15 были зарегистрированы в контрольной группе. Статистически значимого различия в показателях безопасности терапии карведилолом и лечения в контрольной группе выявлено не было ( $p = 0,575$ ). В 2 случаях (по одному в каждой исследуемой группе) НЯ не были связаны с проводимой терапией (ОРВИ). В группе контроля многие НЯ были типичны для назначаемых антигипертензивных препаратов (кашель при приеме ингибиторов АПФ, отеки ног, гиперемия, тахикардия при лечении антагонистами кальция, усиление экспираторной одышки, обострение хронического бронхита при терапии бета-адреноблокаторами). В группе пациентов, принимающих карведилол, несколько чаще регистрировалась го-

ловная боль (4 случая), слабость, головокружение (2 случая). В каждой из групп было зафиксировано по 1 случаю гипотонии. При лечении карведилолом НЯ не были серьезными. Однако в одном случае НЯ явилось причиной отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании. В контрольной группе зафиксирован 1 случай серьезного НЯ — преходящее нарушение мозгового кровообращения. Он был расценен врачом-исследователем как осложнение основного заболевания, не связанное с проводимым лечением.

## Обсуждение

Эффективное лечение АГ у пациентов с СД или ожирением чрезвычайно важно. Учитывая то, что одну из главных ролей в патогенезе АГ при этих заболеваниях играет повышенная активность симпатической нервной системы, назначение БАБ необходимо во многих случаях. Кроме того, для эффективного контроля АД и поддержания его на целевом уровне пациентам с ассоциированными клиническими состояниями часто требуется прием нескольких антигипертензивных средств. Поэтому ситуация, когда к терапии у пациентов с АГ, сахарным диабетом и/или ожирением требуется добавление БАБ, нередка. Принимая во внимание неблагоприятные эффекты этих препаратов на показатели углеводного и липидного обмена, использование в таких случаях неселективного БАБ с альфа-блокирующей функцией карведилола оказалось весьма перспективным.

Карведилол является БАБ третьего поколения, который действует одновременно на три вида рецепторов:  $\alpha$ -адренорецепторы,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, — обладает вазодилатирующими свойствами и не имеет внутренней симпатомиметической активности. В отличие от других БАБ, карведилол способствует снижению симпатикотонических влияний за счет блокады пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов и снижения высвобождения норадреналина [4,5]. Кроме того, благодаря артериальной вазодилатации, препарат снижает постнагрузку на сердце. Карведилол через воздействие на митогенные рецепторы тормозит пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, предупреждая негативное влияние гиперсимпатикотонии на сердечную мышцу. Помимо перечисленных эффектов, препарат обладает антиоксидантными свойствами. По данным ряда исследований карведилол обладает пролонгированным антигипертензивным эффектом, антиангинальной активностью [6-9].

Результаты исследования АККОРД согласуются с результатами других рандомизированных исследований и подтверждают антигипертензивную и антиангинальную эффективность карведилола наряду с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью препарата. Данные свойства обеспечиваются сбалан-

сированным адренолитическим действием карведилола, при котором нивелируются негативные эффекты альфа- и бета-блокады и потенцируется эффект снижения общего и периферического сосудистого сопротивления [6-9]. При мета-анализе 36 клинических исследований, в которых участвовали 3 412 больных, карведилол в суточной дозе 25 мг в среднем снижал САД и ДАД на 16 и 11 мм рт.ст., соответственно [10]. В исследовании АККОРД у пациентов как основной, так и контрольной группы выявлена более выраженная динамика в снижении САД и ДАД, что, вероятней всего, объясняется назначением нескольких антигипертензивных препаратов с целью достижения целевого уровня АД.

Помимо способности карведилола эффективно снижать уровень АД в покое, а также нормализовать основные показатели СМАД [6,7], Е.А. Праскурничим и соавт. [11] показано, что карведилол является оптимальным препаратом для подавления стресс-индуцированной гипертензивной реакции, вызванной динамической нагрузкой.

Метаболическая нейтральность карведилола, показанная в исследовании АККОРД, была продемонстрирована и результатами многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования GEMINI [12]. В последнем сравнивались метаболические эффекты карведилола и метопролола у пациентов с СД 2-го типа и АГ [12]. В ряде исследований было выявлено благоприятное влияние препарата карведилола на метаболические показатели (уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов) [6,8]. Подобные результаты были получены и в крупном открытом проспективном исследовании, проводимом в 2 455 частных клиниках Германии [6]. На фоне хорошей антигипертензивной эффективности карведилола (у пациентов с АГ, треть из которых страдали СД 2-го типа, САД в среднем снизилось на 26 мм рт.ст., а ДАД — на 13 мм рт.ст.) было выявлено статистически значимое снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, уровня гликозилированного гемоглобина. Данные результаты объясняются авторами способностью карведилола повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, что повышает утилизацию глюкозы и триглицеридов, способствует снижению гликемии и гиперхолестеринемии. При этом показатели липидного и углеводного обмена стабилизируются на уровне эффективности так называемых инсулин-сенситайзеров [13,14].

В исследовании АККОРД не изучалась органопротективная функция карведилола, однако по результатам рандомизированного исследования, проведенного в группах пациентов с АГ, было обнаружено церебропротективное действие препарата. Последнее про-

являлось уменьшением числа гипоперфузируемых участков головного мозга, выявляемых при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [15].

Помимо отсутствия отрицательных метаболических эффектов, при применении карведилола по данным проведенного исследования не наблюдалось ухудшения показателей тревожно-депрессивного статуса. Более того, отмечалось снижение уровня тревожности у пациентов с АГ, СД 2-го типа и/или ожирением, что подчеркивает преимущества использования карведилола в таких случаях.

## Заключение

Таким образом, показана высокая антигипертензивная эффективность альфа, бета-адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола (Акридилола) у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа и/или ожирением. Наряду с этим отмечены хорошая безопасность препарата и метаболическая нейтральность. Это позволяет рекомендовать Акридилол к применению в составе комбинированной антигипертензивной терапии приоритетно по сравнению с другими БАБ у больных АГ с нарушениями липидного и углеводного обмена.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение):3-32.
2. ESC guidelines desk reference. Compendium of abridged ESC guidelines 2008. London, UK: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. pp.15-33
3. Напалков Д.А. Карведилол — перспективный бета-адреноблокатор нового поколения. Медицинские новости 2008;(11):66-70
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.:МИА; 2005.
5. Sporer G., Bartch W., Strein K. et al. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive property. J Cardiovasc Pharmacol 1987;9(3):317-27.
6. Shuetze G.E., Sabin G.V., Janitzki I., Scherhag A. Treatment of essential hypertension with Carvedilol: Results of the open-label prospective trial in more than 10 000 patients [in German]. Perfusion 2003;16(12):424-9.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Соколова М.А. и др. Эффективность и переносимость карведилола при лечении среднетяжелой эссенциальной гипертензии. Кардиология 1998;(2):52-6.
8. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение карведилола у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии 2005;7(2):25-6.
9. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных с артериальной гипертензией. Consilium medicum 2004;6(2):39-41.
10. Stienen U., Meyer-Sabellek W. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. Clin Investig 1992;70 Suppl 1:S65-72.
11. Праскурничий Е.А., Шевченко О.П., Макарова С.В. Влияние карведилола на выраженность гипертензивной реакции, возникающей в условиях стресс-тестирования у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(5):10-7.
12. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292(18):2227-36.
13. Jacob S., Rett K., Wicklmayr 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.
14. Maggi E., Marchesi E., Covini D. et al. Protective effects of carvedilol, a vasodilating beta-adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1996;27(4):532-8.
15. Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В., Фальковская А.Ю., Ефимова И.Ю. Гипотензивная эффективность и церебропротективные свойства карведилола у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Кардиология 2007;(10):31-6.

# ФАКТОРЫ РИСКА ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Э.В. Минаков<sup>1</sup>, Р.А. Хохлов<sup>2</sup>, Т.Н. Кузнецова<sup>2</sup>, Ю.В. Поповская<sup>2</sup>, Д. В. Снутиков<sup>2</sup>, Е.Е. Царева<sup>2</sup>, В.И. Ярлыкова<sup>2</sup>, Н.М. Ахмеджанов<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии Воронежской государственной академии им. Н.Н. Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

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

<sup>3</sup> Государственный научный центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

## Факторы риска эректильной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Э.В. Минаков<sup>1</sup>, Р.А. Хохлов<sup>2</sup>, Т.Н. Кузнецова<sup>2</sup>, Ю.В. Поповская<sup>2</sup>, Д. В. Снутиков<sup>2</sup>, Е.Е. Царева<sup>2</sup>, В.И. Ярлыкова<sup>2</sup>, Н.М. Ахмеджанов<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии Воронежской государственной академии им. Н.Н. Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

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

<sup>3</sup> Государственный научный центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

**Цель.** Оценить распространенность эректильной дисфункции (ЭД) среди амбулаторных больных артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС), а также ее связь с исходными клиническими характеристиками пациентов.

**Материал и методы.** Проведено анонимное анкетирование 103 мужчин, страдающих АГ и/или ИБС, с оценкой социально-демографических параметров, клинических характеристик, анамнеза, особенностей получаемой лекарственной терапии. Врачами-кардиологами был проведен полноценный осмотр всех пациентов. Наличие ЭД устанавливалось с помощью вопросника The International Index Erectile Function (IIEF).

**Результаты.** Из 103 анкет было возвращено 86 (84%). ЭД была выявлена у 62 (72%) из ответивших. Возраст пациентов, уровень артериального давления, выраженность абдоминального ожирения, прием бета-адреноблокаторов и наличие ХСН оказывали достоверное влияние на развитие ЭД.

**Заключение.** ЭД имеет высокую распространенность среди амбулаторных пациентов мужского пола, страдающих АГ и/или ИБС. Своевременная диагностика, профилактика и коррекция ЭД являются необходимыми мерами сохранения приверженности больных проводимой лекарственной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, приверженность лечению.

**РФК 2009;3:25-30**

## Risk factors of the erectile dysfunction in the patients with cardiovascular diseases

E. V. Minaikov<sup>1</sup>, R. A. Khokhlov<sup>2</sup>, T. N. Kuznetsova<sup>2</sup>, Y. V. Popovskaya<sup>2</sup>, D. V. Snustikov<sup>2</sup>, E. E. Tsareva<sup>2</sup>, V. I. Yarlyikova<sup>2</sup>, N. M. Akhmedzhanov<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Studencheskaya ul. 10 Voronezh, 394000 Russia

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

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

**Aim.** To study erectile dysfunction prevalence among out-patients with arterial hypertension (HT) and/or coronary heart disease (CHD) as well as to study risk factors of erectile dysfunction.

**Material and methods.** The anonymous poll was carried out among 103 male patients with HT and/or CHD. General information about patient, medical history, treatment was analyzed. All patients were examined by cardiologists. Erectile function was assessed with The International Index Erectile Function (IIEF) questionnaire.

**Results.** 86 (84%) questionnaires were returned. 62 (72%) patients from 86 responding had erectile dysfunction. Age, blood pressure level, abdominal obesity, beta-blocker therapy and chronic heart failure affected erectile function.

**Conclusion.** The erectile dysfunction was common disorder among male patients with HT and/or CHD. Early erectile dysfunction diagnosis, prevention and therapy are necessary to provide high level of compliance in patients with cardiovascular diseases.

**Key words:** erectile dysfunction, cardiovascular diseases, compliance.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:25-30**

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

Эректильная дисфункция (ЭД), определяемая как неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности, является широко распространенной, но недооцениваемой проблемой, особенно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [1].

ЭД встречается у 46% пациентов с артериальной гипертензией (АГ), у 65% – с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 86% – с цереброваскулярной патологией и у 87% – с периферическим атеросклерозом [2-5]. Частое возникновение ЭД именно у пациентов кар-

диологического профиля может объясняться тем, что в основе развития её, как и сердечно-сосудистых заболеваний, лежит эндотелиальная дисфункция. При этом ЭД может являться маркером или предиктором самих сердечно-сосудистых заболеваний [1, 6-8].

Считается, что 25% случаев ЭД так или иначе связаны с проводимой лекарственной терапией, в частности – с приемом бета-адреноблокаторов, диуретиков, препаратов центрального действия [9-12]. Возникновение ЭД снижает приверженность пациентов лечению и, в конечном счете, только ухудшает прогноз [13]. В

то же время ряд исследований показывает, что пациенты кардиологического профиля испытывают огромную потребность в обсуждении связанных с ЭД проблем со своим врачом [14, 15].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении распространенности ЭД, а также в поиске факторов ее риска у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы по данным обращаемости в условиях обычной клинической практики.

## Материал и методы

Для изучения распространенности ЭД и ее связи с клиническими особенностями и характером проводимой терапии в течение 2 мес 2005 г было проведено анкетирование 103 пациентов мужского пола старше 20 лет. Все пациенты обращались за медицинской помощью к врачу-кардиологу и имели установленное сердечно-сосудистое заболевание. Данная выборка пациентов являлась частью эпидемиологического исследования, проводившегося в рамках Национальной программы ВНОК ПРЕМЬЕРА [16].

Анкетирование проводилось только после получения информированного согласия пациентов. Специально составленная анкета включала в себя социально-демографические данные и информацию о перенесенных ранее заболеваниях, результаты физикального осмотра пациента, а также сведения о получаемой в течение последнего мес лекарственной терапии. После вводного инструктажа пациентам было предложено самостоятельно ответить на все пункты стандартного вопросника The International Index Erectile Function (IIEF) [17]. Все пациенты, согласившиеся пройти анкетирование, оценивались по степени риска в соответствии с положениями Принстонского консенсуса [18]. Физикальный осмотр включал в себя измерение артериального давления (АД) и определение основных антропометрических данных.

Из 103 выданных анкет было возвращено 86 (84%). Ответы пациентов по вопроснику IIEF оценивались по пяти шкалам (доменам): 1) эректильная функция (ЭФ), 2) удовлетворенность половым актом, 3) оргазмическая функция, 4) либидо, 5) общая удовлетворенность. ЭД констатировалась, если общая сумма по первой шкале была менее 26 баллов [17].

Все статистические расчеты и вычисления выполнялись с помощью программы STATISTICA 6.0 StatSoft, Inc. Количественные переменные представлялись как медиана с указанием нижнего и верхнего квартилей. Для номинальных признаков указывались абсолютное значение и доля. При сравнении двух несвязанных выборок использовался критерий Манна-Уитни, а трех и более несвязанных – критерий Краскела-Уоллиса с учетом поправки Бонферрони. Сравнение качественных несвязанных переменных осуществлялось с помощью

критерия  $\chi^2$  и критерия точной вероятности Фишера. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости менее 0,05 [19].

## Результаты и обсуждение

Возраст мужчин колебался от 20 до 71 года и составил в среднем  $51,3 \pm 9,6$  года. Среднее или среднее специальное образование имели 66 (77%), а неполное или полное высшее образование – 20 (23%) мужчин. Среди всех опрошенных 42 (49%) пациента являлись безработными, а инвалидность имели 29 (34%). Свое семейное положение не указали 9 (11%), 68 (79%) состояли в браке и проживали со своей семьей, а 9 (11%) были в разводе или ранее не вступали в брак.

АГ была установлена у 80 (93%), стабильная стенокардия – у 55 (64%). Перенесли ранее инсульт 1 (1%), а инфаркт миокарда – 27 (31%) пациентов. У 8 (9%) мужчин ранее было выполнено аортокоронарное шунтирование или ангиопластика коронарных артерий со стентированием. Перемежающая хромота встречалась в 2 (2%) случаях. Клинические проявления атеросклероза имели место у 57 (66%) мужчин, причем все они страдали АГ. В 5 (6%) случаях была установлена мерцательная аритмия, в 27 (31%) – ожирение, в 14 (16%) – абдоминальное ожирение и еще в 5 (6%) – сахарный диабет второго типа. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в соответствии с критериями ОССН (2003) имела у 71 (83%) пациента. У 50 (71%) это была ХСН I стадии, у 20 (28%) – IIA и у 1 (1%) – IIB стадии. Согласно классификации NYHA, у 26 (37%) пациентов имелся I функциональный класс (ФК) ХСН, у 38 (54%) – II ФК и у 7 (10%) – III ФК [20].

В соответствии с критериями Принстонского консенсуса 36 (42%) пациентов относились к категории низкого, 43 (50%) – умеренного и 7 (8%) – высокого риска.

В течение последнего месяца не лечились или лечились лишь эпизодически 24 (28%) пациента. Регулярно принимали фармакологические средства 62 (72%) пациента. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИПАФ) принимал 41 (48%) пациент. В 6 (15%) случаях это был периндоприл, в 12 (29%) – лизиноприл, в 2 (5%) – каптоприл и в 21 (51%) – эналаприл. Бета-адреноблокаторы были назначены 30 (35%) пациентам, из них в 12 (40%) случаях это был атенолол, в 11 (37%) – бисопролол, в 6 (20%) – метопролол и в 1 (3%) – небиволол. Диуретики получали 15 (17%) пациентов, из них в 4 (27%) случаях это был индапамид, в 8 (53%) – гипотиазид, в 1 (7%) – спиронолактон и в 2 (13%) – хлорталидон в составе комбинированных препаратов. Антагонист кальция амлодипин был назначен 2 (2%) пациентам.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

| Параметр                                                                   | Значение         |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Возраст, лет                                                               | 52 (47-56)       |
| Систолическое АД, мм рт.ст.                                                | 150 (140-170)    |
| Диастолическое АД, мм рт.ст.                                               | 100 (90-100)     |
| Масса тела, кг                                                             | 88 (80-97)       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                     | 28 (25,9-31,6)   |
| Окружность талии, см                                                       | 94 (86-101)      |
| ОТ/ОБ                                                                      | 0,91 (0,86-0,98) |
| Данные представлены как медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ – UQ) |                  |

Пролонгированные пероральные формы изосорбид-динитрата получали 20 (23%), а аспирин – 30 (35%) пациентов. Статины принимали 11 (13%) обследованных, из них в 6 (55%) случаях это был симвастатин, а в 5 (45%) – аторвастатин.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. В выборку вошли мужчины средних лет с АГ 1-2-й степени, имевшие избыточную массу тела.

На основании сравнения суммы баллов по шкале оценки ЭФ вопросника IIEF с пороговым значением, ЭД была выявлена у 62 мужчин, что составило 72% от числа всех ответивших респондентов (табл. 2). Полученные результаты вполне сопоставимы с данными специальных исследований, в которых распространенность сексуальных нарушений изучалась, в первую очередь, в популяции больных АГ с учетом поправки на критерии включения, использовавшегося метода диагностики и вида терапии [2, 21, 22]. В то же время популя-

ционные исследования свидетельствуют о более низкой распространенности ЭД [23].

Мужчины с сохраненной ЭФ имели достоверно более высокие показатели по всем шкалам вопросника IIEF. Для них был характерен и достоверно более высокий суммарный балл по шкале оценки либидо.

Анализ влияния социально-демографических факторов на развитие ЭД представлен в табл. 3. Не было установлено достоверной разницы между мужчинами с нарушенной и сохраненной ЭФ ни по одной из указанных социально-демографических характеристик. В то же время пациенты с ЭД были достоверно старше, чем те, у кого эти нарушения отсутствовали. Эти выводы согласуются с данными других исследований, в которых отмечено минимальное влияние условий жизни и различных социально-демографических показателей на ЭФ. Однако возраст, с которым, с одной стороны, связано естественное снижение уровня тестостерона, а с другой – нарушение функции эндотелия за счет присоединяющихся сердечно-сосудистых заболеваний, является одним из предикторов развития ЭД [21, 23, 24].

Состояние ЭФ в зависимости от возраста по данным анкетирования мужчин с помощью методики IIEF представлено на рис. Поскольку возраст являлся характеристикой, достоверно определявшей развитие ЭД, была построена соответствующая корреляционная матрица для возраста и значений шкал вопросника IIEF. Рассчитанные коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили –0,27 ( $p=0,0123$ ), –0,19 ( $p=0,0862$ ), –0,27 ( $p=0,0114$ ), –0,24 ( $p=0,0294$ ) и –0,25 ( $p=0,0210$ ), соответственно, для шкал ЭФ,

Таблица 2. Оценка эректильной функции по шкалам вопросника IIEF

| Шкалы                                                                      | Вся группа (n=86) | Эректильная функция сохранена (n=24) | Эректильная функция нарушена (n=62) |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Эректильная функция                                                        | 19 (13-26)        | 27 (26-28)                           | 16 (11-20)*                         |
| Удовлетворенность половым актом                                            | 9 (6-11)          | 12 (10-13)                           | 8 (4-9)*                            |
| Оргазмическая функция                                                      | 7 (4-9)           | 10 (9-10)                            | 6 (4-7)*                            |
| Оценка либидо                                                              | 6 (4-9)           | 8 (7-9)                              | 5 (4-7)*                            |
| Общая удовлетворенность                                                    | 6 (4-8)           | 8 (8-8)                              | 5 (4-7)*                            |
| Данные представлены как медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ – UQ) |                   |                                      |                                     |
| * - $p<0,0001$ (критерий Манна-Уитни).                                     |                   |                                      |                                     |

Таблица 3. Сравнение исходных характеристик в двух подгруппах пациентов

| Характеристики                                                                                                                      | Эректильная функция* |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                                                                                                                                     | Сохранена (n=24)     | Нарушена (n=62)    |
| Возраст, лет                                                                                                                        | 49 (44,5-54)         | 54 (47-57)**       |
| Образование среднее/ высшее, n (%)                                                                                                  | 20 (83%)/ 4 (17%)    | 46 (74%)/ 16 (26%) |
| Женат/ Холост, n (%)                                                                                                                | 16 (80%)/ 4 (20%)    | 52 (91%)/ 5 (9%)   |
| Работает/ безработный, n (%)                                                                                                        | 12 (52%)/ 11 (48%)   | 26 (46%)/ 31 (54%) |
| Инвалидность нет/ есть, n (%)                                                                                                       | 15 (65%)/ 8 (35%)    | 33 (61%)/ 21 (39%) |
| * Данные представлены как медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ – UQ), а также в виде абсолютных значений и доли признака    |                      |                    |
| ** - $p<0,05$ (сравнение количественных переменных с помощью критерия Манна-Уитни, а номинальных с помощью точного критерия Фишера) |                      |                    |

Таблица 4. Сравнение физических параметров в двух подгруппах пациентов

| Параметры                    | Эректильная функция |                   |
|------------------------------|---------------------|-------------------|
|                              | Сохранена (n=24)    | Нарушена (n=62)   |
| Систолическое АД, мм рт.ст.  | 150 (140-155)       | 155 (145-170)*    |
| Диастолическое АД, мм рт.ст. | 90 (90-100)         | 100 (90-100)      |
| Масса, кг                    | 84 (78,5-96)        | 89 (84-98)        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | 27,7 (25,7-30,5)    | 28,4 (26,1-31,7)  |
| Окружность талии, см         | 90 (86-96)          | 96 (88-102)       |
| ОТ/ОБ                        | 0,84 (0,80-0,90)    | 0,94 (0,88-0,98)* |

Данные представлены как медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ – UQ)  
\* - p<0,05

Таблица 5. Соматическая патология в двух подгруппах пациентов

| Параметры                                          | Эректильная функция |                     |
|----------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                                                    | Сохранена (n=24)    | Нарушена (n=62)     |
| Артериальная гипертония, нет/есть                  | 2 (8%) / 22 (92%)   | 4 (6%) / 58 (94%)   |
| Стенокардия напряжения, нет/есть                   | 12 (50%) / 12 (50%) | 19 (31%) / 43 (69%) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, нет/есть              | 19 (79%) / 5 (21%)  | 40 (65%) / 22 (35%) |
| Реваскуляризация миокарда, нет/есть                | 19 (79%) / 5 (21%)  | 59 (95%) / 3 (5%)*  |
| Любые клинические проявления атеросклероза, нет/да | 11 (46%) / 13 (54%) | 18 (29%) / 44 (71%) |
| Сахарный диабет, нет/есть                          | 23 (96%) / 1 (4%)   | 58 (94%) / 4 (6%)   |
| Ожирение, нет/есть                                 | 18 (75%) / 6 (25%)  | 41 (66%) / 21 (34%) |
| Абдоминальное ожирение нет/есть                    | 11 (85%) / 2 (15%)  | 34 (74%) / 12 (26%) |
| Сердечная недостаточность, нет/есть                | 8 (33%) / 16 (67%)  | 7 (11%) / 55 (89%)* |

Данные представлены в виде абсолютных значений и доли признака; сравнение с помощью точного критерия Фишера  
\* - p<0,05

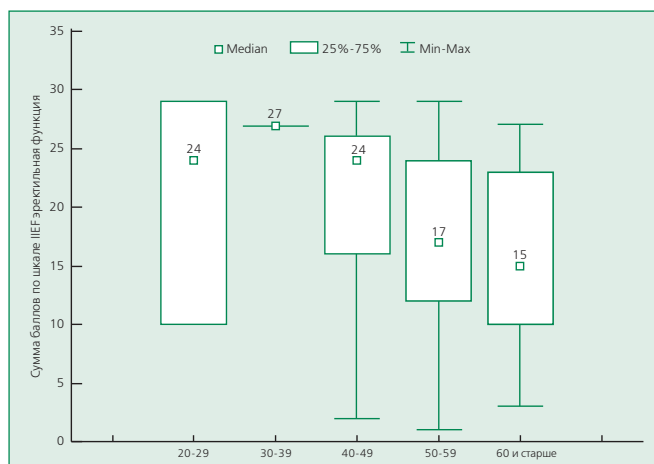


Рисунок. Состояние эректильной функции у мужчин разных возрастных категорий

удовлетворенность половым актом, оргазмическая функция, либидо, общая удовлетворенность. Таким образом, для большинства показателей вопросника IIEF была установлена достоверная слабая отрицательная корреляция с возрастом мужчин.

Сопоставление физических характеристик мужчин в подгруппах с сохраненной и нарушенной ЭФ представлено в табл. 4. Для мужчин с нарушенной ЭФ характерно более высокое значение систолического АД,

а также тенденция к более высокому уровню диастолического АД. В то же время, отношение окружности талии к окружности бедер, характеризовавшее выраженность абдоминального ожирения, было достоверно выше у пациентов с нарушенной ЭФ. Окружность талии, масса тела у мужчин с ЭД также были несколько больше (хотя недостоверно), чем у мужчин с сохраненной ЭФ. Отрицательное влияние повышенного АД и ожирения на ЭФ хорошо объясняется с позиций теории артериогенной ЭД [1, 24]. Согласно этой концепции, наиболее распространенной причиной возникновения ЭД является дисфункция эндотелия. Такие факторы, как курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение, АГ, нарушают выработку эндотелием NO и опосредованно, через циклический гуанозинмонофосфат, расслабление гладкомышечных клеток, а следовательно, и вазодилатацию. Таким образом, эндотелиальная дисфункция в виде нарушения синтеза и биодоступности NO, являясь системным процессом и затрагивая эндотелий кавернозных тел, служит основной причиной ЭД [1, 22, 24].

Одним из важных аспектов работы была оценки влияния на ЭФ соматической патологии. Результаты такого анализа представлены в табл. 5. Среди мужчин с сохраненной ЭФ достоверно больше была доля пациентов, которым ранее выполнялась операция ре-

Таблица 6. Сравнение лекарственной терапии в двух подгруппах пациентов

| Параметры                                                                                                   | Эректильная функция |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                                                                             | Сохранена (n=24)    | Нарушена (n=62)      |
| Регулярный прием препаратов нет/ да                                                                         | 9 (38%) / 15 (62%)  | 15 (24%) / 47 (76%)  |
| Ингибиторы АПФ нет/ есть                                                                                    | 14 (58%) / 10 (42%) | 31 (50%) / 31 (50%)  |
| Бета-адреноблокаторы нет/ есть                                                                              | 20 (83%) / 4 (17%)  | 36 (58%) / 26 (42%)* |
| Диуретики нет/ есть                                                                                         | 22 (92%) / 2 (8%)   | 49 (79%) / 13 (21%)  |
| Антагонисты кальция нет/ есть                                                                               | 22 (92%) / 2 (8%)   | 62 (100%) / 0        |
| Нитраты нет/ есть                                                                                           | 20 (83%) / 4 (17%)  | 46 (74%) / 16 (26%)  |
| Антиагреганты нет/ есть                                                                                     | 17 (71%) / 7 (29%)  | 39 (63%) / 23 (37%)  |
| Статины нет/ есть                                                                                           | 20 (83%) / 4 (17%)  | 55 (89%) / 7 (11%)   |
| Данные представлены в виде абсолютных значений и доли признака; сравнение с помощью точного критерия Фишера |                     |                      |
| * - $p < 0,05$                                                                                              |                     |                      |

васкуляризация миокарда: 5 (21%) против 3 (5%). В то же время у пациентов с ЭД достоверно больше была доля мужчин с ХСН 55 (89%) против 16 (67%). Таким образом, можно предположить, что ХСН способствовала, а реваскуляризация миокарда, наоборот, препятствовала развитию ЭД.

Отсутствие других различий могло объясняться небольшими размерами подгрупп, а также тем, что в сформированной выборке у пациентов имела высокая частота сочетания АГ и различных клинических проявлений атеросклероза. Более высокая частота ЭД у больных с ХСН хорошо объясняется патогенезом этого синдрома (основу которого составляет хроническая активация нейрогормональных систем, приводящая к выраженному нарушению эндотелиальной функции), а также использованием препаратов, угнетающих ЭФ. Положительное влияние операций реваскуляризации миокарда на ЭФ, вероятно, объясняется более стабильным течением ИБС у таких пациентов, а также предотвращением развития у них ХСН [20].

Кроме роли сопутствующей соматической патологии, у пациентов анализировалась также и структура лекарственных назначений, поскольку хорошо известно прямое и опосредованное влияние фармакологических средств на ЭФ. Результаты такого анализа представлены в табл. 6. Лекарственная терапия сама по себе не оказывала отрицательного влияния на ЭФ. В двух подгруппах достоверно не различались доли пациентов, регулярно принимающих фармакологические средства. В то же время, в подгруппе пациентов с ЭД достоверно больше была доля принимавших бета-адреноблокаторы: 26 (42%) против 4 (17%). Среди пациентов с сохраненной ЭФ наблюдалась тенденция к более частому применению антагонистов кальция.

Проведенный анализ показал наличие достоверной положительной корреляции между приемом бета-адреноблокаторов и развитием ЭД ( $r=0,24$ ,  $p=0,0275$ ). Не выявлено достоверной корреляции между возрастом пациентов и приемом бета-адреноблокаторов

( $r=0,03$ ,  $p=0,7768$ ). Однако наличие у пациентов ИБС и ХСН достоверно ассоциировалось с приемом бета-адреноблокаторов ( $r=0,35$ ,  $p=0,0011$  и  $r=0,34$ ,  $p=0,0015$ ).

Полученные данные хорошо согласуются с результатами специально проведенных исследований, в которых оценивалось влияние сердечно-сосудистых препаратов разных классов на ЭФ. Показана способность диуретиков, спиронолактона, неселективных бета-адреноблокаторов, препаратов центрального действия вызывать, а ИАПФ и особенно антагонистов рецепторов ангиотензина, наоборот, предотвращать развитие ЭД [10-12, 21, 22, 25, 26].

Важно отметить, что прием таких (существенных для прогноза кардиологических больных) средств, как ИАПФ, антиагреганты и статины не оказывал достоверного влияния на состояние ЭФ.

Дополнительно было проведено сравнение состояния ЭФ у пациентов низкого, умеренного и высокого риска в соответствии с критериями Принстонского консенсуса. Медиана суммы баллов по шкале оценки ЭФ в подгруппе низкого риска составила 23,5 с интерквартильным размахом от 15 до 27; в подгруппе среднего риска – 18 с интерквартильным размахом от 12 до 24, а в подгруппе высокого риска – 18 с интерквартильным размахом от 12 до 22 баллов. При этом достоверных различий между тремя подгруппами выявлено не было ( $p=0,1560$ ; критерий Краскела-Уоллиса). Таким образом, с увеличением степени риска не происходит прогрессивного ухудшения ЭФ. Следовательно, даже при высоком риске после стабилизации патологического процесса возможно эффективное устранение ЭД как возможного барьера, препятствующего поддержанию должной комплаентности при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

## Заключение

Нарушение ЭФ широко распространено среди мужчин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Для раннего выявления ЭД в кардиологической практике в качестве простого метода может использоваться самоанкетирование пациентов с помощью вопросника IIEF.

Возраст является одним из основных факторов, определяющих состояние ЭФ у мужчин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Имеется достоверная отрицательная корреляция между возрастом и основными показателями вопросника IIEF. Пациенты с ЭД имеют достоверно более высокое систолическое АД и отношение окружности талии к окружности бедер, что ука-

зывает на необходимость коррекции АД и висцерального ожирения для восстановления ЭФ. Предикторами сохранения ЭФ, вероятно, являются операция реваскуляризации миокарда при наличии ИБС, а также профилактика развития и адекватное лечение ХСН.

Регулярный прием лекарственных средств, таких как статины, ИАПФ, антиагреганты, сам по себе не оказывает негативного влияния на ЭФ в отличие от бета-адреноблокаторов. Это необходимо учитывать при индивидуальном подборе терапии для сохранения приверженности лечению.

## Литература

1. Solomon H., Man J.W., Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 2003;89(3):251–3.
2. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. *Clin Cardiol* 2003;26(1):25–30.
3. Wabrek A. J., Burchell R. C. Male sexual dysfunction associated with coronary artery disease. *Arch Sex Behav* 1980;9(1):69–75.
4. Agarwal A., Jain D. C. Male sexual dysfunction after stroke. *J Assoc Physicians India* 1989;37(8):505–7.
5. Virag R., Bouilly P., Frydman D. Is impotence an arterial disease? A study of arterial risk factors in 440 impotense men. *Lancet* 1985;1(8422):181–4.
6. Nusbaum M.R. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102(12 Suppl 4):S1–6.
7. Greenstein A., Chen J., Miller H. et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 1997;9(3):123–6.
8. Kirby M., Jackson G., Betteridge J., Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *Int J Clin Pract* 2001;55(9):614–8.
9. Slag M.F., Morley J.E., Elson M.K. et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983;249(13):1736–40.
10. Fogari R., Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. *Curr Hypertens Rep* 2002;4(3):202–10.
11. Ralph D., McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. *BMJ* 2000;321(7259):499–503.
12. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288(3):351–7.
13. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр. Г. Антигипертензивная терапия и половая функция у мужчин. *Клиническая фармакология и терапия* 1999;(3):49–52.
14. Bedell S.E., Duperval M., Goldberg R. Cardiologists' discussions about sexuality with patients with chronic coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144(2):239–42.
15. Ferrario C.M., Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(6):424–32.
16. Шальнова С. А., Деев А. Д., Карпов Ю. А. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(2):73–80.
17. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile function (IIEF): a multidimensional scale for the assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30.
18. DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86(2A):62F–68F.
19. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002.
20. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность* 2007;8(1):4–41.
21. Николаев А.Н. Лозартан уменьшает половую дисфункцию при гипертонии. *РМЖ* 2001;9(13–14):590–2.
22. Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР; 2007.
23. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12(6):305–11.
24. Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: новый взгляд на старую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(6):123–8.
25. Верткин А.Л. Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. *РМЖ* 2003; 11(19):1107–11.
26. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14(1):27–31.

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА И ВЕРАПАМИЛА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕННОЙ РЕЛАКСАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

К.Г. Адамян, А.Л. Чилингарян

Научно-исследовательский институт кардиологии, Армения, Ереван 0044, ул. П.Севака, 5

**Сравнительная эффективность ивабрадина и верапамила у больных с диастолической сердечной недостаточностью вследствие нарушенной релаксации левого желудочка**

К.Г. Адамян, А.Л. Чилингарян\*

Научно-исследовательский институт кардиологии, Армения, Ереван 0044, ул. П.Севака, 5

**Цель.** Сравнить влияние ивабрадина (ИБ) и верапамила (ВП) на диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью (ДСН).

**Материал и методы.** Обследовано 238 пациентов (190 мужчин и 48 женщин; средний возраст  $63 \pm 10$  лет) с ДСН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $\geq 50\%$ . Пациенты рандомизированы в группы приема ИБ (7,5 мг дважды в день) и ВП (240 мг/день). Исходно и через 1, 3, 6 и 12 мес оценивали эхокардиографические параметры, а также общее ишемическое время (ОИВ) и уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP).

**Результаты.** На фоне терапии отмечено достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ (увеличение E/A, уменьшение времени спада волны E [BCE]), ОИВ, а также улучшение сократимости ЛЖ (увеличение фракции укорочения свободной стенки, снижение E/Em и уровней NT-pro-BNP). У пациентов, принимавших ИБ, динамика показателей была выражена в большей степени. Через 12 мес наблюдения сохранялась достоверная разница в изучаемых показателях, однако отмечено увеличение разницы в параметрах диастолического расслабления в пользу ИБ: BCE -  $262 \pm 11$  и  $282 \pm 15$  мс, время изоволюметрического расслабления ЛЖ -  $75 \pm 5$  и  $84 \pm 7$  мс, E/A 1,0 и 0,55 ( $p < 0,01$ ), соответственно, при лечении ИБ и ВП. Меньшая частота госпитализаций была в группе ИБ (11 больных против 19 больных при лечении ВП,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** ИБ и ВП улучшают диастолическую функцию ЛЖ, урежают частоту сердечных сокращений, уменьшают время ишемии миокарда и уровни NT-pro-BNP у пациентов с ДСН. ИБ в сравнении с ВП эффективнее действует на вышеуказанные параметры.

**Ключевые слова:** диастолическая сердечная недостаточность, ивабрадин, верапамил.

**РФК 2009;3:31-35**

**Efficacy of ivabradine and verapamil in patients with diastolic heart failure caused by left ventricle impaired relaxation**

K.G. Adamyan, A.L. Chilingarian\*

Research Institute for Cardiology, ul. P. Sevaka 5, Erevan 0044, Armenia

**Aim.** To compare ivabradine (IB) and verapamil (VP) effects on left ventricle (LV) diastolic function in patients with diastolic heart failure (DHF) caused by left ventricle impaired relaxation.

**Methods.** It was comparative randomized study. 238 patients (190 men, 48 women; aged  $63 \pm 10$  y.o.) with DHF were randomized in two groups to receive IB (7,5 mg bid,  $n=119$ ) or VP (240 mg o.d.,  $n=119$ ). Echocardiography (EchoCG) indices, total ischemic burden (TIB) and N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) were evaluated initially and after 1, 3, 6 and 12 months of therapy.

**Results.** After 3 months of therapy some EchoCG parameters (E/A, transmitral E wave deceleration time [EDT]) as well as TIB improved more significantly in IB group. After 6 months in IB group in comparison with VP group additional differences appeared (midwall fractional shortening; E/Em of lateral mitral annulus -  $8,6 \pm 4,7$  and  $12,3 \pm 4,7$ , respectively,  $p < 0,05$ ; NT-pro-BNP -  $91,7 \pm 4,3$  pg/ml and  $128 \pm 7,6$  pg/ml, respectively,  $p < 0,01$ ) or became stronger (TIB, E/A and EDT). The differences persisted after 12 months of follow up. Besides a number of patients required hospitalization were less in IB group in comparison with VP group (11 vs 19, respectively,  $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** Both IB and VP improved diastolic function and reduced heart rate, ischemia time, NT-pro-BNP levels and hospitalization rate in patients with DHF. However, IB compared with VP has more prominent effect on these parameters.

**Key words:** diastolic heart failure, ivabradine, verapamil.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:31-35**

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

Диастолическая сердечная недостаточность (ДСН) диагностируется при наличии симптомов сердечной недостаточности (СН) и сохранной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [1]. При этом имеет место увеличение конечно-диастолического давления (КДДЛЖ) вследствие повышенной жесткости ЛЖ с пониженной податливостью и нарушенной релаксацией. Около половины пациентов с признаками СН имеют относительно сохранную систолическую функцию [2], что позволяет диагностировать у них ДСН. Риск ДСН и пятилетняя смертность повышаются с возрастом, достигая 50% у пациентов старше 70 лет [3]. При развитии ДСН прогноз неблагоприятный, и если она обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС), то смертность

сравнима с СН в результате систолической дисфункции [4,5]. Постарение населения и увеличение случаев артериальной гипертензии и сахарного диабета должны привести в ближайшем будущем к увеличению распространенности ДСН.

Лечение ДСН затруднено из-за отсутствия доказательности воздействия конкретных препаратов на снижение заболеваемости и смертности [6]. Теоретически, различные терапевтические подходы могут улучшить клиническое течение ДСН. Так, у больных, имеющих клинические проявления, диуретики могут уменьшить застой, а препараты с отрицательным хроно- и инотропным эффектом (антагонисты кальция и  $\beta$ -блокаторы) могут увеличить время наполнения ЛЖ

и улучшить расслабление ЛЖ. Антигипертензивные препараты, уменьшающие гипертрофию ЛЖ, также могут улучшить расслабление ЛЖ.

В лечении ДСН следует применять дифференцированный подход, определив тип ДСН, то есть преобладающую причину диастолического нарушения релаксации (ДНР) или повышение жесткости стенки ЛЖ [7]. В первом случае снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) оказывает благоприятное влияние, но не играет существенной роли при рестриктивных нарушениях со стороны миокарда ЛЖ [8,9].

Нарушение релаксации ЛЖ является частой причиной ДСН и вносит существенный вклад в общую картину СН. Четкие терапевтические тактики, основанные на доказательной медицине, до сих пор отсутствуют, однако известно, что урежение ЧСС улучшает течение ДСН. Поэтому целью нашей работы было сравнение влияния ивабрадина (ИБ), как препарата с отрицательным хронотропным эффектом (ОХЭ), и верапамила (ВП), обладающего, помимо этого, отрицательным инотропным эффектом, на диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с ДСН.

## Материал и методы

В сравнительное рандомизированное исследование включены 338 пациентов (290 мужчин, 48 женщин; средний возраст  $63 \pm 10$  лет) с ДСН вследствие ДНР. Все пациенты соответствовали II-IV функциональному классу (ФК) (NYHA) и имели стабильное течение заболевания, по крайней мере, 2 мес.

Критериями постановки диагноза были:

- симптомы СН;
- повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP)  $> 220$  пг/мл;
- сохранная фракция выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Simpson  $\geq 50\%$ );
- удлинение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР)  $> 80$  мс;
- $E/A < 1.0$ ;
- удлинение времени спада трансмитральной E волны (ВСЕ)  $> 280$  мс;
- отсутствие признаков увеличенной жесткости ЛЖ (определяемой по разнице продолжительности обратного предсердного кровотока (ОПК) в легочных венах и продолжительности трансмитральной A волны (ОПК – A)  $< 25$  мс).

Причинами ДСН были ИБС, артериальная гипертензия, возраст, частота которых в группах достоверно не отличалась (табл. 1).

Больные, находящиеся на базовом лечении ингибиторами АПФ и диуретиками, были рандомизированы в группы приема ИБ ( $n = 119$ ) или ВП ( $n = 119$ ). Дозы препаратов подбирали путем титрования (ИБ — до

Таблица 1. Причины ДСН в группах больных

| Причины ДСН                 | ИБ | ВП |
|-----------------------------|----|----|
| Артериальная гипертензия, n | 40 | 37 |
| ИБС, n                      | 62 | 65 |
| Возраст ( $>70$ лет), n     | 33 | 35 |

Таблица 2. Характеристика больных

| Признак               | ИБ ( $n = 119$ ) | ВП ( $n = 115$ ) |
|-----------------------|------------------|------------------|
| ЧСС, уд/мин           | $84 \pm 7$       | $87 \pm 6$       |
| NYHA I/II/III/IV, n   | 0/33/47/39       | 0/35/46/34       |
| Длительность ДСН, лет | $2,3 \pm 0,6$    | $2,5 \pm 0,8$    |

Таблица 3. Исходные параметры кардиогемодинамики и уровни NT-pro-BNP у пациентов обеих групп

| Параметр          | ИБ ( $n = 119$ ) | ВП ( $n = 115$ ) |
|-------------------|------------------|------------------|
| E/Em              | $12,1 \pm 1,2$   | $13,2 \pm 1,8$   |
| ФУСС, %           | $14 \pm 3$       | $15 \pm 2$       |
| ВСЕ, мс           | $295 \pm 18$     | $293 \pm 20$     |
| ВИР, мс           | $97 \pm 6$       | $98 \pm 8$       |
| E/A               | $0,34 \pm 0,12$  | $0,36 \pm 0,15$  |
| ОИВ, мин          | $37 \pm 6$       | $39 \pm 8$       |
| NT-pro-BNP, пг/мл | $204 \pm 34$     | $207 \pm 36$     |

7,5 мг/сут при двукратном приеме; ВП — до 240 мг/сут). В процессе титрации 4 больных в группе ВП были исключены из исследования вследствие непереносимости целевой дозы.

Исходная ЧСС и анамнестическая длительность ДСН в обеих группах достоверно не отличались (табл. 2).

Динамическая эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась в начале исследования, на 30, 90, 180 дни и через 1 год наблюдения. Измеряли отношение трансмитральной волны E к миокардиальной волне, измеренной в латеральной части митрального кольца (E/Em), как индикатор уровня КДДЛЖ. Фракция укорочения среднего слоя стенки ЛЖ (ФУСС) измерялась по формуле:

$$\text{ФУСС} = [(\text{Дд} + 1/2\text{Тд}) - \text{Дс} + 1/2\text{Тс}] / (\text{Дд} + 1/2\text{Тд}),$$

где Дд — конечно-диастолический диаметр ЛЖ, Тд — толщина стенки ЛЖ в конце диастолы, Дс — диаметр ЛЖ в конце систолы, Тс — толщина стенки ЛЖ в конце систолы. Показатели ВСЕ, E/A, E/Em, ОПК-А измерялись как средние величины 3-х последовательных сердечных циклов.

Общее ишемическое время (ОИВ) определялось по суточному мониторингированию ЭКГ в минутах как сумма продолжительностей депрессий ST сегмента  $> 1$  мм длительностью  $> 1$  мин.

Уровни NT-pro-BNP в плазме были количественно измерены на аппарате Rosche diagnostics. Значения

Таблица 4. Динамика изучаемых параметров через 1 год наблюдения

| Параметр            | ИБ (n = 119) |              | ВП (n = 115) |              |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                     | Исходно      | Через 1 год  | Исходно      | Через 1 год  |
| ВСЕ, мс             | 295 ± 18     | 262 ± 11**   | 293 ± 20     | 282 ± 15*    |
| ВИР, мс             | 97 ± 6       | 75 ± 5**     | 98 ± 8       | 84 ± 7*      |
| Е/А                 | 0,34 ± 0,12  | 1,0 ± 0,2**  | 0,36 ± 0,15  | 0,55 ± 0,13* |
| ФУСС, %             | 14 ± 3       | 20 ± 4**     | 15 ± 2       | 18 ± 2*      |
| Е/Em                | 12,1 ± 1,2   | 8,2 ± 1,6*   | 13,2 ± 1,8   | 10,1 ± 1,7*  |
| ОИВ, мин            | 39 ± 6       | 27 ± 4**     | 41 ± 8       | 37 ± 5*      |
| NT-pro-BNP, пг/мл   | 204 ± 34     | 180 ± 25**   | 207 ± 36     | 189 ± 27*    |
| ЧСС, уд/мин         | 84 ± 7       | 67 ± 8**     | 87 ± 6       | 69 ± 9**     |
| НУНА I/II/III/IV, n | 0/33/47/39   | 22/49/26/22  | 0/35/46/34   | 11/45/33/26  |
| НУНА сред.          | 3,06 ± 0,12  | 2,43 ± 0,07* | 2,92 ± 0,09  | 2,36 ± 0,05* |

\*p &lt; 0.05; \*\*p &lt; 0.01 (по сравнению с исходными показателями)

Таблица 5. Межгрупповое сравнение параметров через 1 год наблюдения

| Параметр          | ИБ (n = 119) | ВП (n = 115) |
|-------------------|--------------|--------------|
| ВСЕ, мс           | 273 ± 11     | 293 ± 15     |
| ВИР, мс           | 75 ± 5       | 84 ± 7       |
| Е/А               | 1.0 ± 0,2    | 0.55 ± 0.13  |
| ФУСС, %           | 20 ± 4       | 18 ± 2*      |
| Е/Em              | 8.2 ± 1.6    | 10.1 ± 1.7*  |
| ОИВ, мин          | 27 ± 4       | 37 ± 5*      |
| NT-pro-BNP, пг/мл | 180 ± 25     | 189 ± 27*    |
| ЧСС, уд/мин       | 67 ± 8       | 69 ± 9       |
| НУНАсред          | 2.43 ± 0.07  | 2.36 ± 0.05  |
| Госпитализации, n | 11           | 19*          |

\*p &lt; 0.05

сравнивали с контрольными уровнями соответственно возрасту и полу [10]. Кровь брали в положении больного лежа после 10 минутного покоя.

Статистические сравнения между группами проведены с использованием программы MS Excel 2007. Значения параметров представлены как  $M \pm m$ . Все тесты были парными, и значение  $p < 0.05$  было принято статистически достоверным.

## Результаты

Исходные значения параметров в группах достоверно не отличались (табл. 3). На 30-й день наблюдения достоверные изменения не наблюдались.

На 90-й день наблюдалось улучшение диастолического расслабления ЛЖ (увеличение Е/А), а также уменьшение эпизодов ST депрессий и ВСЕ (рис. 1). Значения остальных параметров в изучаемых группах достоверно не отличались.

На 180-й день, помимо сохранения разницы в параметрах, представленных на рис. 1, в группе ИБ наблюдались улучшение сократимости ЛЖ, проявляемое увеличением ФУСС, а также снижение уровней

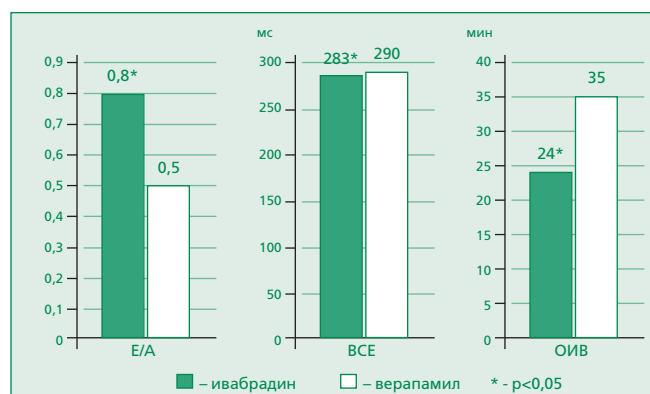


Рисунок 1. Параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп (90-й день наблюдения)

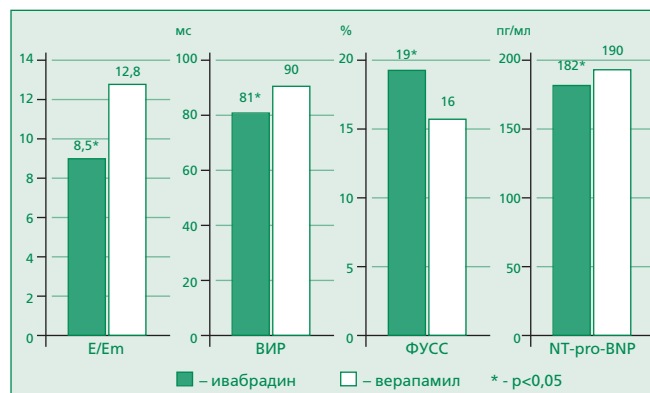


Рисунок 2. Параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп (180-й день наблюдения)

NT-pro-BNP и КДДЛЖ, проявляемое уменьшением Е/Em (рис. 2).

Через 1 год наблюдения достоверная разница по изучаемым показателям диастолической функции ЛЖ сохранялась, однако нарастала разница в параметрах диастолического расслабления (ВСЕ, ВИР Е/А) в пользу ИБ

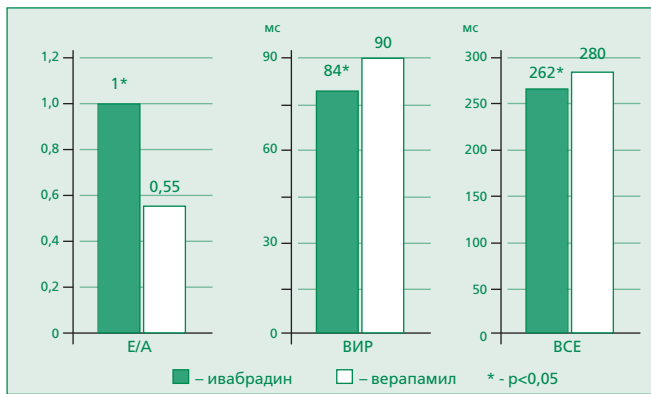


Рисунок 3. Параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп (через 1 год наблюдения)

(рис. 3).

Оба препарата оказали благоприятное воздействие на исследуемые параметры по сравнению с исходными показателями (табл. 4), при этом наблюдались определенные преимущества ИБ (табл. 5),

Таким образом, на фоне приема ИБ, и ВП в течение года отмечены улучшение параметров диастолической функции ЛЖ, уменьшение ЧСС и уровней NT-pro-BNP у пациентов с ДСН, развившейся вследствие нарушенной релаксации ЛЖ. Помимо этого, оба препарата одинаково улучшают функциональный класс сердечной недостаточности. Однако ИБ по сравнению с ВП оказался более эффективным по влиянию на вышеуказанные параметры.

## Обсуждение

Несмотря на отсутствие достаточного уровня доказательности в лечении ДСН, для улучшения функции ЛЖ и оптимизации гемодинамики рекомендован контроль артериального давления и ЧСС, уменьшение центрального объема крови и ишемии у пациентов с ДСН.

В данном исследовании сравнивалось влияние ИБ и ВП на показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с ДСН, возникшей вследствие нарушения расслабления ЛЖ. Как известно, оба препарата контролируют ЧСС и имеют антиишемическое действие [11,12]. Благоприятное действие обоих препаратов, по-видимому, связано с урежением ЧСС. В результате этого увеличивается диастолическое наполнение ЛЖ, что приводит к улучшению коронарного кровоснабжения, снижению потребности в кислороде. Помимо этого, удлинение периода расслабления ЛЖ приводит к повышению ударного объема.

Исследования, посвященные  $\beta$ -блокаторам и антагонистам кальция, продемонстрировали улучшение самочувствия больных ДСН [13,14], однако  $\beta$ -блокаторы ухудшали релаксацию ЛЖ [15], в отличие от антагонистов кальция [16]. По данным же Nishimura et al., антагонисты кальция снижают релаксацию ЛЖ [17]. Отдаленные эффекты антагонистов кальция при ДСН неизвестны. Кроме того, все антагонисты кальция, кроме амлодипина, повышают смертность при систолической СН [18].

Исследования, посвященные блокаторам ангиотензиновых рецепторов [19,20], выявили повышение толерантности к физическим нагрузкам при ДСН, однако ни в одном из них не наблюдалось улучшения релаксации или снижения жесткости ЛЖ.

В нашем исследовании ВП улучшал релаксацию ЛЖ по сравнению с исходными данными, однако положительные эффекты ИБ были более ярко выражены. Последнее, по-видимому, связано с эффективным урежением ЧСС и антиишемическим эффектом, с одной стороны, и отсутствием его отрицательного влияния на релаксацию ЛЖ и на инотропизм миокарда — с другой [21].

Динамика средних значений ВП и E/A свидетельствует о нормализации данных показателей, а не о псевдонормальном кровотоке. На это указывает улучшение функционального класса сердечной недостаточности в большей степени в группе ИБ.

Более выраженное снижение уровней NT-pro-BNP в группе ИБ указывает на большую эффективность ИБ по сравнению с ВП в уменьшении желудочковой дисфункции. Снижение уровней NT-pro-BNP, возможно, имеет и прогностическое значение, так как сверхпродукция этого гормона является четким индикатором смертности [22,23].

## Заключение

Проведенное исследование наглядно показало потенциальные возможности ивабрадина и верапамила в лечении пациентов с нарушением диастолической функции ЛЖ. Более выраженный эффект ивабрадина по сравнению с верапамилем, продемонстрированный в данной работе, необходимо подтвердить в других работах на большем количестве пациентов. В любом случае, позитивное влияние ивабрадина на течение диастолической СН должно найти отражение в рекомендациях по ведению таких пациентов.

## Литература

- Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(22):1557-64.
- Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.F. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1948-55.
- Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98(21):2282-9.
- Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20(6):447-55.
- Dauterman K.W., Massie B.M., Gheorghiade M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135 (6 Pt 2 Su):S310-9.
- Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.C. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(1):318-25.
- Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement. *Eur Heart J* 2007;28(20):2421-3.
- Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105(11):1387-93.
- Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350(19):1953-9.
- Jensen K.T., Carstens J., Ivarsen P., Pedersen E.B. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(6):529-40.
- Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26(23):2529-36.
- De Rosa M.L., Giordano A., Melfi M. et al. Antianginal efficacy over 24 hours and exercise hemodynamic effects of once daily sustained-release 300 mg diltiazem and 240 mg verapamil in stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 1998;63(1):27-35.
- Gutierrez C., Blanchard D.G. Diastolic heart failure: challenges for diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2004;69:2609-16.
- Satpathy C., Mishra T.K., Satpathy R., et al. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician* 2006;73:841-6.
- Colin P., Ghaleh B., Hittinger L. et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(2):H672-9.
- Hess O.M., Murakami T., Krayenbuehl H.P. Does verapamil improve left ventricular function in patients with myocardial hypertrophy? *Circulation* 1986;74(3):530-43.
- Nishimura R.A., Schwartz R.S., Holmes D.R. Jr, Tajik A.J. Failure of calcium channel blockers to improve ventricular relaxation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(1):182-8.
- Aronow W.S. Drug treatment of systolic and of diastolic heart failure in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(12):1597-605.
- Mitsunami K., Inoue S., Maeda K. et al. Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12(5):469-74.
- Warner J.G. Jr, Metzger D.C., Kitzman D.W. et al. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1567-72.
- Simon L., Ghaleh B., Puybasset L. et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275(2):659-66.
- Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M. et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):2010-7.
- de Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1014-21.

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

А.В. Концевая\*, А.М. Калинина, Ю.М. Поздняков, С.В. Белоносова, М.Б. Худяков

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

## Клиническая и экономическая целесообразность оценки сердечно-сосудистого риска на рабочем месте

А.В. Концевая\*, А.М. Калинина, Ю.М. Поздняков, С.В. Белоносова, М.Б. Худяков

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

**Цель.** Изучить клиническую и экономическую целесообразность оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на рабочем месте на примере организованного коллектива сотрудников технического научно-исследовательского института (НИИ).

**Материалы и методы.** На базе технического НИИ проведен комплексный профилактический скрининг с оценкой распространенности артериальной гипертензии (АГ), определением уровня сердечно-сосудистого риска и потребности в коррекции факторов риска. Второй этап исследования заключался в оценке экономической целесообразности профилактического скрининга с оценкой общих затрат, затрат на одного обследованного и затрат на выявление 1 работника НИИ, которому требуются профилактические вмешательства (с АГ, высоким риском или желающего снизить имеющийся фактор риска).

**Результаты.** Профилактический скрининг в организованном коллективе позволяет выявить ранее не диагностированную АГ (у 12,2% обследованных), высокий риск и очень высокий риск ССЗ (у 58,6%), готовность к коррекции того или иного фактора риска (13,0-59,0%). Общая сумма затрат на проведение профилактического скрининга 468 человек составила 174413 рублей за 3,5 месяца, а затраты на одного обследованного работника НИИ - 561,7 рублей. Затраты на выявление одного работника, нуждающегося в профилактических мероприятиях, варьировали от 635,6 до 3077,4 рублей.

**Заключение.** Проведенное исследование позволяет сделать вывод об экономической целесообразности сплошного скрининга АГ, риска ССЗ и готовности к коррекции факторов риска на рабочем месте.

**Ключевые слова:** профилактический скрининг, экономическая целесообразность, сердечно-сосудистый риск.

РФК 2009;3:36-41

## Clinical and economical rationales of cardiovascular risk evaluation at workplace

A.V. Kontsevaya\*, A.M. Kalinina, Yu.M. Pozdnyakov, S.V. Belonosova, M.B. Khudyakov

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

**Aim.** To study clinical and economical rationales for cardiovascular risk evaluation at workplace (on example of the personnel of engineering research institute).

**Material and methods.** Complex preventive screening with evaluation of arterial hypertension (HT) prevalence, cardiovascular risk level and requirement for risk factors correction is performed. Economical rationales for preventive screening (with estimation of the total costs, costs for one studied person and costs for revealing of one person needed in preventive actions) are also estimated.

**Results.** Preventive screening in the organized collective found new HT cases (12,2%), high and very high cardiovascular risk (58,6%). The desire for risk factors correction is found in 13,0-59,0% of workers. The total costs for preventive screening of 468 persons were 174413 rubles in 3,5 months. Costs for examination of one worker were 561,7 rubles. Costs for detecting of one worker requiring preventive actions were from 635,6 to 3077,4 rubles

**Conclusion.** There are rationales for preventive screening of cardiovascular risk and desire to correct it at the workplace.

**Key words:** preventive screening, economical rationales, cardiovascular risk.

**Rational Pharmacother. Card.** 2009;3:36-41

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

К настоящему времени накоплен большой опыт в области оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-5]. Однако так и не сделано окончательное заключение о клинической целесообразности (в отношении улучшения прогноза) и экономического эффекта (в отношении экономии средств работодателя) этой профилактической технологии.

Для доказательства целесообразности массового профилактического скрининга с целью оценки риска ССЗ необходимы крупные рандомизированные исследования с оценкой конечных точек и длительным периодом наблюдения. В отношении раннего выявления лиц с высоким риском ССЗ таких исследований на сегодняшний день проведено не было [6]. Подобные исследования выполнены только в отношении массового скрининга рака молочной железы, однако в них получены неоднозначные результаты [7, 8].

Анализ массового профилактического скрининга на

рабочем месте с целью оценки риска ССЗ необходим для того, чтобы ответить на ряд вопросов.

Во-первых, может ли массовый скрининг организованных коллективов с целью оценки риска ССЗ повлиять на качество и продолжительность жизни пациента? В настоящее время очень мало исследований, в которых изучаются клиническая и экономическая целесообразность только скрининга. Как правило, за скринингом следует какое-либо профилактическое вмешательство и оценивается суммарный эффект, например, в крупных отечественных исследованиях 80-х годов прошлого века [4, 5]. Зарубежные исследования, в которых оценивали целесообразность скрининга без последующего вмешательства, как правило, были небольшой продолжительности и оцениваемые в них эффекты включали динамику факторов риска и общего сердечно-сосудистого риска [1-3].

Как массовый скрининг организованных коллективов

с целью оценки риска развития ССЗ повлияет на первичное звено здравоохранения? Не приведет ли массовое выявление ранее диагностированных заболеваний к значительному повышению нагрузки на первичное звено здравоохранения, куда будут направлены сотрудники организованных коллективов с впервые выявленными ССЗ и высоким риском? Исследований, посвященных этому вопросу, в литературе обнаружить не удалось.

И, наконец, самый главный вопрос: почему работодателю целесообразно проводить скрининг организованных коллективов с целью оценки риска развития ССЗ? Ведь последнее, как правило, сопряжено с дополнительными затратами и пусть кратковременным, но отрывом работника от выполняемой работы. Для работодателя важны основные преимущества. Во-первых, скрининг может быть экономически целесообразен для работодателя в какой-либо среднесрочной перспективе. Во-вторых, профилактический скрининг можно позиционировать как компонент социальной политики руководства предприятия, не сопряженный со значительными затратами. Что касается экономической целесообразности скрининга организованных коллективов с целью оценки риска развития ССЗ, то в этом направлении проведены исследования, в основном, с использованием методов моделирования и прогнозированием на период от 10 лет и более. При этом на основании выявленных факторов риска и уровня риска прогнозировалось вероятное снижение исходов [9]. Однако в таких моделях обычно много допущений. В частности, выявление высокого риска ССЗ не гарантирует его коррекцию, так как значительный период ожидания эффекта вряд ли серьезно заинтересует конкретного работодателя.

В ряде исследований, в которых за профилактическим скринингом ССЗ следовало какое-либо профилактическое вмешательство, получено снижение временной нетрудоспособности, что, безусловно, сопряжено с экономией средств работодателя [10–12].

Распространенным подходом к оценке экономической целесообразности такого скрининга является определение либо затрат на скрининг в целом и на скрининг одного участника [13], либо затрат на 1 выявленный случай (фактора риска, высокого риска, ранее не диагностированного заболевания и т.д.) [14, 15]. На основании проведенных расчетов делается условная оценка приемлемости этих затрат.

В отечественной литературе мы не обнаружили исследований по оценке экономической целесообразности профилактического скрининга риска развития ССЗ на рабочем месте.

Цель работы — изучить клиническую и экономическую целесообразность оценки риска развития ССЗ на рабочем месте на примере организованного коллек-

тива сотрудников технического научно-исследовательского института (НИИ).

## Материал и методы

Исследование проведено в период с ноября 2006 г. по февраль 2007 г. на базе технического НИИ «Агат» (г. Жуковский) при сотрудничестве ФГУ ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий, МУ «Центральная городская больница» г. Жуковский Московской области (административно-кадровое обеспечение).

Исследование было проведено в период с ноября 2006 г. по февраль 2007 г. и включало комплексное профилактическое обследование по специальной программе (выявление ССЗ, факторов риска, оценка риска развития ССЗ), оценку потребности в профилактических вмешательствах и анализ экономической целесообразности профилактического скрининга.

Обследование с помощью автоматизированной компьютерной программы «Выявление заболеваний и оценка риска» (ВЗОР), включающей стандартизованные опросники, направленные как на выявление клинических симптомов ишемической болезни сердца (ИБС) (опросник ВОЗ), так и на выявление и оценку поведенческих факторов риска. Кроме того, обследование по программе ВЗОР включает объективное обследование с проведением антропометрии, двукратным измерением артериального давления (АД) и определением уровня холестерина и глюкозы крови. На основании полученных данных программа ВЗОР по специальному алгоритму определяет уровень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Этот алгоритм был разработан в ФГУ ГНИЦ ПМ, он позволяет проводить оценку уровня сердечно-сосудистого риска при сплошных обследованиях, так как не содержит ограничений по уровню АД или по возрасту.

Уровни холестерина и глюкозы определяли с помощью рефлексиметра портативного фотометра «Аккутренд» и тест-полосок «Аккутренд-холестерин» и «Аккутренд-глюкоза» (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Артериальную гипертензию (АГ) определяли как повышение систолического АД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт.ст. или нормальное АД на фоне приема антигипертензивных препаратов (АГП) [16]. Избыточная масса тела (МТ) — индекс массы тела (ИМТ)  $25\text{--}29,9$  кг/м<sup>2</sup>; ожирение — ИМТ  $\geq 30$  и более кг/м<sup>2</sup>. Низкая физическая активность (НФА) — сидячая работа (5 и более часов в течение рабочего дня) и неактивный досуг; курение — выкуривание 1 сигареты в день и более.

Риск ССЗ оценивали на основании следующих критериев:

- Очень высокий риск — высокая вероятность стенокардии напряжения, САД  $\geq 180$ , ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст.
- Высокий риск — подозрение на стенокардию на-

пряжения, САД — 160-179, ДАД — 100-109 мм рт.ст.

• Средний риск — наличие факторов риска (курение, НФА, избыточная масса тела или ожирение, гиперхолестеринемия и др.).

Социологический опрос по анкете, разработанной ФГУ ГНИЦ ПМ. Анкета содержала блоки вопросов по самооценке имеющихся у пациентов факторов риска, готовности к их коррекции [17, 18]. Опрос проводили с помощью специальной компьютерной формы ввода.

Анализ экономической целесообразности профилактического скрининга включал:

- оценку общих затрат на проведение профилактического скрининга, в том числе затрат на работу персонала (врача, медсестры, специалиста по статистической обработке), затрат на расходные материалы и оборудование;
- определение затрат на скрининговое обследование одного работника;
- определение затрат на выявление 1 случая высокого риска ССЗ, затрат на выявление 1 случая ранее не диагностированной АГ, затрат на выявление 1 работника, готового к модификации факторов риска.

Затраты на расходные материалы учитывали исходя из потребностей 1 обследованного в ценах 2007г. Затраты на оборудование рассчитывали с учетом того, что необходимое оборудование полностью приобреталось для данного исследования с последующим распределением затрат на каждого участника. В данном исследовании профилактический скрининг выполнял персонал медсанчасти (врач и фельдшер), поэтому в затратах на работу персонала учитывали стоимость 1 часа работы исходя из средней зарплаты в 2007г. Однако если у предприятия нет собственного медицинского персонала, то эта статья расходов может существенно увеличиться, так как тарифы сторонних медицинских организаций на проведение осмотров су-

щественно выше. Также в статье «оплата работы персонала» учитывали рабочие часы специалиста по обработке статистических данных.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc, USA). Определяли долю лиц с различными показателями среди всех обследованных, рассчитывали затраты на скрининг в соответствии с текущими ценами.

## Результаты

На период проведения исследования численность сотрудников НИИ составила 558 человек. Для участия в исследовании было отобрано 523 сотрудника, так как 35 человек соответствовали критерию исключения, т.е. отсутствовали на рабочем месте в течение 2 месяцев и более. Из 523 сотрудников в исследовании приняли участие 468 человек (отклик 89,5%).

Среди обследованных мужчин было 247 (52,8%), женщин — 221 (47,2%). Большинство обследованных (63,7%) были трудоспособного возраста. Средний возраст обследованных сотрудников НИИ составил  $51,2 \pm 12,9$  лет.

В табл. 1 представлены данные о распространенности АГ, приеме АГП и частоте эффективного лечения АГ по данным профилактического скрининга.

Распространенность АГ среди обследованных превышала 50%, среди мужчин частота АГ оказалась достоверно выше по сравнению с женщинами (65,6% и 56,6%,  $p < 0,05$ ). Среди лиц с повышением АД частота ранее диагностированной АГ у женщин была достоверно выше по сравнению с мужчинами (86,4% и 75,3%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Женщины с повышением АД почти в 2 раза чаще принимали АГП по сравнению с мужчинами (62,4% и 37%,  $p < 0,05$ ), что сопровождалось достоверными различиями частоты эф-

Таблица 1. Характеристика обследованной группы пациентов

| Показатель                           | Все пациенты (n=468) | Мужчины (n=247) | Женщины (n=221) |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Пациенты с АГ, n (%)                 | 287 (61,3)           | 162 (65,6)      | 125 (56,6)*     |
| Осведомлены об АГ, n (%)             | 230 (80,1)           | 122 (75,3)      | 108 (86,4)*     |
| Ранее не диагностированная АГ, n (%) | 57 (19,9)            | 40 (24,7)       | 17 (13,6)       |
| Принимают АГП, n (%)                 | 138 (48,1)           | 60 (37,0)       | 78 (62,4)*      |
| Эффективное лечение АГ, n (%)        | 36 (12,5)            | 14 (8,6)        | 22 (17,6)*      |

\*-  $p < 0,05$  (по сравнению с мужчинами).

Таблица 2. Уровень сердечно-сосудистого риска в обследованном организованном коллективе

| Уровень риска             | Все пациенты (n=468) | Мужчины (n=247) | Женщины (n=221) |
|---------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Низкий риск, n (%)        | 7 (1,4)              | 5 (2,0)         | 2 (0,9)         |
| Средний риск, n (%)       | 187 (40,0)           | 92 (37,2)       | 95 (43,0)       |
| Высокий риск, n (%)       | 211 (45,1)           | 119 (48,2)      | 92 (41,6)       |
| Очень высокий риск, n (%) | 63 (13,5)            | 31 (12,6)       | 32 (14,5)       |

Таблица 3. Анализ затрат на профилактический скрининг

| Статья затрат                   | Всего   | На одного обследованного |
|---------------------------------|---------|--------------------------|
| Расходные материалы, рублей     | 27 144  | 58                       |
| Оборудование, рублей            | 72 634  | 155,1                    |
| Оплата работы персонала, рублей | 31 866  | 244,9                    |
| Итого, рублей                   | 175 413 | 561,7                    |

фективного контроля АГ (17,6% и 8,6%,  $p < 0,05$ ). Такие гендерные различия по приверженности лечению и его эффективности характерны для Российской популяции в целом [19]. Профилактический скрининг позволил выявить 57 случаев ранее не диагностированной АГ (12,2% от всех обследованных). Можно предположить, что раннее начало лечения хотя бы части этих сотрудников приведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В табл. 2 представлен уровень сердечно-сосудистого риска в обследованном коллективе. Доля лиц с высоким риском ССЗ составила 45,1% от общего числа обследованных, с очень высоким риском — 13,5%. Обращает на себя внимание высокий риск ССЗ у лиц трудоспособного возраста при отсутствии существенных различий по полу. Доля женщин с высоким риском была лишь немногим меньше по сравнению с мужчинами (41,6% и 48,2%), а с очень высоким риском даже выше, чем у мужчин (14,5% и 12,6%). Так же, как и в случае с АГ, часть обследованных с высоким риском ССЗ может снизить его (за счет контроля АД и других модифицируемых факторов риска), что позволит улучшить прогноз.

На рис. представлена потребность в коррекции факторов риска. Среди обследованных лиц 61 человек (13%) хотел бы бросить курить, 276 (59%) — увеличить физические нагрузки, 267 (57,1%) — снизить массу тела, а 241 (51,5%) — научиться корригировать стресс. Осведомленность о высоком риске ССЗ может еще больше укрепить эту готовность. Таким образом, можно сделать заключение о том, что профилактиче-

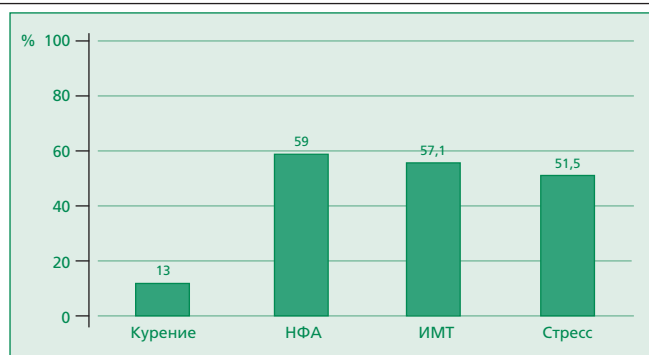


Рисунок. Потребность в коррекции факторов риска в коллективе сотрудников НИИ (по данным сплошного социологического опроса)

ский скрининг не только позволил оценить ситуацию в отношении АГ и риска ССЗ, но и выявил существующую неудовлетворенную потребность в профилактической помощи.

В табл. 3 представлен анализ затрат на профилактический скрининг. Общая сумма затрат на проведение профилактического скрининга 468 человек составила 174 413 рублей за 3,5 месяца, а затраты на одного обследованного работника НИИ 561,7 рублей.

В табл. 4 представлены затраты на выявление работников с высоким риском, с ранее не диагностированной АГ и желающих снизить риск.

Таким образом, затраты на выявление 1 человека с ранее не диагностированной АГ составили 3077,4 рублей, на выявление 1 случая высокого риска — 831,3 рублей. Затраты на выявление 1 человека, готового к коррекции массы тела, — 635,6 рублей, а готового к повышению уровня физической активности — 657 рублей.

## Обсуждение

Проведенное исследование позволило оценить затраты на профилактический скрининг организованного коллектива с оценкой риска ССЗ и определением потребности в профилактических вмешательствах в современных условиях. Сопоставление затрат и полу-

Таблица 4. Затраты на выявление 1 работника с ранее не диагностированной АГ, высоким сердечно-сосудистым риском, желающего модифицировать факторы риска

| Показатель                                                                                      | Расчет                                                                                            | Затраты           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Затраты на выявление 1 работника с ранее не диагностированной АГ                                | Общие затраты на скрининг/количество работников с впервые выявленной АГ                           | 175 413/57=3077,4 |
| Затраты на выявление 1 работника с высоким риском ССЗ                                           | Общие затраты на скрининг/количество работников с высоким риском                                  | 175 413/211=831,3 |
| Затраты на выявление 1 работника, имеющего потребность в снижении массы тела                    | Общие затраты на скрининг/количество работников, готовых к снижению массы тела                    | 175 413/276=635,6 |
| Затраты на выявление 1 работника, имеющего потребность в повышении уровня физической активности | Общие затраты на скрининг/количество работников, готовых к повышению уровня физической активности | 175 413/267=657   |

ченных данных позволило сделать заключение об экономической целесообразности подобных мероприятий в условиях коллектива сотрудников НИИ. Это заключение носит условный характер в связи с отсутствием аналогичных исследований и каких-либо общепринятых нормативов затрат.

Нужен ли профилактический скрининг организованных коллективов? Мнения исследователей противоречивые. В исследованиях доказано, что сам по себе профилактический скрининг с выявлением каких-либо отклонений, например высоких уровней холестерина, является стимулом для изменения поведенческих привычек [1]. Скрининг организованных коллективов с оценкой уровня холестерина приводил к оптимизации питания [20, 21]. В некоторых исследованиях выявлена прямая корреляционная связь между выявленным уровнем холестерина и степенью изменения диеты [2, 20]. Также профилактический скрининг уровней холестерина сопровождался увеличением уровня физической нагрузки [22]. Не все исследователи согласны с тем, что профилактический скрининг на рабочем месте — это целесообразное мероприятие. Противники скрининга на рабочем месте ссылаются на исследования, в которых профилактический скрининг и последовавшие за ним профилактические мероприятия не оказали никакого эффекта на факторы риска [23, 24]. Они также утверждают, что осведомленность о факторах риска может провоцировать тревогу [25], тем самым принося больше вреда, чем пользы.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что апробированная модель профилактического скрининга организованных коллективов позволяет получить комплекс данных, полезных как для самого работника, так и для работодателя. Для работника раннее выявление АГ или высокого риска ССЗ может стать стимулом для модификации образа жизни и инициировать контроль АД, в том числе медикаментозный. Естественно, мы не ожидаем, что все работники с выявленной АГ или высоким риском ССЗ предпримут необходимые профилактические меры, однако если под влиянием скрининга хотя бы часть обследованных снизит риск ССЗ, то цель вмешательства можно считать достигнутой.

Другой проблемой является финансовая составляющая скрининга, при анализе которой возникает 2 вопроса. Кто должен оплачивать эти расходы? Много это или мало — 561,7 рублей на скрининг 1 человека? Что касается первого вопроса, то здесь необходимо учесть несколько аспектов. Во-первых, некоторые

организованные коллективы должны проходить ежегодные медицинские осмотры, поэтому встраивание алгоритма оценки риска ССЗ не приведет к существенному увеличению затрат. Во-вторых, даже если коллективы подпадают под положение о диспансеризации работающего населения, программа диспансеризации может не включать оценку суммарного риска ССЗ. Для организованных коллективов, не попадающих под две выше описанные категории, единственный вариант финансирования профилактического скрининга — это оплата работодателем. На наш взгляд, для подавляющего большинства предприятий затратить около 200 000 руб. на обследование примерно 500 человек 1 раз в 3-5 лет — это целесообразное вложение средств. Последнее может улучшить контроль ряда ССЗ и снизить риск развития их осложнений (особенно, если будет принято решение о внедрении профилактических мероприятий в ответ на существующую неудовлетворенную потребность). Помимо этого, данные мероприятия будут способствовать улучшению имиджа компании, заботящейся о здоровье своих работников, и привлечению новых сотрудников даже при отсутствии преимуществ в заработной плате.

Оценка роли затрат может быть только субъективной, так как никаких нормативов для сравнения не существует. Нам кажется, что такие затраты вполне оправданны. Даже если в небольшой части выявленных случаев произойдут положительные изменения (лица с ранее не диагностированной АГ начнут лечение и достигнут контроля АД, лица с высоким риском ССЗ предпримут усилия для его снижения), то затраты могут быть вполне оправданны, а профилактический скрининг экономически целесообразен.

## Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать вывод об экономической целесообразности сплошного скрининга АГ, риска ССЗ и готовности к коррекции факторов риска на рабочем месте. Проведенный скрининг позволил выявить не диагностированную ранее АГ у каждого 10-го обследованного, высокий риск ССЗ у каждого второго, готовность к коррекции того или иного фактора риска более чем у половины обследованных. Соотношение объема получаемой информации, важной как для самих обследованных, так и для принятия управленческих решений о внедрении профилактических мер, и затрат на проведение скрининга позволяет сделать заключение об экономической целесообразности подобных мероприятий, проводимых в организованных коллективах.

## Литература

1. Bankhead C.R., Brett J., Bukach C. et al. The impact of screening on future health-promoting behaviours and health beliefs: systemic review. *Health Technol Assess* 2003;7(42):1-92.
2. Aubin M., Godin G., Vezina L., Maziade J., Desharnais R. Hypercholesterolemia screening. Does knowledge of blood cholesterol level affect dietary fat intake? *Can Fam Physician* 1998;44:1289-97.
3. Kolbe-Alexander T.L., Buckmaster C., Nossel C. et al. Chronic disease risk factors, healthy days and medical claims in South African employees presenting for health risk screening. *BMC Public Health* 2008;8:228.
4. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи. *РМЖ* 1997;5(9):571-6.
5. Елисеева Н.А. Результаты первичной и вторичной профилактики артериальной гипертонии у женщин на одном из промышленных предприятий г. Москвы. *Кардиология* 1982;22(3):69-73.
6. Mark D.B., Shaw L.J., Lauer M.S., et al. Task 34th Bethesda Conference: Task force #5--Is atherosclerosis imaging cost effective? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):1906-17.
7. Nyström L., Andersson I., Bjurström N. et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359(9310):909-19.
8. Miettinen O.S., Henschke C.I., Pasmantier M.W. et al. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet* 2002;359(9304):404-5.
9. Field K., Thorogood M., Silagy C. et al. Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective? *BMJ* 1995;310(6987):1109-12.
10. Nielsen M., Kristensen T., Smith-Hansen L. The Intervention Project on Absence and Well-being (IPAW): Design and results from the baseline of a 5-year study. *Work & Stress* 2002;16(3):191-206.
11. Michie S., Wren B., Williams S. Reducing absenteeism in hospital cleaning staff: pilot of a theory based intervention. *Occup Environ Med* 2004;61(4):345-9.
12. Munz D., Kohler J., Greenberg C. Effectiveness of a comprehensive workplace management program: combining organizational and individual interventions. *Int J Stress Manag* 2001;8(1):49-62.
13. Langham S., Thorogood M., Normand C. et al. Costs and cost effectiveness of health checks conducted by nurses in primary care: the Oxcheck study. *BMJ* 1996;312(7041):1265-8.
14. Cairns J., Shackley P. Sometimes sensitive, seldom specific: a review of the economics of screening. *Health Economics* 1993;2(1):43-53.
15. Swancutt D., Hobbs R., Fitzmaurice D. et al. A randomised controlled trial and cost effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in the over 65s: (SAFE) [ISRCTN19633732]. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;4:12.
16. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):3-32.
17. Калинина А.М., Концевая А.В., Омеляненко М.Г. и др. Оценка потребности в профилактической медицинской помощи в первичном звене здравоохранения г. Иваново. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2007;(4):39-44.
18. Калинина А.М., Концевая А.В., Омеляненко М.Г. Оценка моделей профилактического поведения пациентов первичного звена здравоохранения в отношении факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2008;(4):17-22.
19. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, приём гипотензивных препаратов и эффективность лечения среди населения РФ. *Российский кардиологический журнал* 2006;(4):45-50.
20. Fitzgerald S.T., Gibbens S., Agnew J. Evaluation of referral completion after a workplace cholesterol screening program. *Am J Prev Med* 1991;7(6):335-40.
21. Chambers R. The effectiveness of lifestyle related health screening: a 2 year follow-up study of doctors and teachers. *Fam Pract* 1992;9(4):500-5.
22. Baer J.T. Improved plasma cholesterol levels in men after nutrition education program at the worksite. *J Am Diet Assoc* 1993;93(6):658-63.
23. Kristal A.R., Glanz K., Tilley B.C., Li S.H. Mediating factors in dietary change: understanding the impact of a worksite nutrition intervention. *Health Educ Behav* 2000;27(1):112-25.
24. Glasgow R.E., Terborg J.R., Hollis J.F. et al. Take Heart: results from the initial phase of work-site Wellness Program. *Am J Public Health* 1995;85(2):209-16.
25. Stoaite H.G. Can health screening damage your health? *J R Coll Gen Pract* 1989;39(322):193-5.

# АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭПРОСАРТАНА И ЭНАЛАПРИЛА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

О.Г. Зайлобидинов\*, Ю.Н. Зияев, Н.К. Камилова, А.С. Халилов, Б.Ф. Мухамедова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100000 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

**Активность процессов свободнорадикального окисления у больных с инфарктом миокарда без зубца Q при применении эпросартана и эналаприла в составе комплексной терапии**

О.Г. Зайлобидинов\*, Ю.Н. Зияев, Н.К. Камилова, А.С. Халилов, Б.Ф. Мухамедова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100000 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

**Цель.** Сравнить эффекты эпросартана и эналаприла на процессы свободнорадикального окисления при включении их в состав комплексной терапии пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q.

**Материал и методы.** В исследование включено 50 пациентов (возраст  $52,8 \pm 3,3$  лет), госпитализированных с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с последующей трансформацией в ИМ без зубца Q. Пациенты рандомизированы на 2 группы. Первая группа состояла из 24 пациентов (возраст  $51,1 \pm 2,4$  лет), которые получали стандартную терапию в сочетании с эналаприлом в дозе 10 мг в сут. Вторая группа состояла из 26 пациентов (возраст  $53,1 \pm 3,0$  лет), у которых стандартная терапия сочеталась с эпросартаном в дозе 600 мг в сут. Стандартная терапия включала антикоагулянты, антиагреганты, бета-блокаторы, нитраты, статины. Интенсивность свободнорадикального окисления оценивали по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Функциональную активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови оценивали по скорости реакции супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ).

**Результаты.** У пациентов с ИМ без зубца Q в сыворотке крови отмечается увеличение интенсивности свободнорадикального окисления: высокие уровни МДА и пероксинитрита (ONOO-). Также отмечена депрессия ферментов антиоксидантной системы (СОД и КТ). Эпросартан в большей степени, чем эналаприл снижает интенсивность перекисного окисления. Оба препарата сохраняют низкую активность СОД и КТ.

**Заключение.** Эпросартан существенно превосходит эналаприл по эффективности снижения процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови у больных ИМ без зубца Q в течение 10 сут после поступления в стационар.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, свободнорадикальное окисление, острый инфаркт миокарда.

**РФК 2009;3:42–45**

**Free-radical oxidation activity in patients with acute myocardial infarction without Q wave treated with eprosartan or enalapril additionally to the basic therapy**

O.G. Zaylobidinov\*, Yu.N. Ziyayev, N.K. Kamilova, A.S. Khalilov, B.F. Mukhamedova

Republic Research Center for Urgent Medical Care, ul. Farhadskeya 2, Chilanarsarskiy rayon, Tashkent 100000, Republic of Uzbekistan

**Aim.** To compare effects of eprosartan and enalapril on free-radical oxidation in patients with acute myocardial infarction (AMI) without Q wave.

**Material and methods.** 50 patients (aged  $52,8 \pm 3,3$  y.o.) with AMI without Q wave were involved into the study. Patients were randomized on 2 groups. The first group consisted of 24 patients ( $51,1 \pm 2,4$  y.o.) which received basic therapy and enalapril (10 mg daily). The second group consisted of 26 patients ( $53,1 \pm 3,0$  y.o.) which received basic therapy and eprosartan (600 mg daily). Basic therapy included anticoagulants, antiplatelets, beta-blockers, nitrates and statins. Intensity of free-radical oxidation was evaluated by change of serum malonic dialdehyde (MDD) concentration. Functional activity of serum enzymes of antioxidative system (AOS) was evaluated by rate of reaction of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CT).

**Results.** The intensity of free-radical oxidation increased in patients with AMI without Q: high level of MDD and peroxynitrite (ONOO-). Besides activity of AOS enzymes (SOD and CT) decreased. Eprosartan reduced intensity of peroxide oxidation more prominently in comparison with enalapril. Both drugs preserved low activity of SOD and CT.

**Conclusion.** Eprosartan was significantly more effective than enalapril in reduction of serum free-radical oxidation in patients with AMI without Q wave during 10 days after hospital admission.

**Key words:** ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, free-radical oxidation, acute myocardial infarction.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:42–45**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alimjon-1978@mail.ru

В основе развития ишемии и реперфузии миокарда лежат молекулярно-клеточные механизмы, изучение которых является одним из приоритетных направлений современной кардиологии. Малоизученными остаются вопросы, касающиеся воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) на эти механизмы. В литературе недостаточно данных о преимуществе иАПФ или АРА II по влиянию на процессы свободнорадикального окисления (СРО) при их назначении пациентам с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q. Вместе с тем известно, что от интенсивности свободнорадикального окисления зависит скорость образования высокотоксичного и актив-

ного вазоконстриктора пероксинитрита (ONOO-) [1,2]. Считается, что среди причин повышения уровня ONOO- в организме больных сердечно-сосудистыми заболеваниями важную роль играет гиперэкспрессия супероксидного радикала (O<sub>2</sub>-) вследствие снижения потенциальной ёмкости активности ферментов антиоксидантной системы (АОС): супероксиддисмутазы (СОД) и непосредственно связанной с ней каталазы (КТ) [3,4,5].

В последние годы в терапии ИМ широко применяются АРА II эпросартан и иАПФ эналаприл [6]. При определении стратегии и тактики интенсивной терапии пациентов с ИМ без зубца Q эти лекарственные средства являются препаратами выбора [7]. Все это опре-

деляет актуальность проблемы и целесообразность проведения исследований по выявлению механизма их влияния на метаболические процессы, что позволит более дифференцированно подойти к тактике лечения больных с ИМ.

Цель исследования — изучить влияния эпросартана и эналаприла на процессы свободнорадикального окисления при включении их в состав комплексной терапии пациентов с ИМ без зубца Q.

## Материал и методы

В рандомизированное исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст —  $52,8 \pm 3,3$  года). Пациенты поступали в Республиканский Научный Центр Экстренной Медицинской помощи с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с последующей трансформацией в ИМ без зубца Q (табл. 1). Диагноз устанавливали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических данных согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ и Европейского общества кардиологов [8]. Больные методом случайной выборки были рандомизированы в 2 группы. Первую группу составили 24 пациента с ИМ без зубца Q (средний возраст —  $51,1 \pm 2,4$  года), которые получали стандартную терапию в сочетании с эналаприлом в дозе 10 мг в сутки. Во 2-ю группу вошли 26 пациентов с ИМ без зубца Q (средний возраст  $53,1 \pm 3,0$  лет), у которых стандартная терапия сочеталась с эпросартаном в дозе 600 мг в сутки. Стандартная терапия включала антикоагулянты, антиагреганты, бета-блокаторы, нитраты, статины.

В исследование не включались пациенты с нарушениями ритма сердца, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями печени и почек.

Интенсивность свободнорадикального окисления оценивали по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Последнюю определяли по методу Л.И. Андреевой и соавт. [9]; пероксинитрита — по методу А.С. Комарина, Р.К. Азимова [10]. Функциональную активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови оце-

нивали по скорости реакции супероксиддисмутазы (СОД) [11] и каталазы (КТ) [12]. Одновременно вычисляли интегральный коэффициент отношения перекисного окисления липидов (ПОЛ) к антиоксидантной системе (АОС) (ПОЛ/АОС). В динамике на 5-е, 7-е и 10-е сутки эти показатели изучали повторно, а затем проводился сравнительный анализ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц без признаков ИБС.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи табличного редактора MS Excel 2005. Результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия принимались как достоверные при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На момент поступления уровень МДА и ONOO- в сыворотке крови больных был выше, чем у лиц контрольной группы, в среднем, в 2,3 раза ( $p \leq 0,001$ ). Содержание ферментов антиоксидантной системы (СОД и КТ), напротив, было ниже, чем в контрольной группе, соответственно, в 1,35 ( $p \leq 0,01$ ) и 1,23 ( $p \leq 0,02$ ) раза. Высокий уровень перекисного окисления липидов, который мы оценивали по показателям МДА и ONOO-, был обусловлен низкой потенциальной активностью ферментов антиоксидантной системы. О последнем свидетельствовал существенный подъем интегрального показателя ПОЛ/АОС в 3,0 раза ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 2). Следовательно, высокая интенсивность перекисного окисления липидов и недостаточная активность ферментов антиоксидантной системы играют важную роль в патогенезе ИМ без зубца Q.

Через 5, 7 и 10 суток лечения у пациентов обеих групп отмечается снижение интенсивности перекисного окисления липидов, а активность ферментов антиоксидантной системы остается на прежнем уровне практически без изменений. В отличие от 2-й группы, на 5-е сутки у больных 1-й группы уровень МДА снижался на 14,6%, а концентрация ONOO- в сыворотке крови — на 8,2%, однако статистически недостоверно ( $p \leq 0,5$ ). Несмотря на это, у больных как 1-й, так и 2-й группы к 5-м суткам интенсивной терапии интегральный коэффициент ПОЛ/АОС был статистически

Таблица 1. Исходные клиничко-anamнестические данные больных ИМ без зубца Q

| Показатель                                    | Контрольная группа, n=20 | Всего: n=50    | в том числе    |                |
|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                               |                          |                | 1 группа, n=24 | 2 группа, n=26 |
| Возраст, годы                                 | $51,3 \pm 6,2$           | $52,8 \pm 3,3$ | $51,1 \pm 2,4$ | $53,1 \pm 3,0$ |
| Мужчины, n                                    | 10                       | 40             | 19             | 21             |
| Женщины, n                                    | 10                       | 10             | 5              | 5              |
| Время от начала приступа до госпитализации, ч |                          | $4,4 \pm 0,4$  | $4,5 \pm 0,4$  | $4,3 \pm 0,3$  |
| Артериальная гипертензия, n                   |                          | 50             | 24             | 26             |
| ИМ передней локализации, n                    |                          | 25             | 11             | 14             |
| ИМ нижней локализации, n                      |                          | 25             | 13             | 12             |

Таблица 2. Показатели ПОЛ и АОС у больных ИМ без зубца Q в динамике

| Показатель      | Контрольная группа,<br>n=20 | 1 группа, n=24          |                         | 2 группа, n=26          |                         |
|-----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                 |                             | Исходно                 | 10-е сут.               | Исходно                 | 10-е сут.               |
| МДА, нмоль/л    | 3,52±0,09                   | 8,06±0,24 <sup>a</sup>  | 6,36±0,18 <sup>b</sup>  | 8,20±0,25 <sup>a</sup>  | 5,00±0,07 <sup>bc</sup> |
| ONOO-, мкмоль/л | 0,21±0,01                   | 0,49±0,01 <sup>a</sup>  | 0,36±0,01 <sup>b</sup>  | 0,49±0,02 <sup>a</sup>  | 0,31±0,01 <sup>b</sup>  |
| СОД, УЕ/мл      | 2,10±0,03                   | 1,53±0,02 <sup>a</sup>  | 1,67±0,02 <sup>b</sup>  | 1,57±0,02 <sup>a</sup>  | 1,68±0,03 <sup>b</sup>  |
| КТ, мккат/мин/л | 17,09±0,13                  | 13,96±0,18 <sup>a</sup> | 14,72±0,15 <sup>b</sup> | 13,91±0,43 <sup>a</sup> | 14,49±0,09 <sup>b</sup> |
| ПОЛ/АОС         | 2,04±0,15                   | 6,20±0,30 <sup>a</sup>  | 4,48±0,26 <sup>b</sup>  | 6,21±0,32 <sup>a</sup>  | 3,59±0,07 <sup>b</sup>  |

p<0,05: а – по сравнению с контрольной группой; b – по сравнению с исходными значениями (до лечения); c- по сравнению между группами

значимо ниже, чем до лечения, соответственно, на 16% ( $p \leq 0,05$ ) и 30,9% ( $p \leq 0,001$ ). За счет одностороннего существенного снижения интенсивности перекисного окисления липидов интегральный коэффициент у больных 2-й группы был существенно ниже, чем у пациентов 1-й группы через 5 суток интенсивного лечения – на 17,6% ( $p \leq 0,02$ ). На 7-е и 10-е сутки в обеих группах наблюдалось одностороннее снижение интенсивности перекисного окисления липидов на фоне стабильного уровня ферментов антиоксидантной системы: СОД и КТ. Снижение интенсивности перекисного окисления липидов во 2-й группе было более выраженным: так, уровень МДА на 7-е и 10-е сутки был ниже на 12,4 ( $p \leq 0,05$ ) и 21,4% ( $p \leq 0,002$ ), а ONOO- на 17,5 ( $p \leq 0,01$ ) и 13,9% ( $p \leq 0,02$ ). В связи с более выраженным снижением процессов перекисного окисления липидов у больных 2-й группы наблюдается существенное уменьшение на 7-е и 10-е сутки показателя ПОЛ/АОС: соответственно, на 19,7 и 19,9% ( $p \leq 0,01$ ) по сравнению с 1-й группой.

Таким образом, эпросартан оказывает более выраженное влияние на интенсивность процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови больных с ИМ без зубца Q, чем эналаприл. Одной из причин более выраженного снижения интенсивности перекисного окисления липидов под действием эпросартана, чем эналаприла, является их направленность на системы, ответственные за механизмы блокирования АПФ [7].

Особый интерес представляет действие двух препаратов на NO-синтазы, ответственные за образование в эндотелии оксида азота (NO). Согласно данным литературы, спазмолитический эффект у больных с ОИМ при назначении АРА II и иАПФ в значительной степени зависит от блокады его связи тканевыми рецепторами 1-го типа [13]. По-видимому, эпросартан оказывает более выраженное действие на интенсивность перекисного окисления липидов через механизмы увеличения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, чем эналаприл. Это приводит к улучшению кровоснабжения сердца и его насосной функции, а также кислородной обеспеченности тканей. На системном уровне это проявляется снижением интенсивности пере-

кисного окисления липидов. В то же время остается непонятной роль ферментов антиоксидантной системы в снижении интенсивности процессов перекисного окисления липидов в крови больных при назначении курса интенсивного лечения эналаприлом и эпросартаном. Этот парадокс объясняется тем фактом, что СОД и КТ затрачивают свои ресурсы на подавление гиперэкспрессии O<sub>2</sub>·, который в тканях используется для реакции с NO и образования ONOO- [14, 15]. Высокое содержание ONOO- служит фактором сдерживания в тканевых структурах на высоком уровне многих ферментных систем, в том числе СОД и КТ [2, 15].

При оценке сравнительной эффективности эналаприла и эпросартана на процесс свободнорадикального окисления выявлено, что эпросартан способствует достоверному снижению показателей МДА на 10-е сутки у обследуемых больных. По соотношению других показателей достоверных различий между эффективностью эналаприла и эпросартана не выявлено.

Таким образом, проведенное исследование показало, что эналаприл и эпросартан эффективно снижают процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови через механизмы угнетения образования МДА и ONOO-. По своей эффективности воздействия на процессы свободнорадикального окисления эпросартан существенно превосходит эналаприл. Оба препарата не изменяют активность ферментов антиоксидантной системы: СОД и КТ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для обеспечения эффективности комплексной терапии при установлении высокой интенсивности свободнорадикального окисления у больных с ИМ без зубца Q с тактической точки зрения препаратом выбора является эпросартан.

## Заключение

У больных с ИМ без зубца Q в сыворотке крови отмечается существенное увеличение интенсивности свободнорадикального окисления, что характеризуется высоким содержанием уровня МДА и ONOO-. Важным фактором высокой интенсивности свободнорадикального окисления в сыворотке крови больных с ОИМ без зубца Q является депрессия ферментов антиоксидантной системы – СОД и КТ. По снижению ин-

тенсивности свободнорадикального окисления в сыворотке крови (проявляющемуся уменьшением МДА) эпросартан при его назначении в комплексной терапии

больных с ОИМ без зубца Q в течение 10 суток существенно превосходит эналаприл.

## Литература

1. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О. Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестн Росс акад мед наук 1999;(2):15-22.
2. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота. Вестн Росс акад мед наук 2007;(2):25-33.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота — регулятор клеточного метаболизма. Соровский образовательный журнал 2001;7(11):7-12.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн Росс акад мед наук 1998;(7):41-51.
5. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оксид азота и сердечная недостаточность. Тер арх 2005;(11):62-8.
6. Фомин В.В., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Артериальная гипертония высокого риска: место блокаторов рецепторов ангиотензина II. Тер арх 2007;(10):86-91.
7. Моисеев В.С. Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия 2002;11(4):31-4.
8. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28(13):1598-660.
9. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб дело 1988;(11):41-3.
10. Комарин А.С., Азимов Р.К. Патофизиология обмена монооксида азота. Методические рекомендации. Ташкент; 2005.
11. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека. Лаб дело 1983;(10):29-33.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб дело 1988;(1):16-9.
13. Карпов Ю.А. Эндотелий — новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Тер арх 2004;(6):94-6.
14. Покровский В.Е., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. Тер арх 2005;(1):82-7.
15. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. Вестн Росс акад мед наук 2000;(6):45-52.

# РЕПЕРФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST

А.Л. Аляви\*, Б.А. Аляви

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,  
Республика Узбекистан, 100071 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

## Реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST

А.Л. Аляви\*, Б.А. Аляви

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100071 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

**Цель.** Сравнить влияние транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) и системного тромболизиса (СТ) на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST.

**Материал и методы.** В исследование включили 80 больных с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST. В зависимости от проводимой реперфузионной терапии больных распределили на 2 группы. Больным первой группы (n=55) проводили ТЛБАП коронарного сосуда, а больным второй группы (n=25) - СТ стрептокиназой в дозе 1 500 000 единиц в/в в течение 1 ч. Всем больным при поступлении, на 3-й и 7-й день лечения проводили эхокардиографию с целью оценки внутрисердечной гемодинамики.

**Результаты.** Оба метода реперфузии достоверно увеличили фракцию выброса (ФВ) и максимальную скорость выброса левого желудочка (ЛЖ). При этом увеличение ФВ ЛЖ в группе больных, перенесших ТЛБАП, было достоверно выше, чем в группе СТ. ТЛБАП также достоверно улучшила активные диастолические свойства миокарда, в то время как в группе СТ изменения этих свойств были незначительны. Переход у больных ОКС в ту или иную нозологическую форму был следующим: в группе ТЛБАП у 37,5% больных выявлен острый инфаркт миокарда (ОИМ) с зубцом Q, у 30,4% - ОИМ без зубца Q и у 32,1% - нестабильная стенокардия. В группе СТ у всех пациентов диагностирован ОИМ с зубцом Q.

**Заключение.** Таким образом, применение ТЛБАП при ОКС с элевацией сегмента ST приводит к более быстрому, по сравнению с СТ, улучшению показателей глобальной сократимости левого желудочка и параметров активного расслабления миокарда. Кроме того, проведение ТЛБАП позволяет более чем у половины больных ОКС с элевацией ST избежать развития ОИМ с зубцом Q.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, транслюминальная баллонная ангиопластика, тромболизис, систолическая функция, диастолическая функция.

РФК 2009;3:46-50

## Reperfusion therapy in acute coronary syndrome with ST segment elevation

A.L. Alyavi\*, B.A. Alyavi

Republic Research Center for Urgent Medical Care, ul. Farhadskeya 2, Chilasarskiy rayon, Tashkent 100071, Republic of Uzbekistan

**Aim.** To compare effect of percutaneous balloon angioplasty (PCA) and a systemic thrombolysis (STL) on the central and intracardiac hemodynamics in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation.

**Material and methods.** 80 patients with ACS with ST segment elevation were included in the study. Patients were split into 2 groups depending on reperfusion strategy. PCA was performed in 55 patients (first group). 25 patients of the second group had STL with Streptokinase, i/v, 1 500 000 units per hour. Echocardiography was performed in all patients at admission and after 3 and 7 days of treatment to evaluate intracardiac hemodynamics.

**Results.** Both reperfusion methods significantly increase of ejection fraction (EF) and maximal output speed of left ventricle (LV). Increase of LV EF in patients after PCA was higher than this in patients after STL. PCA improved LV diastolic function; STL did not change this characteristic. After PCA working diagnosis of ACS was transformed to the following final diagnosis: acute myocardial infarction (AMI) with Q, AMI without Q and unstable angina in 37,5, 30,4 and 32,1% of patients, respectively. After STL diagnosis of AMI with Q was defined in all patients.

**Conclusion.** PCA in patients with ACS with ST segment elevation results in fast improvement of global systolic and diastolic LV function. Besides, PCA prevents AMI with Q in a half of these patients.

**Keywords:** acute coronary syndrome, percutaneous angioplasty, thrombolysis, systolic function, diastolic function.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:46-50**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bahrom3@yandex.ru

В последние годы во всем мире большое внимание уделяется изучению патофизиологии и принципов лечения острого коронарного синдрома. Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) без зубца Q в настоящее время объединяют в понятие "острый коронарный синдром" (ОКС) — остро развивающееся состояние у больных коронарной болезнью сердца [1, 2]. Все они имеют общую морфологическую основу — разрыв атеросклеротической бляшки, кровоизлияние в бляшку или, реже, нарушение целостности покрывающего бляшку эндотелия в сочетании с повышенной свертывающей активностью крови (гиперкоагуляцией и агрегацией тромбоцитов). Это приводит к тромбообразованию на этом разрыве или дефекте эндотелия

коронарной артерии [3]. Помимо рыхлого тромбообразования, в генезе ОКС определенную роль отводят развитию воспаления в сосудистой стенке у основания бляшки [2]. Внутрисосудистые феномены, наблюдаемые при ОКС, различаются только степенью стеноза и длительностью нарушения коронарного кровотока. Часто трудно четко разграничить нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без зубца Q [4]. Создание широкой сети отделений интенсивной терапии и совершенствование применяемых технологий: профилактики и купирования жизненно опасных нарушений ритма, лечения острой сердечной недостаточности, тромболизис — позволили значительно снизить больничную летальность от инфаркта миокарда. Од-

нако оказать существенное влияние на размеры инфаркта миокарда и смертность можно только в первые 6 часов его развития, тогда как большинство больных поступает в стационар значительно позднее. Значительное число летальных исходов (30-40%) зафиксировано в первые 15 минут от начала заболевания и примерно столько же — в последующие 2 часа. Это означает, что даже при хорошо организованной экстренной помощи 2/3 смертей происходит до поступления в стационар. Поэтому один из важнейших путей снижения смертности от ОКС — госпитализация и проведение активного лечения в периоде, предшествующем его развитию. Учитывая опасность ОКС как острой формы ИБС, основной целью современных кардиологических исследований является патогенетическая терапия ОКС, первым звеном которой является антитромботическая терапия. Сегодня уже не вызывает сомнений положительный эффект системного тромболизиса у больных ОКС с подъемом сегмента ST. Проведенный в первые 2 часа от начала ангинозного приступа, он позволяет восстановить кровоток и вызвать обратное развитие ИМ. Но, даже проведенный в более поздние часы, он, хотя и не предотвращая развития некроза миокарда, позволяет уменьшить его зону и предотвратить формирование аневризмы и сердечной недостаточности в отдаленные периоды ИМ. В последние годы достигнуты важные этапы в реваскуляризации, к ним относится принципиально новая методика — транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий (ТЛБАП). Конец прошлого столетия стал периодом «расцвета» чрескожных коронарных вмешательств. На сегодняшний день в экономически развитых странах Европы данному виду лечения подвергаются более чем 800 человек на миллион населения ежегодно, превышая использование медикаментозной терапии и коронарного шунтирования. Таким образом, терапия больных ОКС является передовым краем современной кардиологии не только в связи с широкой распространенностью заболевания, но и его трагической значимостью.

Цель данного исследования — сравнить влияние ТЛБАП и системного тромболизиса на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики при ОКС.

## Материал и методы

В настоящее исследование было включено 80 больных, поступивших в отделение кардиореанимации РНЦЭМП с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (табл. 1). Время от начала болей до поступления в клинику — в среднем 8,3 ч.

В исследование не включали больных с сахарным диабетом, инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, с аневризмой ЛЖ, мерцательной аритмией, блокадой левой

Таблица 1. Характеристика групп после рандомизации (n=80)

| Параметр     |            | Группа ТЛБАП<br>(n=55) | Группа СТ<br>(n=25) |
|--------------|------------|------------------------|---------------------|
| Пол          | Мужчины, % | 68,6                   | 74,5                |
|              | Женщины, % | 31,4                   | 25,5                |
| Возраст, лет |            | 53,9±9,3               | 54,1±10,9           |
| Рост, см     |            | 168,3±7,4              | 168,3±7,6           |
| Вес, кг      |            | 74,3±11,0              | 75±11,7             |

ножки пучка Гиса, выраженной органной недостаточностью и кардиомиопатиями. Всем больным исходно, а также на 3-й и 7-й день лечения проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-эхокардиография (ДЭхоКГ) с целью оценки внутрисердечной гемодинамики. ЭхоКГ проводилась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) в В и М режимах лежа на левом боку [5,6]. В М-режиме из парастерального доступа по длинной оси [7] измерялись следующие параметры: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖПд) и задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ЗСЛЖд).

Импульсная ДЭхоКГ проводилась при выполнении ЭхоКГ в В-режиме. Трансмитральный и транс-аортальный кровоток регистрировался из апикального доступа в 5-ти или 4 камерной позиции. Регистрировались пиковые скорости раннего (РЕ) и предсердного (РА) наполнения на митральном (МК) и трикуспидальном клапанах (ТК). Также регистрировались скорости кровотока через клапан аорты ( $V_{\max}$  Ao) и клапан легочной артерии ( $V_{\max}$  ЛА). ЭхоКГ и До-ЭхоКГ исследования проводились на ультразвуковом аппарате Siemens Sonoline Omnia (Германия) с использованием многочастотного датчика 2-4 МГц. Артериальное давление (АД) измерялось по методу Н.С. Короткова, а среднее АД рассчитывалась по формуле Хи-Кема [8].

Больные были распределены на 2 группы методом рандомизации, которая проводилась в соотношении 2:1. Больным первой группы (55 больных) проводилась транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) коронарного сосуда, а больным второй группы (25 человек) с целью реперфузии проводился системный тромболизис (СТ) стрептокиназой в дозе 1 500 000 единиц в течение 1 часа внутривенно. Сформированные группы были сопоставимы по основным клиническим показателям (см. табл. 1). Все больные, включенные в исследование, получали соответствующее лечение согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американской коллегии кардиологов (2001). Лечение включало антикоагулянты (гепарин), антиагреганты

(клопидогрель, тиклопидин и аспирин), бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол), нитраты, анагетика (нейролептаналгезия). За период наблюдения у больных не наблюдались неблагоприятные исходы. Из осложнений только у 2-х больных из группы ТЛБАП образовалась незначительная подкожная гематома на месте пункции бедренной артерии.

Статистическая обработка данных, полученных в результате, проводилась на персональном компьютере с использованием пакета электронных таблиц MS EXCEL 7.0 для Windows XP. В работе использовались методы корреляционного и регрессионного анализа. Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда  $\pm$  стандартное отклонение. В качестве статистической гипотезы использовалась альтернативная с уровнем значимости не менее 95% ( $p=0,05$ ). Все показатели подчинялись нормальному распределению. Для проверки гипотез о равенстве средних применялись парный и двухвыборочный критерии t Стьюдента.

## Результаты

Сравнение групп по динамике исследуемых параметров выявило, что эффекты применяемых методов реперфузии различались только по влиянию на фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (рис.). При этом прирост ФВ в группе ТЛБАП (15,1% к концу 7-го дня наблюдения) достоверно превышал динамику ФВ в группе СТ (4,8%,  $p<0,01$ ).

Артериальное давление к 3-му дню наблюдения достоверно уменьшилось в группе ТЛБАП (САД на 1,58%,  $p<0,05$ , ДАД — на 4,35%,  $p<0,001$ ), что, вероятно, связано с применяемыми терапевтическими мерами (табл. 2).

Хотя размеры камер сердца достоверно не изменились за указанный период наблюдения, однако уже на 3-и сутки наблюдалось достоверное улучшение

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ у больных ОКС с подъемом ST при применении ТЛБАП

| Показатель     | Исходно          | 3-и сутки         | 5-7-е сутки        |
|----------------|------------------|-------------------|--------------------|
| ЛП, см         | 3,6 $\pm$ 0,3    | 3,6 $\pm$ 0,3     | 3,6 $\pm$ 0,3      |
| КСР, см        | 3,9 $\pm$ 0,4    | 3,8 $\pm$ 0,4*    | 3,8 $\pm$ 0,4**    |
| КДР, см        | 5,3 $\pm$ 0,4    | 5,3 $\pm$ 0,4     | 5,2 $\pm$ 0,4      |
| КДО, мл        | 131,8 $\pm$ 25,2 | 131,7 $\pm$ 23,7  | 125,7 $\pm$ 21,6*  |
| УО, мл         | 64,4 $\pm$ 14,0  | 67,1 $\pm$ 12,7   | 64,8 $\pm$ 11,9    |
| ФВ, %          | 48,9 $\pm$ 7,1   | 51,6 $\pm$ 5,7**  | 54,7 $\pm$ 4,2***  |
| РЕ МК, м/с     | 0,66 $\pm$ 0,09  | 0,69 $\pm$ 0,08*  | 0,70 $\pm$ 0,09*   |
| РА МК, м/с     | 0,67 $\pm$ 0,09  | 0,66 $\pm$ 0,10   | 0,68 $\pm$ 0,09    |
| Vmax Ао, м/с   | 0,90 $\pm$ 0,09  | 0,94 $\pm$ 0,10** | 0,93 $\pm$ 0,08**  |
| РЕ ТК, м/с     | 0,51 $\pm$ 0,05  | 0,51 $\pm$ 0,06   | 0,51 $\pm$ 0,06    |
| РА ТК, м/с     | 0,43 $\pm$ 0,04  | 0,43 $\pm$ 0,04   | 0,43 $\pm$ 0,04    |
| Vmax ЛА, м/с   | 0,73 $\pm$ 0,06  | 0,75 $\pm$ 0,07   | 0,77 $\pm$ 0,08*** |
| САД, мм рт.ст. | 132,2 $\pm$ 17,2 | 127,7 $\pm$ 7,6*  | 127,1 $\pm$ 5,7    |
| ДАД, мм рт.ст. | 81,7 $\pm$ 8,7   | 77,1 $\pm$ 5,2*** | 78,8 $\pm$ 4,2     |

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$   
достоверность различия по отношению к исходным показателям

систолической функции ЛЖ: ФВ ЛЖ увеличилась на 7,5% ( $p<0,01$ ). Это произошло за счет уменьшения КСР ЛЖ на 1,9% ( $p<0,05$ ), в то время как КДО продемонстрировал недостоверную тенденцию к уменьшению (на 0,4%;  $p>0,05$ ). Максимальная скорость кровотока на аортальном клапане также достоверно увеличилась (на 5,1%,  $p<0,01$ ), что подтверждает значительное улучшение систолических свойств миокарда ЛЖ. Скорость активного диастолического наполнения ЛЖ увеличилась на 6,7% ( $p<0,05$ ), что свидетельствует об улучшении процессов активной диастолической релаксации миокарда ЛЖ. Количество больных со сниженной ФВ ЛЖ уменьшилось с 41 (73,2%) до 38 человек (67,9%;  $p>0,05$ ). Описанная динамика наблюдалась и в дальнейшем. На 5-7 сутки наблюдения КДО ЛЖ сократился на 3,3% ( $p<0,05$ ), а КСР — на 3,4% ( $p<0,01$ ), что привело к увеличению ФВ на 15,1%

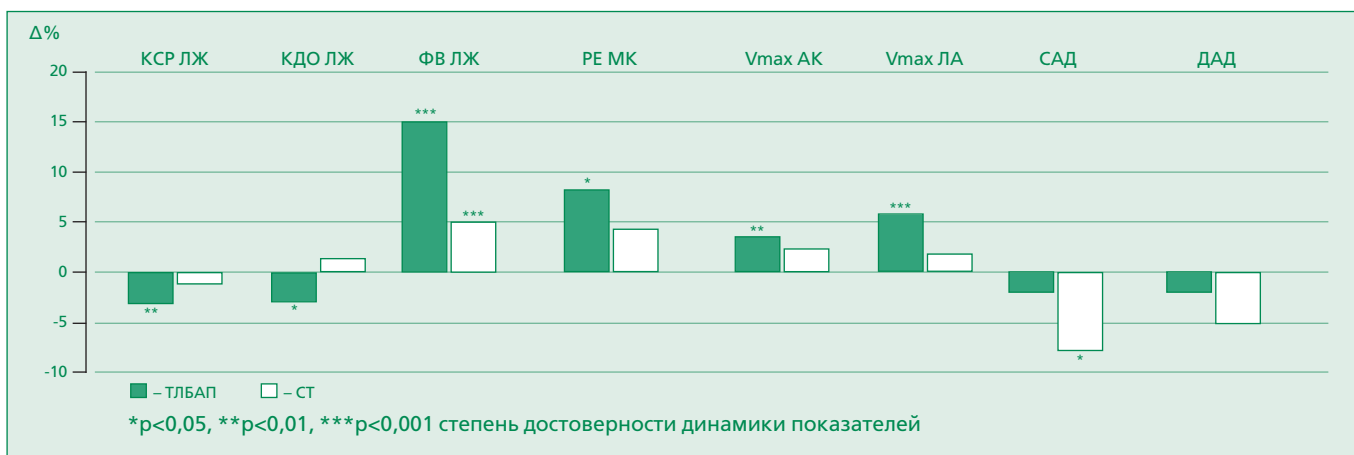


Рисунок 1. Сравнение динамики исследуемых параметров в течение недели при применении различных методов реперфузии миокарда у больных ОКС с подъемом ST (Δ%)

( $p < 0,001$ ), однако УО достоверно не изменился. Улучшение систолических свойств миокарда подтверждает увеличение максимальной скорости изгнания на аорте (на 3,7%,  $p < 0,01$ ). Скорость активного диастолического наполнения ЛЖ увеличилась на 7,8% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными, демонстрируя тенденцию к дальнейшему улучшению активных диастолических свойств. Артериальное давление стабилизировалось. Таким образом, на фоне проводимой терапии наилучшая положительная динамика отмечена со стороны КСР ЛЖ, КДО и ФВ. Меньшее влияние терапии отмечено на ДАД (-1,7 против 4,4%,  $p < 0,05$ ).

Больных со сниженной ФВ к концу 7-х суток стало 30 человек (53,6%) против 41 (73,2%) при поступлении ( $p < 0,05$ ). Дилатация ЛЖ, исходно наблюдавшаяся у 16 больных (28,6%), к концу периода наблюдения сохранилась у 15 больных (26,8%,  $p > 0,05$ ), дилатация ЛП — у 6 (10,7%) и 5 (8,9%,  $p > 0,05$ ) больных, соответственно. Диастолическая дисфункция 1-го типа исходно наблюдалась у 30 больных (53,6%), а к концу наблюдения сохранилась у 19 (33,9%,  $p < 0,05$ ).

В процессе лечения в группе СТ выявлена следующая динамика изучаемых параметров (табл. 3). Размеры полостей сердца и абсолютная толщина стенок ЛЖ достоверно не изменились за 5 дней наблюдения. САД снизилось к 3-им суткам на 3,5% ( $p < 0,05$ ) и продолжало снижаться в дальнейшем (на 8,3% на 7-е сутки,  $p < 0,05$ ), при этом отмечена тенденция к снижению ДАД. Систолическая функция ЛЖ значительно улучшилась, что проявилось увеличением ФВ на 3,9% ( $p < 0,01$ ) и 4,8% ( $p < 0,001$ ) к концу 3-х и 7-х суток, соответственно. Динамика ФВ за 5-7 суток наблюдения была достоверно

выше, чем за 3 дня (4,8 против 3,5%,  $p < 0,01$ ). Увеличение ФВ произошло за счет уменьшения КСР ЛЖ на 1,0% ( $p < 0,05$ ) к концу 3-го дня. Увеличение эффективности систолического сокращения проявилось и увеличением максимальной скорости изгнания на АК (на 5,3%,  $p < 0,001$ ), однако к концу 5-7 дня этот параметр несколько снизился, оставшись, однако, выше исходных величин. Также отмечена тенденция к увеличению скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и перераспределению СН ЛЖ в пользу раннего наполнения. В последующем к концу 5-7 суток максимальная скорость раннего наполнения несколько снизилась. Больных со сниженной ФВ исходно было 16 (64%), к концу 3-х суток их количество составило 11 (44%, нд) и к концу 5-7 суток — 9 (36%,  $p < 0,05$ ). Диастолическая дисфункция исходно отмечена у 22 (88%) пациентов, а на 3-и и 7-е сутки — 20 (80%) и 16 (64%), соответственно ( $p > 0,05$ ).

Трансформация больных ОКС в ту или иную нозологическую форму была следующей. В группе ТЛБАП у 37,5% больных был выявлен ИМ с зубцом Q, у 30,4% — ИМ без зубца Q и у 32,1% — нестабильная стенокардия. В группе СТ у всех пациентов диагностирован ОИМ с зубцом Q.

## Обсуждение

Опасность острых форм ИБС, в том числе ИМ и нестабильной стенокардии, заключается в нарушении насосной функции сердца вследствие ишемического повреждения миокарда. В связи с тем, что миокардиальное повреждение быстро прогрессирует, с первых часов ОКС лечебная стратегия должна быть направлена на его уменьшение и нормализацию кровоснабжения миокарда. При этом лечебные мероприятия должны начинаться как можно раньше, их эффективность обратно пропорциональна времени, прошедшему с начала ангинозного приступа. Мероприятия по реперфузии миокарда, включающие тромболитическую терапию или ТЛБАП, при отсутствии противопоказаний должны проводиться всем больным ОКС с подъемом ST.

Существует множество рекомендаций по применению ТЛБАП, ИКТЛ и СТ у больных ОКС, однако остается проблема выбора конкретной методики. В исследовании TIMI II выявлено, что больные с высокой степенью остаточного стеноза имеют значительно худший прогноз, чем с нормальным просветом инфаркт-связанной артерии. Установлено, что для больных с длительностью ангинозного приступа 60-90 минут эффект ТЛБАП более значим и ассоциируется с 85-90% положительных исходов, в то время как тромболитическая терапия обладает 65% эффективностью. Для более отдаленных сроков начала лечения результаты сравнения различных методов реперфузии более противоречивы.

**Таблица 3. Динамика ЭхоКГ показателей у больных ОКС с подъемом ST при применении СТ**

| Показатель                                                 | Исходно    | 3-и сутки    | 5-7 сутки   |
|------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------|
| ЛП, см                                                     | 3,5±0,3    | 3,4±0,4      | 3,4±0,3     |
| КСР, см                                                    | 3,71±0,27  | 3,66±0,36*   | 3,66±0,23   |
| КДР, см                                                    | 5,01±0,42  | 5,01±0,61    | 5,04±0,40   |
| КДО, мл                                                    | 127,1±16,7 | 124,74±24,4  | 126,7±15,0  |
| УО, мл                                                     | 67,0±10,4  | 66,4±12,9    | 68,1±10,5   |
| ФВ, %                                                      | 52,7±3,6   | 54,3±4,4**   | 55,0±3,3*** |
| РЕ МК, м/с                                                 | 0,68±0,06  | 0,72±0,11    | 0,71±0,08   |
| РА МК, м/с                                                 | 0,79±0,07  | 0,77±0,13    | 0,77±0,08   |
| Vmax Ao, м/с                                               | 0,91±0,04  | 0,96±0,08*** | 0,93±0,04   |
| РЕ ТК, м/с                                                 | 0,49±0,02  | 0,51±0,04    | 0,51±0,04   |
| РА ТК, м/с                                                 | 0,42±0,02  | 0,43±0,03    | 0,43±0,02   |
| Vmax ЛА, м/с                                               | 0,65±0,05  | 0,66±0,07    | 0,65±0,04   |
| САД, мм рт.ст.                                             | 138,7±21,2 | 131,4±15,7*  | 129,6±9,6*  |
| ДАД, мм рт.ст.                                             | 85,2±12,9  | 81,2±8,3     | 81,5±4,6    |
| достоверность различия по отношению к исходным показателям |            |              |             |
| * $p < 0,05$ , ** $p < 0,01$ , *** $p < 0,001$             |            |              |             |

Таким образом, у больных ОКС различные методы реперфузионной терапии уже с первых суток заболевания позволяют заметно улучшить систолическую функцию сердца и способствуют нормализации диастолических свойств миокарда ЛЖ при отсутствии изменений анатомических размеров сердца. Проведенное исследование показало, что все изучаемые методы реперфузии достоверно улучшают параметры систолической функции ЛЖ, увеличивая ФВ ЛЖ и эффективность систолы (увеличение максимальной скорости выброса на АК). При этом увеличение ФВ ЛЖ в группе больных, перенесших ТЛБАП, было достоверно выше, чем в группе СТ. Помимо этого, ТЛБАП способна улучшить активные диастолические свойства мио-

карда, чего не отмечено при применении СТ (отсутствие достоверной динамики РЕ МК). Однако межгрупповое сравнение динамики РЕ МК не выявило достоверной разницы эффекта.

## Заключение

Таким образом, применение ТЛБАП при ОКС с элевацией сегмента ST способно привести к быстрому улучшению показателей глобальной сократимости левого желудочка. Активные диастолические свойства миокарда могут достоверно улучшиться уже к концу первой недели после проведения ТЛБАП, в то время как при применении СТ наблюдается только тенденция к улучшению данного показателя.

## Литература

1. Gorlin R., Fuster V., Ambrose J.A. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986;74(1):6-9.
2. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844-50.
3. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326(4):242-50.
4. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значении для лечения. *Кардиология* 1996;(5):4-9.
5. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
6. Фейгенбаум Х. Эхокардиография, 5-е издание. М.: Видар; 1999.
7. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613-618.
8. Виноградова Т.С., редактор. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина; 1986.

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.В. Горячева\*, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов, Н.В. Лаврищева, М.А. Сурикова, Т.Н. Грачева

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д.6

**Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа**

Е.В. Горячева\*, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов, Н.В. Лаврищева, М.А. Сурикова, Т.Н. Грачева  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д.6

**Цель.** Изучить частоту резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и клопидогрелю и клинические исходы у больных атеросклерозом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

**Материал и методы.** В исследование включены 154 пациента, которые были разделены на 2 группы. В I группу включены 100 больных (47 мужчин, 53 женщины; возраст  $66,4 \pm 7,8$  лет), страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в форме стенокардии напряжения I-III функционального класса и постинфарктного кардиосклероза. Во II группу включено 54 пациента (38 мужчин, 16 женщин; возраст  $64,1 \pm 10,2$  лет), страдающих ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Агрегацию тромбоцитов исследовали методом Борна (индукторы агрегации тромбоцитов - арахидоновая кислота и АДФ). Критерием резистентности к АСК являлся уровень агрегации  $\geq 20\%$  после индукции арахидоновой кислотой. При снижении агрегации  $< 10\%$ ,  $10-29\%$ , и  $\geq 30\%$  пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелем, соответственно.

**Результаты.** У больных СД 2-го типа частота возникновения резистентности к АСК и клопидогрелю достоверно больше, чем у пациентов без СД (48% по сравнению с 16%, соответственно,  $p=0,003$  в I группе; 42% по сравнению с 7%, соответственно,  $p=0,007$  во II группе).

**Заключение.** Резистентность к антиагрегантам выявляется достоверно чаще у больных СД и может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** резистентность к ацетилсалициловой кислоте, резистентность к клопидогрелю, агрегация тромбоцитов, ишемическая болезнь сердца.  
**РФК 2009;3:51-54**

**Antiplatelet drugs resistance in patients with ischemic heart disease and obliterative atherosclerosis of lower limb arteries associated with diabetes mellitus type 2**

E.V.Goryacheva\*, A.E.Udovichenko., V.A.Sulimov, N.V.Lavrisheva, M.A.Surikova, T.N.Gracheva  
Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study a rate of resistance to acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel and clinical outcomes in patients with atherosclerosis and diabetes mellitus type 2 (DM2).

**Material and methods.** 154 patients were involved in the study and split into two groups. 100 patients (47 men, 53 women; aged  $66,4 \pm 7,8$  y.o.) with ischemic heart disease (IHD) (which was presented by angina pectoris, class I-III, or myocardial infarction history) were included into the first group (G1). Other 54 patients (38 men, 16 women; aged  $64,1 \pm 10,2$  y.o.) with IHD associated with obliterative atherosclerosis of lower limb were included into the 2nd group (G2). Platelet aggregation was evaluated by Born's method (inducers of platelet aggregation were arachidonic acid and ADP). Reduction of platelet aggregation  $\geq 20\%$  after arachidonic acid induction was considered as criterion of resistance to ASA. Patients were considered as resistant, partly resistant and sensitive to clopidogrel if platelet aggregation reduced on  $< 10\%$ ,  $10-29\%$ , and  $\geq 30\%$  respectively.

**Results.** Rate of ASA and clopidogrel resistance in patients with DM2 was significantly higher than these in patients without DM2 (48% vs 16% respectively,  $p=0,003$  in G1; 42% vs 7% respectively,  $p=0,007$  in G2).

**Conclusion.** Resistance to antiplatelet drugs is observed more often in patients with DM2 and can result in increased risk of cardiovascular complications.

**Key words:** acetylsalicylic acid resistance, clopidogrel resistance, platelet aggregation, ischemic heart disease.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:51-54**

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является в настоящее время наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием; смертность от различных форм ИБС в настоящее время уносит более 7 миллионов жизней ежегодно. Самая частая форма ИБС — стенокардия напряжения, — которая не является самостоятельной причиной смерти, тем не менее, существенно снижает качество жизни. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК), по данным ВОЗ, также достаточно распространенное заболевание, нередко приводящее к инвалидизации. Таким образом, атеросклероз в настоящее время признан од-

ной из важнейших медицинских проблем.

Показано, что в основе прогрессирования атеросклероза и возникновения его наиболее грозных осложнений лежит общий анатомический субстрат в виде поврежденной атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза (атеротромбоз) [1-3]. Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реаги-

руют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба. Таким образом, ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим функцию тромбоцитов.

По данным зарубежных авторов, от 5 до 40% пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрель, резистентны либо частично резистентны к их действию [4]. Такая вариабельность данных зависит от используемых методов оценки и изучаемой популяции. Согласно данным мета-анализа современных исследований, пациенты с установленной лабораторной аспиринорезистентностью имеют приблизительно 4-кратное увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и сосудистых событий в сравнении с аспириночувствительными больными [5]. При сахарном диабете (СД) наблюдается увеличение реактивности тромбоцитов и снижение их чувствительности к АСК и клопидогрелю, вследствие чего возрастает риск тромботических осложнений.

Цель работы – изучить частоту резистентности к АСК и клопидогрелю и клинические исходы при СД 2-го типа.

## Материал и методы

В исследование включены 154 пациента, которые были разделены на 2 группы. Группу I составили 100 пациентов (47 мужчин, 53 женщины) в возрасте от 54 до 82 лет (средний возраст –  $66,35 \pm 7,83$ ). Пациенты этой группы имели различные варианты ИБС (стенокардия I-III ФК, постинфарктный кардиосклероз). Группу II составили 54 пациента (38 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет (средний возраст –  $64,14 \pm 10,19$ ), страдающие ИБС в сочетании с ОААНК.

Пациенты находились на обследовании и лечении в клинике факультетской терапии и интервенционной кардиологии и в клинике эндокринологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова в период с ноября 2006 г. по февраль 2008 г.

Все пациенты ( $n=154$ ) получали кишечнорастворимую форму АСК 100 мг/сут (Тромбо АСС). В случае, если пациенты ранее не получали препараты ацетилсалициловой кислоты, они назначались при поступлении. При выявлении резистентности к АСК доза препарата увеличивалась до 300 мг/с. Если резистентность не была преодолена, АСК заменяли на клопидогрель 75 мг/сут (Плавикс). Клопидогрель получали 12 человек в группе I и 8 в группе II. Также все пациенты получали комплексную терапию основного заболевания: статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ. Большинство пациентов получало нитраты, а определенная часть – диуретики и антагонисты кальция, сосудистая терапия при поражении артерий

нижних конечностей (пентоксифиллин 100 мг, вазопростан и т.п.).

Период наблюдения за больными составил 1 год.

Конечными точками исследования были следующие сердечно-сосудистые события: острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистая смерть, доказанный тромбоз артерий нижних конечностей, малая и большая ампутация нижних конечностей, нестабильная стенокардия, добавление к терапии антиагрегантами антикоагулянтов, экстренное стентирование или экстренная баллонная ангиопластика коронарных артерий, любая экстренная операция на артериях нижних конечностей.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Сахарным диабетом страдали 27 (27%) человек в группе I и 26 (48%) человек в группе II. Пациентов с сахарным диабетом оказалось достоверно больше в группе больных с сочетанием ИБС и ОААНК ( $p=0,01$ ). Пациентам, у которых в анамнезе не было ОААНК, оценивали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). При ЛПИ  $<0,9$  проводилось ультразвуковое доплеровское исследование артерий нижних конечностей (УЗДГ). На основании клинической картины и данных УЗДГ (снижение скорости кровотока, стенозы) диагностировали ОААНК и классифицировали по Фонтейну-Покровскому.

Агрегацию тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом Борна, основанным на регистрации изменений светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы. Агрегация тромбоцитов как на фоне терапии АСК, так и при терапии клопидогрелем определялась при поступлении, через 7 дней, через 1 месяц приема препарата.

Критерием резистентности к АСК являлся уровень агрегации  $\geq 20\%$  после индукции арахидоновой кислотой в концентрации 0,5 мг/мл. Критерий резистентности к клопидогрелю – снижение агрегации тромбоцитов на фоне индукции 5 мкмоль/л АДФ по отношению к исходному значению в процентах, т.е. по формуле:

$$\frac{AT_{исх.} - AT_{врем.}}{AT_{исх.}} \times 100\%, \quad \text{где}$$

$AT_{исх.}$  – исходная агрегация тромбоцитов,  $AT_{врем.}$  – агрегация тромбоцитов через определенное время (на 7, 30 сутки) после первичного определения агрегации тромбоцитов (которое соответствует времени, прошедшему с начала терапии клопидогрелем). При снижении агрегации  $<10\%$ ,  $10-29\%$ , и  $\geq 30\%$  пациентов рассматривали как резистентных, частично резистентных и чувствительных к терапии клопидогрелем, соответственно.

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика больных I и II групп

| Характеристика                     | I группа<br>(n=100) | II группа<br>(n=54) |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Возраст, лет (M±m)                 | 66,4±7,8            | 64,1±10,2           |
| Мужчины, n (%)                     | 47 (47)             | 38 (70)*            |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 30 (30)             | 19 (35)             |
| Стенокардия I-II ФК, n (%)         | 50 (50)             | 28 (52)             |
| Стенокардия III ФК, n (%)          | 20 (20)             | 10 (18)             |
| Курение, n (%)                     | 24 (24)             | 36 (67)**           |
| ЛПНП < 0,9, n (%)                  | 0                   | 40 (100)**          |
| ОААНК I ст <sup>a</sup> , n        | 0                   | 28**                |
| ОААНК II ст <sup>a</sup> , n       | 0                   | 14**                |
| ОААНК III ст <sup>a</sup> , n      | 0                   | 10**                |
| ОААНК IV ст <sup>a</sup> , n       | 0                   | 2**                 |
| Предшествующая терапия АСК, n (%)  | 69 (69)             | 41 (76)             |
| Сахарный диабет, n (%)             | 27 (27)             | 26 (48)*            |
| Артериальная гипертензия, n (%)    | 93 (93)             | 44 (81)             |
| Ожирение (I, II, III степени)      | 41 (41)             | 19 (35)             |
| Гиперлипидемия, n (%)              | 58 (58)             | 35 (65)             |

a – классификация по Фонтейну-Покровскому; \* - p&lt;0,01; \*\* - p&lt;0,001

Таблица 2. Зависимость уровня гликозилированного гемоглобина от частоты резистентности к антиагрегантам

| Пациенты                                            | Нормальный<br>уровень<br>HbA <sub>1c</sub><br>(3-6%) | Повышенный<br>уровень<br>HbA <sub>1c</sub><br>(>6%) | p   |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----|
| I группа больных, n (%)                             | 8 (30)                                               | 19 (70)                                             | 0,4 |
| II группа больных, n (%)                            | 5 (19)                                               | 21 (81)                                             | 0,3 |
| Все пациенты,<br>резистентные к АСК, n (%)          | 3 (12,5)                                             | 21 (87,5)                                           | 0,2 |
| Все пациенты, резистентные<br>к клопидогрелю, n (%) | 0                                                    | 3 (100)                                             | 0,2 |

Статистический анализ проводили с использованием программ SPSS 11.5 и Biostat. Непрерывные величины представлены как средние значения ± стандартное отклонение. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводилось с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовался тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

## Результаты и обсуждение

При определении агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, на фоне хронического приема 100 мг АСК при поступлении, на 7-й день, через 1 месяц значения агрегации меня-

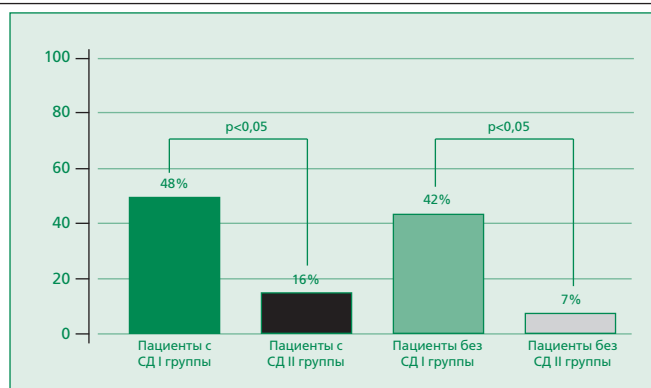


Рисунок. Частота резистентности к АСК у больных с сахарным диабетом 2-го типа

лись незначительно (p>0,05). При определении агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, пациентам, начавшим принимать АСК впервые, значения агрегации достоверно снижались на 7-й день (p<0,05). В дальнейшем значения агрегации менялись незначительно (p>0,05). Резистентность к терапии АСК выявлена у 25 больных (25 %) в группе I, и у 13 (24%) – в группе II (p=0,9). Таким образом, частота возникновения резистентности к АСК в обеих группах достоверно не различалась.

Трем пациентам (8%) из обеих групп удалось преодолеть лабораторную резистентность при увеличении дозы АСК до 300 мг/сут.

В дальнейшем части пациентов (12 и 8, соответственно) из обеих групп назначался клопидогрель в дозе 75 мг/сут, у остальных пациентов (11 и 4, соответственно, – контрольная группа) продолжалась терапия АСК в дозе 100 мг/сут.

При определении агрегации тромбоцитов у пациентов, леченных клопидогрелем, значения агрегации достоверно снижались на 7-й день (p<0,05). Резистентность в этом случае выявлена у 2 (16,6%) человек в группе I, и у 1 (12,5%) пациента в группе II. Частота развития резистентности к клопидогрелю в обеих группах достоверно не различалась (p=0,7).

Выявлена достоверная связь между резистентностью к АСК и сахарным диабетом. У пациентов с наличием СД (n=27 в группе I; n=26 в группе II) частота резистентности была значительно выше (n=13 в группе I; n=11 в группе II) по сравнению с больными без СД (48% по сравнению с 16%, соответственно, в группе I, p=0,003; 42% по сравнению с 7%, соответственно, в группе II, p=0,007) (рис. 1).

Все 3 пациента (2 в группе I и 1 в группе II – 100%), резистентные к клопидогрелю, страдали сахарным диабетом 2-го типа. Статистический анализ не проводился из-за малого количества больных.

Все пациенты, страдающие сахарным диабетом, получали сахароснижающую терапию. Степень компенсации диабетом определялась на основании уровня гли-

козилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ). При анализе взаимосвязи между декомпенсацией сахарного диабета и наличием резистентности к антиагрегантным препаратам были получены следующие результаты (табл. 2). Пациентов, резистентных к АСК, было больше в группе больных с повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина, однако эти данные статистически недостоверны, возможно, из-за малого количества наблюдений. Таким образом, не получена взаимосвязь между наличием резистентности к АСК и клопидогрелю при декомпенсации сахарного диабета.

Среди 38 пациентов ( $n=25$  в I группе,  $n=13$  во II группе), резистентных к терапии АСК, 24 пациента ( $n=13$  в I группе,  $n=11$  во II группе) страдали сахарным диабетом. У 3 пациентов резистентность к терапии АСК была преодолена путем увеличения дозы препарата до 300 мг/сут., а 20 пациентам АСК была заменена на 75 мг клопидогреля. При этом 15 пациентов ( $n=11$  в I группе,  $n=4$  во II группе) остались на хроническом приеме 100 мг АСК. 8 из них (53%) страдали сахарным диабетом 2-го типа. Кроме того, все 3 пациента, резистентные к терапии клопидогрелем, также страдали СД 2-го типа.

Среди 18-ти пациентов, резистентных к терапии антиагрегантами, выявлено 4 серьезных сердечно-сосудистых события (22%), все они (100%) страдали СД 2-го типа. Среди 136 аспириночувствительных пациентов выявлено 3 сердечно-сосудистых события (2,2%)  $p=0,004$ . У одного из них (33%) — СД 2-го типа.

В нашем исследовании среди больных с наличием стабильных форм ишемической болезни сердца частота резистентности к АСК составила 25%, к клопидогрелю — 16,6%, среди больных с сочетанием ИБС с атеросклерозом нижних конечностей — 22,5%, к клопидогрелю — 15,5% ( $p>0,05$ ). Имеются данные о более высокой частоте резистентности к АСК и клопидогрелю у больных ИБС и сахарным диабетом [6]. В нашем

исследовании у больных ИБС и сахарным диабетом частота резистентности к АСК достигла 48%, у больных с сочетанием ИБС, атеросклероза нижних конечностей и сахарного диабета — 42%.

Согласно данным литературы, все пациенты с атеросклерозом имеют значительно более высокий риск смерти, острых коронарных синдромов, необходимости сосудистых интервенционных вмешательств и cerebrovasкулярных событий [7]. В нашем исследовании за время наблюдения в течение 1 года в группе пациентов, резистентных к терапии АСК, выявлено 4 серьезных сердечно-сосудистых события (22%), все они страдают СД 2-го типа. Несмотря на небольшое количество наблюдений, выявляется отчетливое увеличение риска тяжелых сердечно-сосудистых событий у пациентов с резистентностью к АСК на фоне сахарного диабета.

## Заключение

Таким образом, локализация и распространение атеросклероза не влияет на частоту возникновения резистентности к АСК и составляет 25% у пациентов со стабильными формами ИБС и 24% — с сочетанием стабильных форм ИБС и атеросклероза артерий нижних конечностей. Одним из факторов, достоверно повышающих вероятность развития резистентности к АСК, является сахарный диабет. У пациентов со стабильными формами ИБС в сочетании с сахарным диабетом частота резистентности к АСК составляет 48%. У пациентов со стабильными формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом частота резистентности к АСК — 42%. Наличие резистентности к АСК и наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа достоверно повышает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений у больных с хроническими формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей.

## Литература

1. Davies M.J., Bland J.M., Hangartner J.R. et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989;10(3):203–8.
2. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50(2):127–34.
3. Fuster V., Fallon J.T., Badimon J.J., Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Hemost* 1997;78(1):247–55.
4. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411–20.
5. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):961–5.
6. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(11):1980–7.
7. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7637):195–8.

# ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

А.Р. Киселев<sup>1\*</sup>, В.И. Гриднев<sup>1</sup>, А.С. Караваев<sup>2</sup>, О.М. Посненкова<sup>1</sup>, В.А. Шварц<sup>1</sup>, В.И. Пономаренко<sup>3</sup>, М.Д. Прохоров<sup>3</sup>, Б.П. Безручко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, факультет нано- и биомедицинских технологий; 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83.

<sup>3</sup> Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН, 410019 Саратов, ул. Зеленая, 38

**Влияние карведилола и метопролола на функциональное взаимодействие механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела**

А.Р. Киселев<sup>1\*</sup>, В.И. Гриднев<sup>1</sup>, А.С. Караваев<sup>2</sup>, О.М. Посненкова<sup>1</sup>, В.А. Шварц<sup>1</sup>, В.И. Пономаренко<sup>3</sup>, М.Д. Прохоров<sup>3</sup>, Б.П. Безручко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, факультет нано- и биомедицинских технологий; 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83.

<sup>3</sup> Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН, 410019 Саратов, ул. Зеленая, 38

**Цель.** Изучить влияния карведилола и метопролола на вегетативную регуляцию сердца и микроциркуляторного русла (МЦР) у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2-й степени и избыточной массой тела/ожирением.

**Материал и методы.** В исследование включили 25 больных АГ 1-2-й степени в возрасте 51±8 лет. Регистрация колебаний вариабельности сердечного ритма (ВСР) в диапазоне 0,1 Гц и кровенаполнения МЦР производилась в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании продолжительностью каждого этапа пробы 10 мин. Синхронизацию 0,1 Гц-ритмов оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации. Дополнительно получали частотные оценки спектра ВСР в высокочастотном и низкочастотном диапазонах.

**Результаты.** Карведилол и метопролол оказывали сопоставимый гипотензивный эффект и влияние на вегетативную регуляцию системы кровообращения у больных АГ. При исходно высоком уровне систолического артериального давления (>150 мм рт.ст.) применение обоих препаратов негативно влияло на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов.

**Заключение.** Карведилол и метопролол оказывают сопоставимое влияние на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в системе кровообращения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, карведилол, метопролол, вегетативная регуляция.

**РФК 2009;3:55-61**

**Effects of carvedilol and metoprolol on vegetative regulation of heart and microcirculation in patients with hypertension and high body mass**

A.R. Kiselev<sup>1\*</sup>, V.I. Gridnev<sup>1</sup>, A.S. Karavaev<sup>2</sup>, O.M. Posnenkova<sup>1</sup>, V.A. Shvarts<sup>1</sup>, V.I. Ponomarenko<sup>3</sup>, M.D. Prokhorov<sup>3</sup>, B.P. Bezruchko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov Research Institute of Cardiology of Rosmedtechnology, ul. Chernyshevskogo 141, 410028 Saratov.

<sup>2</sup> Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Faculty of nano- and biomedical technologies, ul. Astrahanskaya 83, 410012 Saratov

<sup>3</sup> Saratov Affiliate of Institute of Radiotechnics and Electronics of Russian Academy of Science, ul. Zelenaya 38, 410019 Saratov

**Aim.** To study effects of carvedilol and metoprolol on vegetative regulation of heart and microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degrees and high body mass/obesity.

**Material and methods.** Patients with HT of 1-2 degrees (n=25; aged 51±8 y.o.) were included in the study. Registration of 0,1 Hz-fluctuations in heart rhythm variability and microcirculation change was performed during passive orthostatic test at spontaneous breath (duration of each test stage 10 min). Synchronization of 0,1 Hz-rhythms was estimated by calculation of phases difference and a numerical measure of synchronization. Frequency estimations of heart rhythm variability spectrum were performed in high and low frequency ranges additionally.

**Results.** Carvedilol and metoprolol have the comparable antihypertensive effect and influence on vegetative regulation of cardiovascular system in patients with HT. Both drugs have negative influence on synchronization of 0,1 Hz-rhythms in initially high systolic blood pressure level (>150 mm Hg).

**Conclusion.** Carvedilol and metoprolol have comparable influence on synchronization of 0,1 Hz-rhythms in cardiovascular system.

**Key words:** arterial hypertension, carvedilol, metoprolol, vegetative regulation.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:55-61**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): antonkis@list.ru

Кардиоселективные β-адреноблокаторы (например, метопролол) рекомендованы для лечения больных с АГ [1]. Появление β-адреноблокаторов (БАБ) с вазодилатационной активностью (карведилол), влияющих на периферическое сосудистое сопротивление посредством блокады α<sub>1</sub>-рецепторов, представляется до-

статочно перспективным. Сравнительных исследований влияния кардиоселективных БАБ и БАБ с вазодилатационной активностью на вегетативную дисфункцию у больных АГ не проводилось.

Существует мнение, что низкочастотные колебания с частотой около 0,1 Гц, выявляемые в различных от-

делах сердечно-сосудистой системы (ритме сердца, кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), колебаниях уровня кровяного давления в аорте), характеризуют свойства центрального звена вегетативной регуляции [2-7]. При этом данные 0,1 Гц-ритмы могут быть синхронизованы между собой [8,9]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз основных колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы при их динамическом взаимодействии. Обнаружение синхронизации является результатом адекватного взаимодействия механизмов вегетативной регуляции отделов сердечно-сосудистой системы.

Цель работы — изучение влияния различных  $\beta$ -адреноблокаторов (карведилол и метопролол) на вегетативную 0,1 Гц-регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы у больных АГ 1-2-й стадии и избыточной массой тела/ожирением.

## Материал и методы

В исследование включено 25 пациентов (80% женщин) с АГ и избыточной массой тела/ожирением в возрасте  $51 \pm 8$  лет, находившихся на лечении и обследовании в клинике ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании.

### Критерии включения в исследование:

- 1) возраст  $>18$  лет;
- 2) подтвержденный диагноз АГ 1-2-й степени (уровень артериального давления (АД) при осмотре: диастолическое АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. и  $<110$  мм рт.ст. и/или САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и  $<180$  мм рт.ст.);
- 3) индекс массы тела (ИМТ)  $25-40$  кг/м<sup>2</sup>;
- 4) возможность отмены всей медикаментозной терапии на период одной недели.

### Критерии исключения:

- 1) тяжелая артериальная гипертензия, САД  $\geq 180$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст.;
- 2) вторичная артериальная гипертензия;
- 3) острый коронарный синдром давностью менее 6 мес;
- 4) хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, легочная гипертензия; выраженные нарушения периферического кровообращения; известные поражения печени, почек; наличие других серьезных сопутствующих заболеваний;
- 5) ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup>;
- 6) сахарный диабет I типа и сахарный диабет II типа в стадии суб- и декомпенсации;
- 7) ЧСС  $<50$  ударов в минуту, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-3-й степени, синоатриальная блокада;
- 8) гемодинамически значимые пороки сердца; хроническая сердечная недостаточность;

9) сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;

10) вероятность угрозы здоровью (невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т.д.).

Перед включением в исследование все пациенты не получали антигипертензивного лечения в течение не менее 7 дней. Затем все больные АГ были рандомизированы в две группы:

- 1) получающие лечение карведилолом ( $n = 12$ );
- 2) получающие лечение метопрололом ( $n = 13$ ).

Общая продолжительность лечения по протоколу — 24 недели. Периодичность контрольных визитов — 4 недели. Лечение начиналось с приема 25 мг/сут карведилола или 50 мг/сут метопролола тартрата (дважды в день). При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивается соответственно до 50 и 100 мг/сут два раза в сутки. При достижении целевого уровня артериального давления (САД  $<140$  мм рт.ст. и ДАД  $<90$  мм рт.ст.), больной продолжал прием препарата в прежней дозировке. Если пациент страдал сахарным диабетом, то целевой уровень АД составлял САД  $<130$  мм рт.ст. и ДАД  $<80$  мм рт.ст. Если на фоне терапии карведилолом и метопрололом целевые цифры АД не были достигнуты, но по ряду причин (например, ЧСС  $<55$  уд/мин) увеличить дозу карведилола и метопролола было нельзя, добавлялся амлодипин в дозе 5 мг/сут. При последующих визитах возможно было увеличить дозу амлодипина до 10 мг/сут.

Всем больным проводились следующие исследования: регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), пульсограммы с сосудов МЦР и механической записи дыхания (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03", НПКФ «Медиком-МТД», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens). Также выполнялся биохимический анализ крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), креатинин, мочевая кислота, глюкоза, калий), общий анализ мочи (определение протеинурии).

Регистрация сигналов ЭКГ, пульсограмм и механической записи дыхания производилась с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении. Запись пульсограмм (кровенаполнение сосудов МЦР) проводилась при помощи пульсоксиметрического датчика, помещенного на дистальной фаланге указательного пальца. Все исследования проводились в относительно стандартных условиях спонтанного дыхания, что контролировалось при помощи записи дыхания. В условиях спонтанного дыхания можно оценивать реализацию механизмов вегетативной регуляции в условиях естественного взаимодействия сердечно-сосудистой и

дыхательной систем.

Регистрация изучаемых сигналов (ритмограмм, пульсограмм и дыхания), измерение уровня АД производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

- 1) перед началом приема препарата (карведилол / метопролол);
- 2) в конце 16-й недели лечения препаратом;
- 3) в конце 24-й недели лечения препаратом.

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа:

- 1) горизонтальное положение при спонтанном дыхании;
- 2) вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около 80°).

Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 минут. Регистрация ритмограмм производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, тем самым исключались из записи переходные процессы адаптации сердечной деятельности. Продолжительность регистрации R-R интервалов на каждом этапе составляла 10 минут. Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00-10.00).

Для выделения осцилляций с частотой 0,1 Гц проводили полосовую фильтрацию последовательности R-R интервалов, устраняя высокочастотные колебания (HF; более 0,15 Гц), связанные преимущественно с дыханием, и ультранизкочастотные колебания (ULF; менее 0,05 Гц). После полосовой фильтрации мы вычисляли фазу  $\phi_1$  периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСР, используя преобразование Гильберта [10]. При обработке сигнала пульсограмм выделялись колебания с частотой 0,1 Гц, аналогичные таковым в ВСР. Записи пульсограмм анализировались нами как периодический волновой процесс, и специально изучения отдельных показателей кривой пульсограммы мы не проводили. Сигнал пульсограммы подвергался такой же фильтрации, как сигнал ВСР (устранялись HF-, и ULF-колебания). Затем вычислялась фаза  $\phi_2$  периодических 0,1 Гц-колебаний в пульсограмме, используя преобразование Гильберта.

Наличие синхронизации между ритмами с частотой 0,1 Гц, выделенными из последовательности R-R интервалов и из пульсограммы, мы определяли, вычисляя разность фаз:

$$\varphi = \phi_1 + \phi_2,$$

где  $\varphi$  — обобщенная разность фаз, или относительная фаза [11]. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором  $\varphi$  колеблется около некоторого постоянного значения, т.е. можно считать, что имеет место фазовая синхро-

низация [12].

По показателю разности фаз подсчитывали общую длительность всех участков синхронизации, т.е. время, на протяжении которого 0,1 Гц-ритмы были синхронизованы во время записи ЭКГ и пульсограммы, а также выражали его в процентах от длительности всей записи, т.е. определяли суммарный процент синхронизации S. Участки синхронизации определяли по внешнему виду графика зависимости разности фазы от времени, выделяя участки, на которых относительная фаза колеблется около некоторого постоянного значения. С помощью такого показателя синхронизации S характеризовали относительное время синхронизации между ритмами с частотой около 0,1 Гц в сигнале пульсограммы и ВСР. Вычисление значений S выполнялось при помощи «Программы для исследования синхронизованности между ритмами сердечно-сосудистой системы человека с контролем статистической значимости результатов (Синхрокард)».

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка. Для дальнейшего анализа выделялись два диапазона: высокочастотный (HF: 0,15-0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04-0,15 Гц) [13], в которых вычислялась спектральная мощность (в  $\text{мс}^2$ ).

Для решения задачи изучения индивидуальных особенностей влияния карведилола / метопролола на качество функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР из общего числа больных АГ были выделены две группы:

- 1) «положительное» влияние препаратов (n = 14),
- 2) «отрицательное» влияние препаратов (n = 11).

Для указанного разделения на группы использовали условные критерии динамики качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР на основе изучения показателя синхронизации S на этапах ортостатической пробы (лежа и стоя) и его ортостатической динамики ( $\Delta S, \pm\%$ ). «Положительным» влиянием исследуемого гипотензивного препарата условно считали положительную динамику значений  $S_{\text{лежа}}$  и  $S_{\text{стоя}}$  на фоне приема препарата, т.е. выполнялось условие ( $S_{\text{лежа}}$  после лечения —  $S_{\text{лежа}}$  до лечения)  $\geq 0$  и ( $S_{\text{стоя}}$  после лечения —  $S_{\text{стоя}}$  до лечения)  $\geq 0$ . Во всех других случаях влияние гипотензивного препарата на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы считали «отрицательным».

На рис. 1 представлена процедура проведения антигипертензивной терапии у больных АГ в выделенных группах с указанием наименования назначаемых препаратов (карведилол, метопролол, амлодипин) и их доз на контрольных визитах.

Статистический анализ проводился с помощью

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ в подгруппах, выделенных по влиянию карведилола / метопролола на качество функционального взаимодействия 0,1 Гц -механизмов вегетативной регуляции сердца и сосудов МЦР (n=25)**

| Показатель                                                                    | Группа            |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                               | «+» эффект        | «-» эффект        |
| Доля женщин, %                                                                | 78                | 82                |
| Возраст, лет                                                                  | 50 ± 7            | 55 ± 10           |
| <b>Предшествующее лечение</b>                                                 |                   |                   |
| β-адреноблокаторы, %                                                          | 42,9              | 75,0              |
| ИАПФ, %                                                                       | 42,9              | 22,2              |
| Блокаторы кальциевых каналов, %                                               | 14,4              | 12,5              |
| Диуретики, %                                                                  | 28,6              | 37,5              |
| Препараты из категории «прочее», %                                            | 0                 | 12,5              |
| <b>Данные анамнеза</b>                                                        |                   |                   |
| Курение, %                                                                    | 7,1               | 9,1               |
| Длительность АГ, лет                                                          | 5 (2; 8)          | 8 (3; 10)         |
| Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ИБС, АГ), % | 71,4              | 55,6              |
| Сахарный диабет 2-го типа, %                                                  | 7,1               | 9,1               |
| <b>Данные обследования</b>                                                    |                   |                   |
| Глюкоза крови, ммоль/л                                                        | 4,4 (4,1; 5,5)    | 5,0 (4,4; 6,0)    |
| Холестерин общий, мг/дл                                                       | 173 (160; 193)    | 216 (199; 229)*   |
| Триглицериды, мг/дл                                                           | 86 (80; 119)      | 122 (88; 160)     |
| ЛПВП, мг/дл                                                                   | 42 (40; 44)       | 40 (37; 41)*      |
| ЛПНП, мг/дл                                                                   | 86 (71; 130)      | 140 (117; 160)*   |
| ЛПОНП, мг/дл                                                                  | 105 (80; 120)     | 130 (109; 170)    |
| Креатинин, мг/дл                                                              | 0,80 (0,76; 0,88) | 0,86 (0,79; 0,89) |
| Мочевая кислота, ммоль/л                                                      | 140 (130; 180)    | 197 (145; 217)*   |
| Калий крови, ммоль/л                                                          | 4,33 (4,05; 4,50) | 4,40 (4,26; 4,60) |
| ФВ, %                                                                         | 59 (54; 66)       | 58 (55; 62)       |
| Протеинурия, % больных                                                        | 0                 | 9,1               |
| ГЛЖ, % больных                                                                | 33,3              | 36,4              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                        | 31,4 (29,3; 34,5) | 31,1 (29,2; 33,5) |

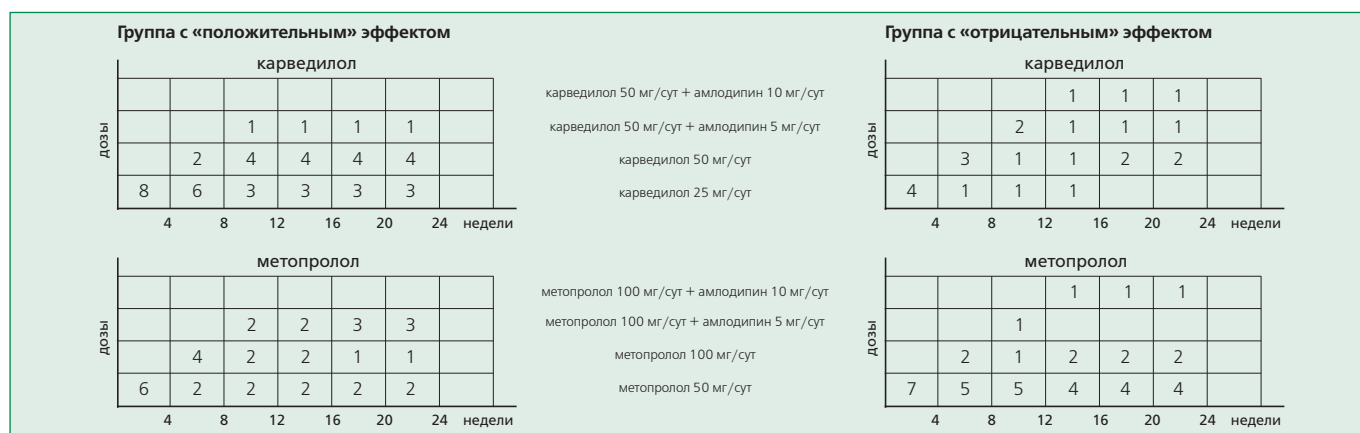
Числовые данные представлены в виде М±σ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%);  
 \* достоверные (p<0,05) отличия от подгруппы с «положительным» влиянием препаратов на вегетативную регуляцию

программного пакета Statistica 6.1 (Statsoft). С целью выбора дальнейшей методики анализа полученных данных (показатель синхронизации S и спектральные показатели ВСР) произведена проверка соответствия их закону нормального распределения на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка W. Выявлено, что структура данных по изучаемым параметрам спектра ВСР не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполнялись при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных АГ в выделенных группах представлена в таблице 1.

По полу, возрасту, данным анамнеза, фракции выброса левого желудочка, значению ИМТ изучаемые группы больных АГ были сопоставимы. У всех пациентов отсутствовали ассоциированные клинические состояния. Также в целом не выявлено значимых различий между группами по предшествующему гипотензивному лечению, можно отметить только несколько большую частоту предшествующего лечения БАБ у больных АГ с «отрицательным» влиянием исследуемых препаратов (карведилол/метопролол) на вегетативную регуляцию. Учитывая, что при включении в исследование пациенты не получали антигипертензивного лечения не менее 7 дней, указанную особенность можно считать незначимой. Группа больных АГ с «отрицательным» влиянием исследуемых препаратов характеризовалась достоверными отличиями от второй группы по ряду био-



**Рисунок 1. Схема гипотензивной терапии на этапах исследования (препараты, суточные дозы) у больных АГ исследуемых групп**  
 данные представлены в абсолютном числе пациентов

Таблица 2. Уровни САД и ДАД в группах больных АГ, выделенных по влиянию карведилола / метопролола на вегетативную регуляцию сердца и сосудов МЦР (n = 25)

| Этап исследования     | Ортостатическая проба    |                 |                        |                 |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
|                       | Горизонтальное положение |                 | Вертикальное положение |                 |
|                       | «+» эффект               | «-» эффект      | «+» эффект             | «-» эффект      |
| <b>САД, мм рт.ст.</b> |                          |                 |                        |                 |
| Исходно               | 135 (125; 150)           | 150 (140; 160)  | 130 (125; 150)         | 150 (130; 160)  |
| 16 недель лечения     | 120 (120; 140)*          | 130 (120; 140)* | 115 (110; 130)*        | 130 (120; 140)* |
| 24 недели лечения     | 120 (115; 125)*          | 120 (120; 140)* | 120 (110; 125)*        | 120 (120; 130)* |
| <b>ДАД, мм рт.ст.</b> |                          |                 |                        |                 |
| Исходно               | 90 (80; 95)              | 95 (80; 105)    | 90 (80; 100)           | 100 (90; 110)   |
| 16 недель лечения     | 80 (80; 90)              | 80 (80; 90)     | 80 (80; 90)            | 85 (80; 90)*    |
| 24 недели лечения     | 80 (75; 80)*             | 80 (75; 100)    | 80 (70; 85)*           | 80 (80; 90)*    |

\* – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя до лечения препаратом. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%)

химических показателей крови: более высоким уровнем общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты, более низким уровнем ЛПВП.

На фоне приема карведилола / метопролола отмечалось достоверное и сопоставимое снижение значений САД и ДАД в исследуемых группах больных АГ относительно исходного уровня (до начала приема каждого из препаратов) как в горизонтальном, так и в вертикальном положении тела (табл. 2). Отличий выраженности антигипертензивного эффекта у больных АГ в зависимости от принимаемого препарата (карведилол и метопролол в виде монотерапии, или в комбинации с амлодипином) не выявлено. У всех пациентов к завершению протокола исследования были достигнуты сопоставимые уровни АД. Отметим, что в группе больных АГ с «отрицательным» эффектом проводимого лечения на 0,1 Гц-регуляцию сердца и МЦР отмечалась тенденция ( $p > 0,05$ ) к несколько более высоким исходным значениям САД относительно группы больных АГ с «положительным» эффектом.

Значения суммарного процента синхронизации S изучаемых 0,1 Гц-колебаний в ходе ортостатической пробы на фоне лечения карведилолом / метопрололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» эффектом лечения на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР представлены на рис. 2. Необходимо отметить, что практически все больные АГ, включенные в данное исследование, характеризовались достаточно низкими значениями показателя S на всех этапах наблюдения. Группа больных АГ с «положительным» эффектом лечения на 0,1 Гц-регуляцию отделов сердечно-сосудистой системы характеризовалась достоверным ( $p < 0,05$ ) повышением значений показателя синхронизации S в положении стоя и его ортостатической динамики  $\Delta S$  на фоне приема препаратов (см. рис. 2). В то же время в группе пациентов с «отрицательным» эффектом лечения выявлено достоверное снижение значений указанных показателей на фоне лечения. От-

Таблица 3. Значения средней частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и ее ортостатической динамики ( $\Delta$ ЧСС,  $\pm$  уд/мин) на этапах исследования в группах больных АГ

| Этап исследования               | Группы                    |                           |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                 | «+» эффект                | «-» эффект                |
| <b>Горизонтальное положение</b> |                           |                           |
| Исходно                         | 65 (57; 82)               | 70 (68; 85)               |
| 16 нед                          | 57 (53; 69) <sup>b</sup>  | 62 (60; 69) <sup>b</sup>  |
| 24 нед                          | 63 (54; 65) <sup>b</sup>  | 60 (55; 70) <sup>b</sup>  |
| <b>Вертикальное положение</b>   |                           |                           |
| Исходно                         | 80 (69; 98) <sup>a</sup>  | 89 (74; 101) <sup>a</sup> |
| 16 нед                          | 63 (58; 73) <sup>b</sup>  | 69 (66; 78) <sup>b</sup>  |
| 24 нед                          | 71 (67; 73) <sup>ab</sup> | 72 (65; 76) <sup>ab</sup> |
| <b>Ортостатическая динамика</b> |                           |                           |
| Исходно                         | +12 (+9; +15)             | +11 (+8; +14)             |
| 16 нед                          | +8 (+4; +10)              | +6 (+4; +8)               |
| 24 нед                          | +10 (+7; +12)             | +8 (+5; +13)              |

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%); а – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя в горизонтальном положении; b – достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя до лечения препаратом

метим, что исходно до лечения группа больных АГ с «положительным» эффектом характеризовалась достоверно большими значениями показателей  $S_{\text{стоя}}$  и  $\Delta S$ . Значения показателя синхронизации S в положении лежа на фоне лечения в обеих группах были сопоставимы.

Наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) и сопоставимое в обеих группах снижение среднего уровня ЧСС в положении лежа и стоя на фоне приема изучаемых БАБ (табл. 3).

Мощности низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) диапазонов спектра ВСР в положении лежа и стоя в изучаемых группах больных АГ статистически значимо не менялись на фоне лечения (табл. 4). Группа больных АГ с «отрицательным» влиянием лечения на

Таблица 4. Значения мощности низкочастотного (LF, мс<sup>2</sup>) и высокочастотного (HF, мс<sup>2</sup>) диапазонов спектра ВСР и их ортостатическая динамика ( $\Delta$ LF и  $\Delta$ HF,  $\pm$  мс<sup>2</sup>) на этапах исследования в группах больных АГ

| Этап исследования               | LF-диапазон     |                 | HF-диапазон      |                  |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|                                 | «+» эффект      | «-» эффект      | «+» эффект       | «-» эффект       |
| <b>Горизонтальное положение</b> |                 |                 |                  |                  |
| Исходно                         | 259 (100; 357)  | 288 (68; 399)   | 241 (94; 344)    | 164 (48; 218)    |
| 16 нед                          | 239 (110; 417)  | 186 (129; 339)  | 260 (175; 467)   | 219 (125; 405)   |
| 24 нед                          | 245 (170; 306)  | 301 (140; 487)  | 278 (83; 464)    | 356 (133; 654)   |
| <b>Вертикальное положение</b>   |                 |                 |                  |                  |
| Исходно                         | 263 (158; 618)  | 89 (67; 272)*   | 114 (64; 259)    | 118 (75; 126)    |
| 16 нед                          | 316 (168; 545)  | 155 (72; 226)*  | 155 (87; 294)    | 141 (67; 182)    |
| 24 нед                          | 247 (192; 473)  | 210 (79; 269)   | 223 (30; 305)    | 188 (107; 411)   |
| <b>Ортостатическая динамика</b> |                 |                 |                  |                  |
| Исходно                         | -3 (-110; +215) | -74 (-204; +21) | -91 (-191; -37)  | -63 (-96; +9)    |
| 16 нед                          | +67 (-21; +206) | -43 (-161; 0)*  | -105 (-260; -13) | -127 (-210; -73) |
| 24 нед                          | +57 (-33; +78)  | -6 (-321; +57)  | -61 (-149; -1)   | -39 (-480; +55)  |

Данные представлены в виде Me (25%; 75%); \* — достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия от такового показателя в группе с «положительным» эффектом

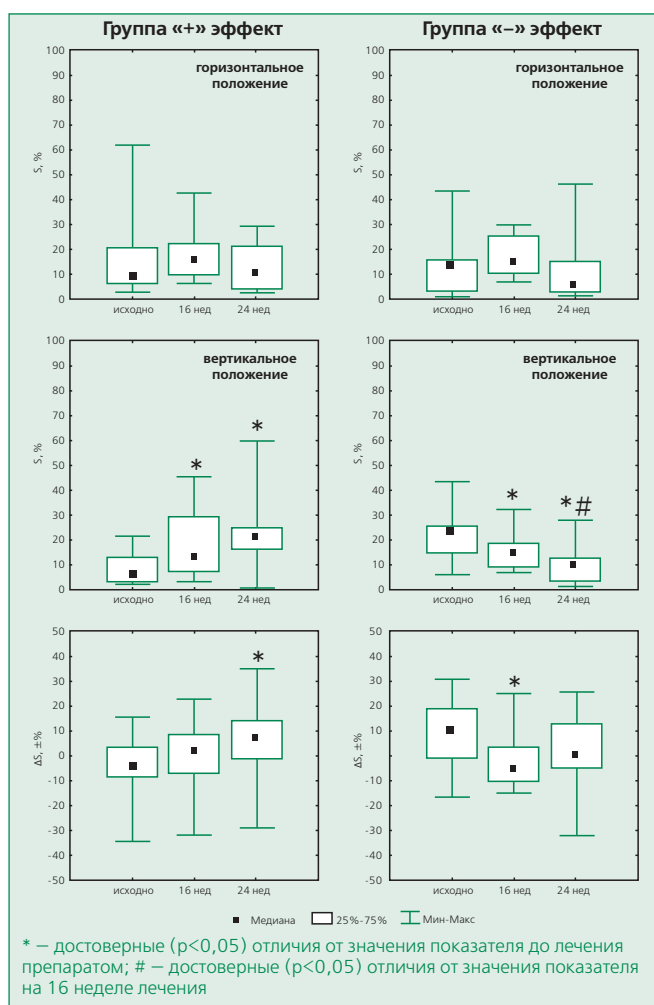


Рисунок 2. Значения суммарного процента синхронизации S на фоне лечения карведилолом или метопрололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» эффектом препарата на функциональное взаимодействие механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР

0,1 Гц-механизмы вегетативной регуляции сердца и МЦР характеризовались исходно достоверно меньшими значениями мощности LF-диапазона спектра ВСР в положении стоя.

Выявленные в исследуемых группах больных АГ низкие значения показателя синхронизации S на всех этапах наблюдения свидетельствуют о выраженной дисфункции 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы и их регуляторном разобщении.

Обнаружено, что в изучаемой категории больных АГ исследуемые препараты (карведилол / метопролол) оказывают сопоставимый антигипертензивный эффект. Отличия по динамике уровня АД на фоне лечения в изучаемых группах больных АГ свидетельствуют, что особенности влияния лечения на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в ВСР и кровенаполнении МЦР не связаны непосредственно с их влиянием на системный уровень АД.

Учитывая распределение пациентов в группах по дозам и наименованиям принимаемых препаратов в ходе исследования, можно заключить, что применение и карведилола, и метопролола у больных АГ оказывает сходное влияние на состояние вегетативной 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы.

Отметим, что больные АГ в группе с «отрицательным» влиянием лечения карведилолом / метопрололом на взаимодействие 0,1 Гц-регуляции сердца и МЦР исходно характеризовались дислипидемией и тенденцией к более высоким значениям САД.

Полученные в данном исследовании результаты позволяют предполагать, что исходно более высокий уровень САД у больных АГ 1-2-й стадии и повышенной массой тела может быть ассоциирован с последующим «отрицательным» влиянием БАБ на синхронизацию механизмов 0,1 Гц-регуляции отделов сер-

дечно-сосудистой системы. Кроме того, наличие дислипидемии у данных пациентов свидетельствует о вероятности наличия «доклинического» атеросклероза, который может уже в данное время влиять на функционирование сосудов МЦР. Можно полагать, что у таких больных АГ  $\beta$ -адреноблокаторы не являются препаратами выбора.

Во всех других случаях у больных АГ 1-2-й стадии и повышенной массой тела применение БАБ способствует положительному влиянию на 0,1 Гц-регуляцию функции сердца и микроциркуляции крови.

## Заключение

Таким образом, больные АГ 1-2-й стадии и избыточной массой тела характеризуются выраженной дисфункцией механизмов 0,1 Гц-вегетативной регуляции сердца и МЦР. Карведилол и метопролол оказывают сопоставимое влияние на синхронизованность 0,1 Гц-регуляции отделов сердечно-сосудистой системы. Однако БАБ не являются препаратами выбора у больных АГ 1-2-й стадии и избыточной массой тела/ожирением с исходным уровнем САД > 150 мм рт.ст. с позиции коррекции вегетативной дисфункции.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 2):3-32.
2. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. Med Biol Eng Comput 1985;23(4):352-8.
3. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model. Med Biol Eng Comput 1985;23(4):359-64.
4. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;280(4):R1105-15.
5. Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W. et al. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. Physiol Meas 2000;21(2):305-18.
6. Madwed J.B., Albrecht P., Mark R.G., Cohen R.J. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model. Am J Physiol 1989;256(6 Pt 2):H1573-9.
7. Киселев А.Р., Беспятаев А.Б., Посенкова О.М. и др. Внутренняя синхронизация основных 0,1 Гц - частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой. Физиология человека 2007;33(2):69-75
8. Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V. Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2002 Mar;65(3 Pt 2A):036212.
9. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I. et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2003;68(4 Pt 1):041913.
10. Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. Physica D 1997;104(3-4):219-38.
11. Tass P., Rosenblum M.G., Weule J. et al. Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. Phys Rev Lett 1998;81:3291-4.
12. Пономаренко В.И., Гриднев В.И., Прохоров М.Д. и др. Синхронизация сердечбиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника 2004;(8-9):40-51.
13. Баяевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии 2002;(24):65-86.

# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМЫЕ СТЕНОЗЫ СОННЫХ АРТЕРИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ ЭМБОЛОГЕННЫХ ИНСУЛЬТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В. В. Семенова\*, А. Н. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

**Гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий и риск развития эмбологенных инсультов у больных ишемической болезнью сердца**

В. В. Семенова\*, А. Н. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

**Цель.** Оценить риск сосудистых эмболий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с гемодинамически незначимыми бессимптомными каротидными стенозами.

**Материал и методы.** Обследовали 100 больных ИБС. Всем проводили ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и транскраниальную доплерографию, определяли липидный спектр, уровень фибриногена и Д-димера крови.

**Результаты.** У больных ИБС независимо от тяжести стенокардии выявили стеноз сонных артерий, обнаружили 165 атеросклеротических бляшек (АБ). У больных ИБС с неоднородными гипоэхогенными АБ микроэмболические сигналы (МЭС) отмечали в 44,8%, с неоднородными гиперэхогенными АБ - в 25%, с однородными гипоэхогенными АБ - в 4,16% случаев, у больных с однородными гиперэхогенными АБ МЭС не были зарегистрированы. Взаимосвязи МЭС с параметрами липидного спектра, фибриногена и Д-димера крови не обнаружили.

**Заключение.** Таким образом, у трети (27,9%) больных ИБС с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий при транскраниальном доплерографическом мониторингировании регистрировали МЭС, чаще наблюдавшиеся у больных с преобладанием гипоэхогенного компонента.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стеноз сонных артерий, атеросклеротическая бляшка, церебральная микроэмболия, эмбологенные инсульты.

РФК 2009;3:62-66

**Hemodynamic insignificant carotid arteries stenosis and risk of embolic stroke in patients with ischemic heart disease**

V.V. Semenova\*, A.N. Zakirova

Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, 450000 Russia

**Aim.** To assess a risk of vascular embolism in patients with ischemic heart disease (IHD) and hemodynamic insignificant asymptomatic carotid stenosis.

**Material and methods.** 100 patients with IHD were examined. Ultrasound scanning of the main cranial arteries and transcranial Dopplerography was performed in all patients as well as lipid spectrum, fibrinogen level and blood D-diameter concentration were evaluated.

**Results.** 165 carotid atherosclerotic plaques (AP) were detected in patients with IHD independently on angina severity. In IHD patients with nonhomogeneous hypoechogenic AP microembolic signals (MES) were revealed in 44,78%, with nonhomogeneous hyperechogenic AP - in 25%, with homogeneous hypoechogenic AP - in 4,16% of patients. MES were not recorded in patients with homogeneous hyperechogenic AP. There were not relations between MES and parameters of lipid spectrum as well as fibrinogen and D-diameter plasma levels.

**Conclusion.** Thus, during transcranial dopplerographic monitoring MES were recorded in the third part (27,9%) of IHD patients with hemodynamically insignificant carotid arteries stenosis. MES were predominantly observed in patients with nonhomogeneous AP especially with hypoechogenic components.

**Key words:** ischemic heart disease, carotid arteries stenosis, atherosclerotic plaque, cerebral microembolism, embologenic stroke.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:62-66**

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

В России отмечается неуклонное увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых преобладают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни [1]. В литературе имеются сведения, что 18–57% больных ИБС имеют сопутствующее атеросклеротическое поражение одного или нескольких бассейнов [2,3]. Высокий риск развития инсульта у лиц с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий объясняют высокой вероятностью стеноокклюдизирующего поражения магистральных артерий головы. Помимо этого, не исключается и наличие потенциальных источников эмболии в тех же сосудистых бассейнах [4-6]. Имеются работы по оценке артерио-артериальных эмболий у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками [7-11]. В настоящее время продолжаются крупные рандомизированные контролируемые исследования по оценке прогностической

значимости бессимптомных каротидных эмболических сигналов (ASED, ACES). Между тем, отсутствуют исследования, посвященные изучению частоты встречаемости артерио-артериальных эмболий у больных ИБС.

Цель нашего исследования — оценка риска артерио-артериальных эмболий у больных ИБС с гемодинамически незначимыми бессимптомными стенозами внутренних сонных артерий в зависимости от клинического течения заболевания, характеристики атеросклеротической бляшки, липидного спектра, уровня фибриногена и Д-димера крови.

## Материал и методы

Обследовано 100 мужчин (средний возраст  $57,93 \pm 0,7$  лет) с установленным диагнозом ИБС. Больные ИБС были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 50 больных с нестабильной стенокардией

I-III классов по классификации E. Braunwald (1994). Вторую группу составили 50 больных со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК в соответствии с Канадской классификацией (1974). Диагноз ИБС верифицирован на основе данных велоэргометрии, чреспищеводной электростимуляции, мониторингирования ЭКГ по Холтеру и коронароангиографии.

В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (средний возраст  $55,8 \pm 1,17$  лет). Последним провели ВЭМ для исключения скрытой коронарной недостаточности, эхокардиографию для исключения пороков сердца, ультразвуковое триплексное исследование сонных артерий для исключения атеросклероза и патологических деформаций.

Критерии включения в исследование:

- документированная ИБС,
- наличие не менее одной атеросклеротической бляшки (АБ) в общей или внутренней сонных артериях по данным ультразвукового триплексного сканирования.

Критерии исключения:

- 1) острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- 2) наличие преходящей или стойкой неврологической симптоматики;
- 3) выраженные стенозы сонных артерий (более 70%) и гемодинамически значимые деформации сонных артерий;
- 4) гемореологические нарушения;
- 5) возможные кардиоэмболии (пороки сердца, протезированные клапаны, фибрилляция предсердий, аневризмы полостей сердца и аорты и т. д.).

С целью выявления поражений магистральных артерий головы проводилось ультразвуковое триплексное сканирование с цветным доплеровским картированием на ультразвуковой системе «Philips iE 33» (PHILIPS MEDICAL SYSTEM, Голландия) датчиком 9-11 МГц. На портативной доплеровской системе Companion III (VIASYS-ERICH JAEGER, Германия) проводился билатеральный мониторинг среднечеребрических артерий в течение 60 мин с автоматической детекцией микроэмболических сигналов (МЭС).

Ультразвуковая характеристика АБ проводилась в соответствии с классификацией A. Gray-Weale et al. [12]:

- 1 тип - однородные гипозоногенные;
- 2 тип - однородные гиперэзоногенные;
- 3 тип - неоднородные с преобладанием гипозоногенного компонента;
- 4 тип - неоднородные с преобладанием гиперэзоногенного компонента.

Идентификация МЭС осуществлялась методом их автоматической детекции специальным программным обеспечением в соответствии с критериями, при-

нятыми на 9-м Международном симпозиуме по церебральной гемодинамике в 1995г. и уточненными в 2002 г. [13, 14]. Для отличия высокоинтенсивных сигналов от артефактов было взято за основу следующее:

- доплеровский МЭС является транзитным, длительностью менее 300 мс (0,3 с);
- амплитуда МЭС превышает амплитуду фонового мозгового кровотока, по крайней мере, на 3 дБ;
- МЭС являются односторонними и расположены внутри огибающей к спектру;
- МЭС возникают случайно внутри сердечного цикла и производят характерный гармоничный звук, который в зависимости от применяемого доплеровского устройства может быть похож на «щелчок», «чирикание», «стон» и т.д.

Для исследования липидного спектра забор крови проводился утром, после 12-часового голодания. Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли после осаждения из крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Исследование проводилось ферментативным методом на анализаторе ФП-901. Фракции ХС ЛПНП и ЛПОНП определялись по формуле Friedwald и соавт.:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$ ;  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПНП} - \text{ХС ЛПВП}$  в ммоль/л.

Содержание фибриногена определяли по методу A. Claus в модификации L. Thomas, H. Trobisch. Д-димер анализировали методом латексной агглютинации с использованием моноклональных антител (Dade Behring, Германия).

Полученные данные обработаны методом вариационного анализа на IBM PC с использованием программ Excel 5.0 и Primer of Biostatistics 4.03. Определялись средние величины (М), средняя ошибка ( $\pm m$ ). Достоверность показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm m$ .

## Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых больных ИБС по данным ультразвукового триплексного сканирования выявлен атеросклеротический стеноз сонных артерий. Все стенозы были бессимптомными. Всего обнаружено 165 атеросклеротических бляшек. У 65 пациентов отмечалось двустороннее поражение. Однородные гипозоногенные АБ были обнаружены в 14,55% случаев (24 бляшки); однородные гиперэзоногенные в 8,48% случаев (14 бляшек); неоднородные с преобладанием гипозоногенного компонента зарегистрированы в 40,61% (67 бляшек); неоднородные с преобладанием гиперэзоногенного компонента — в 36,36% (60 бляшек) случаев (рис. 1). В обеих группах больных ИБС преобла-

Таблица 1. Встречаемость микроэмболических сигналов от эхоструктуры АБ (в %)

| Наличие МЭС | Однородные<br>гипоэхогенные<br>(n=24) | Однородные<br>гиперэхогенные<br>(n=14) | Неоднородные<br>гипоэхогенные<br>(n=67) | Неоднородные<br>гиперэхогенные<br>(n=60) | Контроль<br>(n=20) |
|-------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|
| Есть        | 4,16 <sup>ac</sup>                    | 0                                      | 44,78 <sup>ab</sup>                     | 25 <sup>abc</sup>                        | 0                  |
| Нет         | 95,84                                 | 100                                    | 55,22                                   | 75                                       | 100                |

a- различие с контролем и однородными гиперэхогенными АБ; b- с однородными гипоэхогенными АБ; c- с неоднородными гипоэхогенными АБ при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у больных ИБС с церебральной микроэмболией и без микроэмболических сигналов ( $M \pm m$ )

| Показатель            | МЭС-положительные<br>больные (n= 35) | МЭС-отрицательные<br>больные (n=65) | Контроль<br>(n=20) |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Общий ХС, ммоль/л     | 5,78±0,77*                           | 5,63±0,23*                          | 4,37±0,1           |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,92±1,05                            | 1,76±1,24                           | 1,53±1,06          |
| ХС ЛПНП, ммоль/л      | 3,45±0,36*                           | 3,07±0,20*                          | 2,2±0,1            |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л     | 0,79±0,95                            | 1,21±1,18                           | 0,69±1,03          |
| ХС ЛПВП, ммоль/л      | 0,95±0,06*                           | 1,02±0,06*                          | 1,25±0,03          |

\*- достоверность различий с контролем ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Уровни фибриногена и Д-димера в крови у больных ИБС с церебральной микроэмболией и без микроэмболических сигналов ( $M \pm m$ )

| Показатель      | МЭС-положительные<br>больные (n= 35) | МЭС-отрицательные<br>больные (n=65) | Контроль<br>(n=20) |
|-----------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Фибриноген, г/л | 3,81±1,15                            | 3,06±0,95                           | 2,8±1,1            |
| Д-димер, мг/л   | 0,43±0,2                             | 0,31±0,14                           | 0,2±0,1            |

различия между группами незначимы ( $p > 0,05$ ).

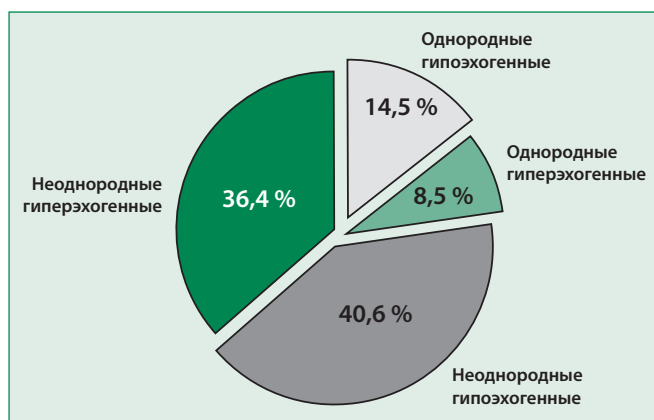


Рисунок 1. Виды обнаруженных АБ у больных ИБС (%).

дали неоднородные АБ (рис. 2).

Нами установлена зависимость микроэмболии от структурных особенностей строения АБ. В группе больных ИБС с неоднородными гипоэхогенными АБ церебральная микроэмболия отмечалась в 30 случаях из 67 (44,78%). Число зарегистрированных МЭС, в среднем, составило 2,76 за 60 мин. У пациентов с неоднородными гиперэхогенными АБ церебральная микроэмболия установлена лишь в 15 из 60 случаев (25%), среднее количество МЭС составило 1,53 за

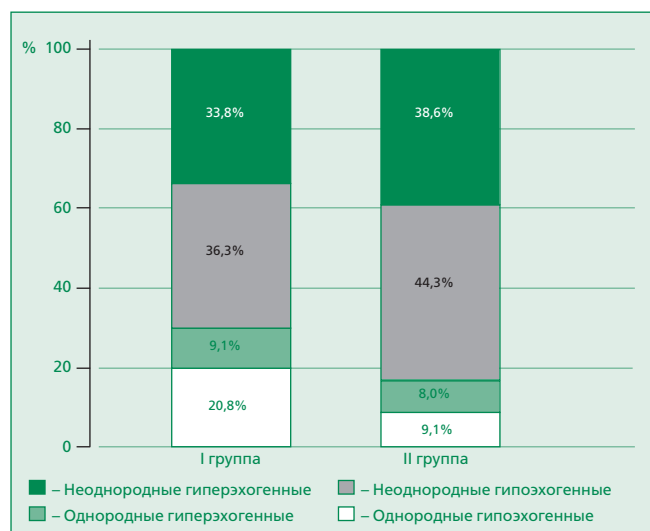
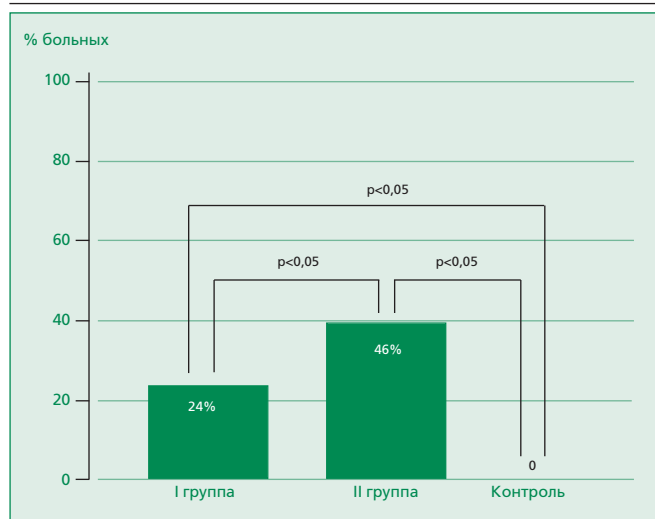


Рисунок 2. Структура выявленных АБ у больных с различным течением ИБС

60 мин. У больных с гомогенными гипоэхогенными АБ МЭС выявлена в 1 из 24 случаев (4,16%), 2 сигнала за 60 мин, а в группе больных с гомогенными гиперэхогенными АБ МЭС не были зарегистрированы (табл. 1).

В группе больных с нестабильной стенокардией



**Рисунок 3. Встречаемость микроэмболических сигналов в зависимости от клинического течения ИБС (% больных)**

МЭС-положительных пациентов было значимо меньше, чем в группе больных со стабильной стенокардией напряжения (рис. 3).

Показатели липидного спектра крови, такие как ОХС, триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП у МЭС-положительных и МЭС-отрицательных больных были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) (табл.2). Установлены значимые различия показателей ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у МЭС-положительных больных по сравнению с контрольными величинами. Кроме того у МЭС-положительных пациентов имеется тенденция к повышению уровней ОХС и ХС ЛПНП, снижен ХС ЛПВП при сопоставлении с данными МЭС-отрицательных больных.

При анализе уровня фибриногена и Д-димера в группах больных с регистрируемой микроэмболией и с отсутствием таковой отмечена тенденция к повышению их концентраций в группе МЭС-положительных больных. Однако эти различия с данными МЭС-отрицательных пациентов не были значимы ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Полученные результаты указывают на наличие повышенного риска развития артерио-артериальных эмболий у больных ИБС с гемодинамически незначимыми бессимптомными стенозами сонных артерий. Известно, что эмболия в артерии мозга является причиной развития ишемического инсульта в 45% случаях, а артерио-артериальная эмболия в 30% случаев [15,16]. В ряде исследований регистрацию микроэмболии при транскраниальном доплерографическом мониторингировании рассматривают в качестве прогностического критерия и предиктора развития сосудистых

событий [4-6]. По данным Tegos T.J. с соавт. время развития клинических проявлений после регистрации микроэмболии при симптомных бляшках в сонных артериях составляет от 1 до 3 месяцев [17].

В соответствии с данными литературы, потенциально эмбологенными (морфологически нестабильными) считаются гетерогенные бляшки [7,18]. В нашем исследовании церебральная микроэмболия чаще выявлялась именно при неоднородных АБ, которые характеризовались преобладанием гипозоногенного компонента.

У пациентов со стабильной стенокардией напряжения церебральная микроэмболия встречалась чаще, чем у больных с нестабильной стенокардией. Возможно, это является результатом антикоагулянтной терапии, которая широко применяется при лечении больных с нестабильной стенокардией. В ряде исследований показано, что использование гепарина при остром инфаркте миокарда значительно снижало риск и частоту развития церебральной микроэмболии [19,20].

Зависимость эпизодов микроэмболии от нарушений липидного спектра крови нами не установлена. Значимых различий между показателями фибриногена и Д-димера у МЭС-положительных и МЭС-отрицательных больных нами также не выявлено. Однако у МЭС-положительных больных средний уровень этих показателей был несколько выше, чем у МЭС-отрицательных, что не исключает возможности более интенсивного фибринообразования и тромбогенеза у МЭС-положительных пациентов, наличие которого может явиться одним из пусковых факторов в образовании микроэмболов.

## Заключение

Таким образом, у трети (27,9%) больных ИБС с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий при транскраниальном доплерографическом мониторингировании регистрируются эпизоды микроэмболии. МЭС выявлены как у больных со стенокардией напряжения, так и у больных с нестабильной стенокардией. МЭС чаще наблюдались у больных с неоднородными АБ с преобладанием гипозоногенного компонента. Взаимосвязи МЭС с параметрами липидного спектра, фибриногена и Д-димера крови не обнаружены.

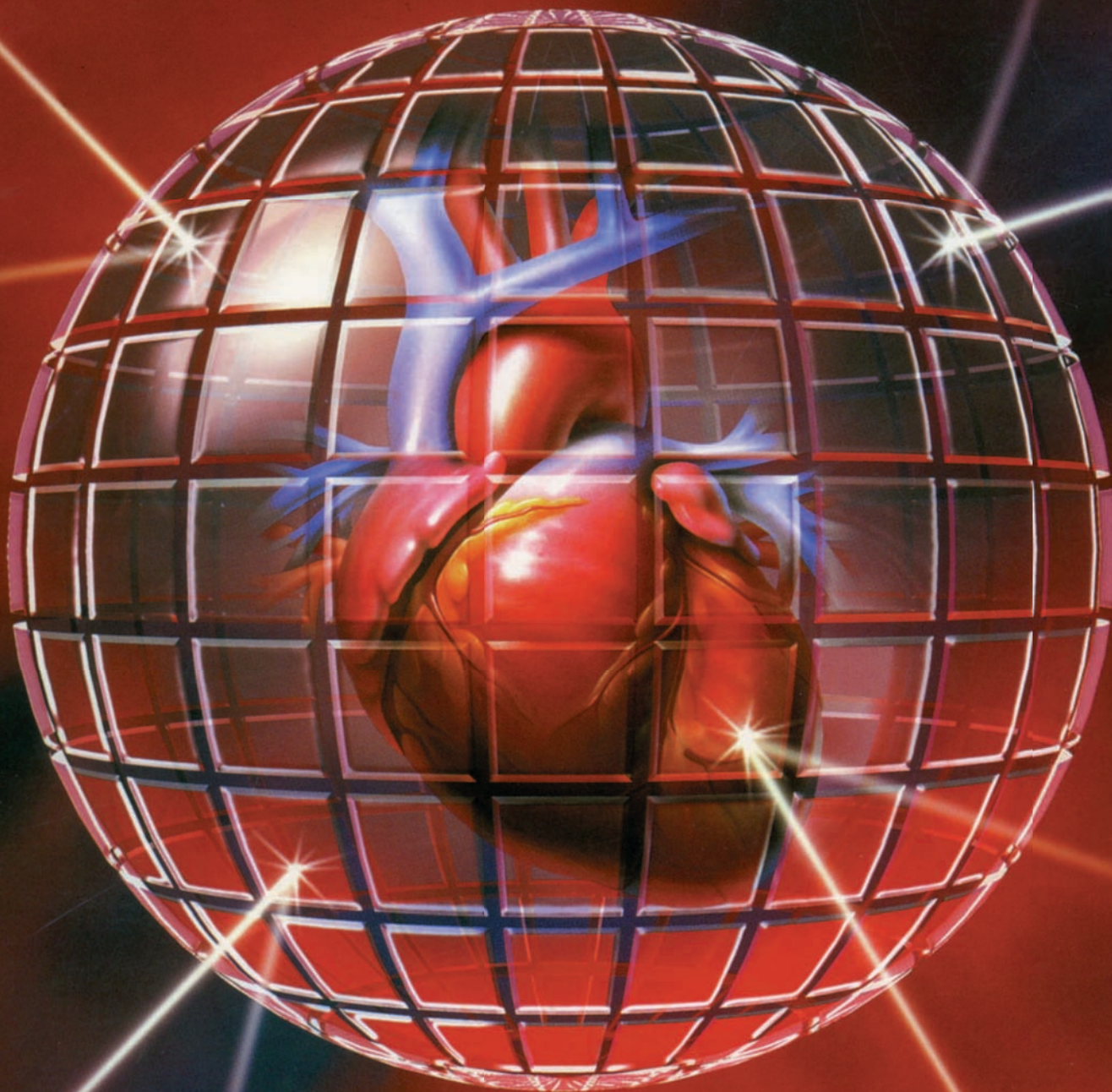
Регистрация микроэмболии может быть использована в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев в оценке тяжести течения ИБС, а также предикторов развития сосудистых событий.

## Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания и демографическая ситуация в России. В Оганов Р.Г., редактор. Труды I национального конгресса «Кардионеврология». М.: Научный центр неврологии РАМН; 2008. С. 18-23.
2. Bernstein E.F., Browse N.L. The CHAT classification of stroke. *Ann Surg* 1989;209(2):242-8.
3. Farrel B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1044-54.
4. Куперберг Е.Б., Гайдашев А.Э., Лаврентьев А.В. и др. Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей. М.: НЦССХ, 1997.
5. Одинак М.М., Вознюк И.А. Нарушения кровообращения головного мозга: медикаментозная коррекция повреждений сосудистого русла. СПб.: ВМедА, 2002.
6. Kessler C., von Maravic M., Brückmann H., Kömpf D. Ultrasound for the assessment of the embolic risk of carotid plaques. *Acta Neurol Scand* 1995;92(3):231-4.
7. Del Sette M., Angeli S., Stara I. et al. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon? *Stroke* 1997;28(7):1311-3.
8. Droste D.W., Dittrich R., Kemény V. et al. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(4):525-8.
9. Forteza A.M., Babikian V.L., Hyde C. et al. Effect of time and cerebrovascular symptoms of the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis. *Stroke* 1996;27(4):687-90.
10. Molloy J., Marcus H.S. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30(7):1440-3.
11. Orlandi G., Parenti G., Bertolucci A., Murri L. Silent cerebral microembolism in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenoses of low and high degree. *Eur Neurol* 1997;38(1):39-43.
12. Gray-Weale A.C., Graham J.C., Burnett J.R. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1988;29(6):676-81.
13. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. *Stroke* 1995;26(6):1123.
14. Нанизян А.Г. Транскраниальный доплерографический нейромониторинг церебральной эмболии. Часть 2. Функциональная диагностика 2007;(3):91-100.
15. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В: Яхно Н. Н., Штульман Д. Р., редакторы. Болезни нервной системы. М.: Медицина; 2001. С. 231-302.
16. Каплан Л. Нарушения мозгового кровообращения. В: Фрид М., Грайс С., редакторы. Кардиология в таблицах и схемах. М.: Практика; 1996. С. 558-584.
17. Tegos T.J., Sabetai M.M., Nicolaides A.N. et al. Correlates of embolic events detected by means of transcranial Doppler in patients with carotid atheroma. *J Vasc Surg* 2001;33(1):131-8.
18. Hornig C.R. Risk evaluation of anticoagulant therapy in cardioembolic stroke. In: Dorndorf W., Marx O., editors: *Stroke prevention*. Basel: Karger; 1994. P.210-221.
19. Verstraete M., Verhaeghe R., Peerlinck K., Boogaerts M.A. Haematological disorders. In: Speight T.M., Holford M.H.G., eds. *Avery's drug treatment*, 4th edn. Auckland: Addis International; 1997. P.1113-1163.

# Ренитек®†

(эналаприла малеат, MSD)



## НАСТОЯЩИЙ ЭНАЛАПРИЛ¹!



**Литература:**

1. Шашкова Г.В., Лепехин В.К., Юргель Н.В. Справочник синонимов лекарственных средств. Изд. 9-е, перераб. и доп. - М.: РЦ "ФАРМЕДИНФО", 2005. - 496 с.

**Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению**

Ренитек - зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2007.

Авторские права Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006. Все права защищены

121059, г. Москва, пл. Европы, 2, гостиница "Славянская - Радиссон", Южное Крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276. [www.msd.ru](http://www.msd.ru)  
06-2011-RNT-2007-RUCA-001-J (rev 0)



# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446

## Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- *Официальный журнал ВНОК*
- *Результаты оригинальных исследований*
- *Лекции, обзоры, анализ клинической практики*
- *Публикация Рекомендаций Европейского общества кардиологов*
- *Рецензирование, многоступенчатое редактирование*
- *Рефераты на русском и английском языке*
- *Рекомендован ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций*
- *Включен в Российский индекс научного цитирования*
- *Электронная версия по адресу [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru) и на сайте Научной электронной библиотеки*

Подписные индексы

|                     | Роспечать | Пресса России |
|---------------------|-----------|---------------|
| Для физических лиц  | 20168     | 81306         |
| Для юридических лиц | 20169     | 81309         |

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

Редакция: 625-37-49; E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru)

Издательство: 585-44-15; E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru); [vasiljev@sticom.ru](mailto:vasiljev@sticom.ru); [prepress@sticom.ru](mailto:prepress@sticom.ru); [editing@sticom.ru](mailto:editing@sticom.ru)

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

РФК

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.М. Никитина\*, А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

### Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом

Н.М. Никитина\*, А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

**Цель.** Изучить частоту встречаемости и особенности артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В исследование включены 584 пациента, находившиеся на лечении в ревматологическом отделении Саратовской областной клинической больницы.

**Результаты.** АГ выявлена у 58,6% больных РА, что существенно выше распространенности АГ в популяции. Отмечено нарастание числа случаев АГ с увеличением продолжительности РА и при высокой активности заболевания.

**Заключение.** Высокая частота встречаемости АГ у больных РА, быстрый рост заболеваемости АГ в первые годы развития РА требуют контроля уровня артериального давления у больных РА для наиболее ранней диагностики и своевременного лечения АГ. В связи с частым и регулярным применением нестероидных противовоспалительных препаратов предпочтение следует отдавать антагонистам кальция и блокаторам ангиотензиновых рецепторов II типа, что в реальной клинической практике не всегда выполняется.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, кардиоваскулярная патология, артериальная гипертензия.

РФК 2009;3:67-70

### Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis

N.M. Nikitina\*, A.P. Rebrov

Chair of Hospital Therapy, Saratov State Medical University, ul. Bolshaya Kazachia 112, Saratov, 410012 Russia

**Aim.** To study a prevalence and peculiarities arterial hypertension (HT) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Patients and methods.** 584 patients with RA were involved in the study. RA was diagnosed according to ACR criteria (1987).

**Results.** 58,6% of the patients with RA had HT. It is significantly more often than this in common population. HT prevalence was directly related with RA duration and RA activity.

**Conclusion.** High HT prevalence in patients with RA and fast growth of morbidity at the beginning of RA requires accurate blood pressure control for HT early diagnosis and timely therapy. Taking into account wide usage of non steroid antiinflammatory drugs calcium antagonists or angiotensin II receptor antagonists are more preferable in this group of patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:67-70

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nikina02@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) встречается в популяции в 1% случаев и остается одной из наиболее частых нозологических форм поражения суставов. Так, среди всех пациентов, находящихся на лечении в ревматологическом отделении Саратовской областной клинической больницы, больные РА составляют 28%. Помимо аутоиммунного воспаления в суставах, характеризующегося пролиферацией синовиальной оболочки, образованием паннуса и эрозией суставов [1], в патологический процесс при РА вовлекаются другие органы и системы [2]. Наиболее важное место занимают патологические изменения сердечно-сосудистой системы. По данным официальной статистики, кардиоваскулярные нарушения, связанные с ранним развитием атеросклероза, являются основной причиной смерти больных РА.

Одним из серьезных факторов риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ) [3]. Анализ дан-

ных литературы свидетельствует о существенном разбросе показателей встречаемости АГ у больных РА. Ряд авторов приводит данные, сопоставимые с показателями в общей популяции, — 30-39,3% [4,5,6]. Другие авторы регистрировали АГ у больных РА реже, чем в популяции, — в 16-18% случаев [7,8]. И, напротив, имеются сведения о высокой частоте встречаемости АГ при РА [9, 10].

Цель работы — изучение частоты встречаемости и особенностей развития артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом (РА).

### Материал и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе была изучена встречаемость АГ у больных РА. Для этого в исследование были включены 584 пациента, находившиеся на лечении в ревматологическом отделении с июля 2006 по февраль 2008 года с подтвержденным диагнозом РА (по критериям

ACR, 1987). Диагноз АГ устанавливали на основании трехкратно зафиксированного повышения АД более 140 и 90 мм. рт. ст. (при казуальном измерении по методу Н.С. Короткова), или по данным медицинской документации, или при наличии антигипертензивной терапии.

В исследование не включали пациентов:

- с вторичным характером АГ (поражения почек, патология эндокринной системы, сосудистая патология);
- с АГ, развившейся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (например, ишемическая болезнь сердца);
- пациенты старше 65 с клиническими проявлениями атеросклероза, что расценивалось как проявление АГ атеросклеротического генеза.

В исследование включали только тех пациентов, которые подписали информированное согласие. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава.

На втором этапе исследования для выявления особенностей развития АГ у больных РА обследовали 179 больных с РА и АГ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от времени появления АГ по отношению к дебюту РА. В первую группу вошли 72 (40,2%) пациента, у которых АГ была установлена до появления клинических признаков РА. Вторую группу составили 107 (59,7%) больных с развитием АГ на фоне уже имеющегося РА.

Средний возраст пациентов составил  $54,5 \pm 0,7$  года (от 31 до 78 лет), продолжительность РА — от 3 месяцев до 34 лет (в среднем,  $9,8 \pm 0,8$  лет). Преобладали пациенты среднего возраста (от 50 до 59 лет). Активность РА у большинства пациентов (65,3%) соответствовала высокой степени активности ( $\text{DAS28} > 5,1$ ), что связано, по всей видимости, с осо-

бенностями контингента пациентов стационара.

Базисная терапия РА проводилась у 81,4% обследованных больных, большинство из которых (65,1%) получало метотрексат в дозе 7,5-20 мг в неделю. Глюкокортикостероиды в средней дозе 7,5 мг в сутки (в пересчете на преднизолон) принимали 69,6% больных. Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), эпизодически или постоянно, сохранялась у 71,6% больных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel. Различия между показателями были признаны достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

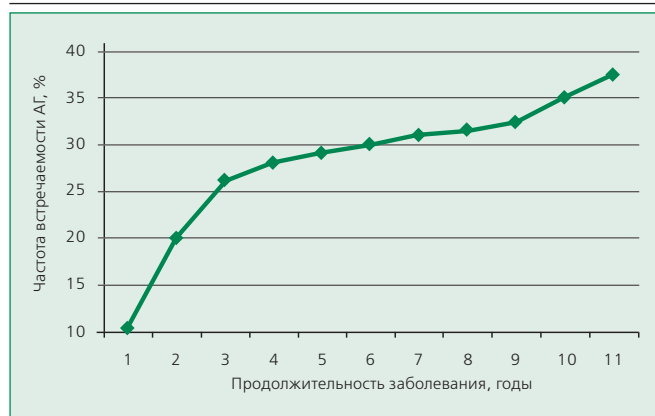
Результаты наших исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости АГ у больных РА: у 342 из 584 (58,6%) больных РА выявлялась АГ, что сопоставимо с результатами, полученными рядом других исследователей [9]. АГ одинаково часто встречалась как у мужчин (62,8%), так и у женщин (56,9%) ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что, как и в общей популяции, у больных РА с возрастом повышается доля пациентов, имеющих АГ. Если среди больных РА 18-29 лет не было ни одного пациента с АГ, то в 30-49-летнем возрасте уже у 35,6% больных выявлено повышенное АД. В 50-59-летнем возрасте до 67,6% возрастает частота встречаемости АГ и сохраняется на таком уровне в последующие годы (66,7% в возрасте 60-69 лет). Таким образом, у больных РА наибольшая встречаемость АГ отмечена в 50-59-летнем возрасте.

У большинства обследованных больных (59,7%) АГ развивалась на фоне уже имеющегося РА, у остальных пациентов АГ предшествовала появлению признаков РА. Характеристика пациентов с развитием АГ

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА в зависимости от времени возникновения АГ

| Показатель                                                | Время возникновения АГ |                           |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                                           | до РА (n=72)           | на фоне РА (n=107)        |
| Пол (Ж/М)                                                 | 67/5                   | 82/25                     |
| Возраст, годы                                             | $57,6 \pm 8,6$         | $54,4 \pm 7,2$            |
| Продолжительность РА, годы                                | $4,8 \pm 5,2$ (0,5-25) | $12,2 \pm 8,0$ (1-34) *** |
| Длительность АГ, годы                                     | $16,1 \pm 9,5$ (1-33)  | $3,4 \pm 2,9$ (1-12) ***  |
| Степень активности заболевания, n (%)                     |                        |                           |
| I                                                         | 25 (34,7)              | 29 (27,1)                 |
| II-III                                                    | 47 (65,3)              | 78 (72,9)                 |
| Наличие системных проявлений, n (%)                       | 27 (37,5)              | 40 (37,4)                 |
| Серопозитивность по РФ, n (%)                             | 54 (75)                | 89 (83,2)                 |
| Рентгенологическая стадия, n (%)                          |                        |                           |
| I-II                                                      | 46 (63,9)              | 38 (35,5) ***             |
| III-IV                                                    | 26 (36,1)              | 73 (64,5) ***             |
| Достоверность различий между группами: ***- $p < 0,001$ . |                        |                           |



**Рисунок 1. Влияние продолжительности РА на частоту встречаемости АГ**

на фоне и до развития РА представлена в табл. 1.

Подавляющее большинство пациентов в обеих группах составляли женщины (93,1 % и 76,6 %, соответственно). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту ( $57,6 \pm 8,6$  и  $54,4 \pm 7,2$  года), активности РА (преобладали пациенты с высокой активностью заболевания — 65,3 % и 72,9%, соответственно), наличию системных проявлений (у 37,5 и 37,4% больных) и ревматоидного фактора (у 75 % и 83,5% больных, соответственно). Продолжительность АГ на момент проведения исследования закономерно была значительно выше в группе пациентов с развитием АГ до РА ( $16,1 \pm 9,5$  лет по сравнению с  $3,4 \pm 2,9$  годами,  $p < 0,0001$ ), а продолжительность РА — меньше ( $4,8 \pm 5,2$  лет и  $12,2 \pm 8,0$  лет,  $p < 0,0001$ ). У больных, имеющих III-IV рентгенологическую стадию заболевания, АГ развивалась на фоне РА значительно чаще, чем при I-II рентгенологической стадии. Длительность РА к моменту развития гипертензии была различна, однако отмечена четкая тенденция к увеличению числа случаев АГ с повышением продолжительности РА (рис. 1).

Одновременно с появлением клинических признаков артрита повышение АД отмечали 13 (12,2%) больных. В течение первых 3 лет после начала РА АГ отмечена у 27 (25,2%) пациентов при продолжительности РА от 4 до 9 лет заболевания — у 27 (25,2%) больных, а после 10 лет заболевания — уже у 40 (37,4%) па-

циентов. Таким образом, наибольший риск формирования АГ на фоне РА возникает в первые три года болезни. Через 5 лет болезни частота встречаемости АГ статистически достоверно удваивается по сравнению с дебютом РА ( $p < 0,001$ ), а после 10 лет уже у каждого третьего пациента РА наблюдается АГ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, с увеличением продолжительности РА частота развития АГ нарастает, о чем свидетельствует и выявленная взаимосвязь продолжительности заболевания и развития АГ ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ).

Продолжительность РА в большей степени влияет на частоту встречаемости АГ у больных в возрасте до 60 лет. Так, среди 40-49-летних пациентов 33,2% имеют АГ при длительности РА до 5 лет и 47,9% — при РА более 10 лет. В возрасте 50-59 лет уже 56,7% больных имеют АГ при продолжительности РА до 5 лет и 69,4% при РА более 10 лет (различия в группах статистически значимы,  $p < 0,05$ ).

У лиц старшего возраста влияние продолжительности заболевания на частоту встречаемости АГ не столь заметно. У больных РА старше 60 лет с продолжительностью заболевания до 5 лет АГ встречается так же часто, как и у больных с продолжительностью РА более 10 лет (64,3 % и 67,1%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

Выявлена определенная зависимость частоты встречаемости АГ от активности заболевания (табл. 2). При высокой активности заболевания ( $DAS28 > 5,1$ ) в сопоставимых по возрасту и полу группах больных РА АГ встречается достоверно чаще, чем у лиц с низкой активностью заболевания ( $DAS28 < 3,2$ ). Если в группе больных с низкой активностью РА на момент госпитализации только у 18% была выявлена АГ, то у лиц, имеющих высокую активность РА, доля АГ увеличилась до 61,8% ( $p < 0,01$ ).

При анализе антигипертензивной терапии, получаемой пациентами РА с АГ на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации, было выявлено, что регулярно лечились 69,3% больных. При этом 33,3% пациентов получали комбинацию различных антигипертензивных препаратов, а 66,7 % — монотерапию. У 30,7 % коррекции АГ на амбулаторном этапе не производилось, что может быть связано с поздним выявлением АГ, недооценкой риска возникновения кардиоваскулярных нарушений у больных РА.

Наиболее часто применяемыми группами препаратов для лечения АГ, по данным проведенного нами анализа, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ) — 71,1% и 40% пациентов, соответственно. Антагонисты кальция на амбулаторном этапе получали только 18,2% больных РА, в то время как они не теряют эффективность (по имеющимся данным) при сочетании с НПВП в отличие от БАБ и иАПФ [11-14]. По данным литературы, препараты из группы блокаторов ан-

**Таблица 2. Частота встречаемости АГ в зависимости от степени активности заболевания**

| Показатель                                    | DAS28<3,2<br>(n=11) | DAS28>5,1<br>(n=68) |
|-----------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Средний возраст, годы                         | $54,8 \pm 10,2$     | $53,9 \pm 10,1$     |
| Женщины                                       | 81,8%               | 86,8%               |
| Продолжительность РА, годы                    | $5,4 \pm 5,8$       | $8,9 \pm 8,3$       |
| Частота встречаемости АГ                      | 18%                 | 61,8%**             |
| DAS28- Disease Activity Score; **- $p < 0,01$ |                     |                     |

гиотензиновых рецепторов II типа, в частности лозартан, также не снижают свою эффективность на фоне НПВП у больных РА [15]. Однако блокаторы ангиотензиновых рецепторов II типа в нашем исследовании не получал ни один больной.

## Заключение

Таким образом, АГ выявлена у 58,6 % пациентов РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении областной клинической больницы. Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространенность АГ в России составляет около 40% как среди мужчин, так и среди женщин [16]. Следовательно, АГ у больных РА выявляется чаще, чем в общей популяции. При этом отмечено нарастание числа случаев АГ с увеличением продол-

жительности РА и при высокой активности заболевания. Высокая частота встречаемости АГ у больных РА, наиболее частое развитие АГ в первые годы заболевания требуют контроля уровня АГ у больных РА для наиболее ранней диагностики и своевременной коррекции АГ. В связи с достаточно частым и регулярным применением НПВП предпочтение следует отдавать антагонистам кальция и блокаторам ангиотензиновых рецепторов II типа, что в реальной клинической практике не всегда выполняется.

Поскольку наличие РА повышает риск АГ, выявление различных факторов, которые могут ассоциироваться с развитием АГ у этих больных, несомненно, представляет интерес для дальнейших исследований.

## Литература

1. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(3):717-9.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Гусев Д.Е. О базисных свойствах глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. *Клиническая фармакология и терапия* 2000;9(1):55-7.
3. Wilson P.W. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7(7 Pt 2):75-125.
4. Саморядова О.С., Балабанова Р.М., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит с артериальной гипертензией — субтип ревматоидного артрита? *Клиническая ревматология* 1994;(3):13-15.
5. Boers M., Breedveld F.C., Dijkmans B.A. et al. Raised plasma renin and prorenin in rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1990;49(7):517-20.
6. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. с соавт. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. *Научно-практическая ревматология* 2006;(4):28-34.
7. Зверева К.В., Грунина Е.А., Надинова Н.Н.. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Тер арх* 1997;(5):26-7.
8. Истомина А.В., Каракин А.А., Хрусталева О.А. Исследование нарушений ритма сердца, суточной динамики артериального давления и внутрисердечной гемодинамики у больных ревматоидным артритом. *Российский кардиологический журнал* 1999;(6):18-20.
9. Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2005;(5):23-6.
10. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46(9):1477-82.
11. Pavlicević I., Kuzmanić M., Rumboldt M., Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15(3):e372-82.
12. Houston M.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991;90(5A):42S-47S.
13. Sahloul M.Z., al-Kiek R., Ivanovich P., Mujais S.K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. Cooperative malfeasance. *Nephron* 1990;56(4):345-52.
14. Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994;272(10):781-6.
15. Daneshmandi N., Lewanczuk R.Z., Russell A.S., Jamali F. Drug-disease interactions: losartan effect is not downregulated by rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2006;46(11):1344-55.
16. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболевания и укрепление здоровья 2001;(2):3-7.

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская\*

Кафедра внутренних болезней №2, Казанский государственный медицинский университет  
420012, Россия, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

### Применение антикоагулянтов при остром коронарном синдроме

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская\*

Кафедра внутренних болезней №2, Казанский государственный медицинский университет 420012, Россия, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Обсуждается клиническая эффективность нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при остром коронарном синдроме. Особое внимание уделяется новому синтетическому производному гепарина фондапаринуксу (Арикстра). Представлен собственный небольшой клинический опыт применения фондапаринукса.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антикоагулянты, фондапаринукс.

**РФК 2009;3:71-75**

### Anticoagulants in acute coronary syndrome

I.A. Latfullin, A.A. Podolskaya\*

Chair of Internal Medicine N 2, Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, 420012 Kazan, Republic Tatarstan, Russia

Clinical efficacy of unfractionated and low molecular heparins in acute coronary syndrome is discussed. New synthetic heparin derivative fondaparinux (Arixtra) is focused. Author's brief experience of fondaparinux clinical implementation is presented.

**Key words:** acute coronary syndrome, anticoagulants, fondaparinux.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:71-75**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): raushania13@rambler.ru

## Введение

В большинстве стран ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на прогресс в диагностике и лечении данного заболевания, остается основной причиной сердечно-сосудистой смерти. В период обострения ИБС, обозначаемый как острый коронарный синдром (ОКС), угроза возникновения осложнений и неблагоприятных исходов заболевания наиболее высока. Термин ОКС, как известно, объединяет такие клинические состояния, как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия (НС). ОКС является следствием различной степени выраженности атеротромбоза и последующих дистальных тромбоэмболий.

## Антитромботическая терапия пациентов с ИБС

Пациент с симптомами обострения ИБС (учащение и усугубление ангинозных приступов) по характеру изменений ЭКГ может быть отнесен к одной из двух основных форм: ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST (ОКС PST и ОКС БПST). Тромбоз, определяющий этапы развития ОКС, может быть предотвращен или эффективно купирован тремя классами фармакологических средств: антикоагулянтами, антитромбоцитарными препаратами и фибринолитическими

средствами. Препараты первых двух классов предотвращают формирование и рост тромба, тогда как последние лизируют уже образовавшиеся тромбы. Первые два класса препаратов применяются как при ОКС PST, так и при ОКС БПST.

Вполне естественно предположить, что терапию больных с ОКС надо начинать с тромболитических средств. Однако для этого необходимы соответствующие показания (прежде всего, подъем сегмента ST выше изолинии хотя бы в двух любых отведениях ЭКГ), а сроки диагностики синдрома не должны превышать 6 часов. По нашим данным, количество подобных больных даже для специализированного отделения неотложной кардиологической помощи не превышает 40%, к тому же, нередко имеются прямые противопоказания для проведения тромболизиса. В подобных случаях средствами выбора становятся препараты упомянутых выше двух первых классов, которые успешно «работают» как при ОКС PST, так и при ОКС БПST, тем самым определяя принцип рациональной терапии в конкретно сложившейся ситуации.

## Фармакотерапия атеротромбоза: место антикоагулянтов

Антикоагулянтные препараты — это нефракционированный

рованный и низкомолекулярные гепарины. Нефракционный гепарин (НФГ) действует как антикоагулянт, активируя антитромбин и катализируя инактивацию тромбина и активизированного фактора X (фактор Ха) антитромбином (АТ).

Пациентам с ОКС на догоспитальном этапе необходимо назначить 325 мг ацетилсалициловой кислоты (таблетку разжевать, запить водой, прополаскивая рот). При ОКС ПСТ пациентам, которым вводился фибринолитический препарат, рекомендуется НФГ: вначале болюсом — 60 Ед/кг (максимум 4 000 Ед), затем терапия продолжается в виде инфузии 12 Ед/кг/час (максимум 1 000 Ед/час) в первые сутки от начала заболевания. В последующем переходят на подкожное введение НФГ по 5 000 ЕД 4 раза в день в течение 5-7 суток. При ОКС БПСТ схема введения НФГ идентична приведенной выше. Максимальные суточные дозы, рекомендованные результатами различных исследований, варьируют в больших пределах (даже до 32 000 ЕД в сутки). Но, вероятно, только контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ: целевое = 50-75 секунд [1]) позволяет определить требуемую дозу.

Напомним, что применение НФГ сопряжено с рядом практических трудностей в достижении адекватного режима гипокоагуляции. Этому способствуют, прежде всего, его фармакологические особенности. Известно, что эффект НФГ часто непредсказуем в силу индивидуальных вариаций в связывании и нейтрализации белками и клеточными элементами крови. Поэтому введение НФГ требует обязательного лабораторного контроля — определения АЧТВ. При применении гепарина необходим контроль уровня гемоглобина, гематокрита, числа тромбоцитов. Помимо этого, на фоне его введения может развиваться аллергическая реакция (антидотами гепарина являются протамин сульфат; толуидиновый синий;  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота; полибрен).

Гепарины с низким молекулярным весом [низкомолекулярные гепарины (НМГ)] — фрагменты стандартного гепарина, получаемые путем химической или ферментативной деполимеризации, составляющие приблизительно одну треть размера молекулы гепарина. Деполимеризация гепарина ведет к изменениям его антикоагулянтных свойств, биодоступности и фармакокинетики. НМГ обычно применяются в фиксированных дозах для профилактики тромбоза коронарных артерий или в дозах, отрегулированных по весу тела, когда необходимо получить терапевтический эффект. Дозирование НМГ упрощено (в большинстве случаев это две подкожные инъекции в день). Лабораторный контроль обычно не нужен, поэтому затраты на ведение таких пациентов снижаются.

## Низкомолекулярные гепарины: данные исследований

Типичными представителями НМГ являются дальтепарин, эноксапарин, надропарин кальция. Для одного из рекомендуемых к применению НМГ, эноксапарина, превосходство над НФГ не ограничивается только удобством применения. При объединенном анализе данных ряда исследований по сравнению эффективности эноксапарина и НФГ при ОКС БПСТ (21 946 больных) показано преимущество эноксапарина над НФГ в виде снижения риска развития таких серьезных неблагоприятных исходов, как смерть и инфаркт миокарда (ИМ). Это преимущество достигалось без существенного дополнительного риска крупных кровотечений и увеличения потребности в применении препаратов крови для лечения этих кровотечений [2].

Исследование эноксапарина проводилось и в России: основная цель состояла в оценке переносимости НМГ в условиях традиционного лечения ОКС БПСТ. Продолжительность лечения составляла от 2 до 8 суток (в среднем — 4,5 суток). При оценке к 15 суткам наблюдения среди больных, получавших эноксапарин, отмечены низкая частота развития нефатальных ИМ (1,05%) и смертей (0,35%) [3].

Изучению другого НМГ, надропарина, было посвящено международное исследование FRAX.I.S. [4]. Достоинством этого исследования является тщательный контроль за адекватностью дозирования НФГ, а также сопоставимое по продолжительности изучение эффективности и безопасности НФГ и надропарина. Результаты FRAX.I.S. показали, что применение надропарина в течение первых 6 дней при ОКС БПСТ было столь же безопасным и эффективным, как при в/в инфузии НФГ. В то же время, более длительное введение надропарина не увеличивало эффективность лечения и было сопряжено с более высоким риском осложнений [4].

В других исследованиях проводилась сравнительная (по отношению к НФГ) оценка эффективности дальтепарина в лечении ОКС БПСТ (FRIC и FRISC II). В исследовании FRIC (1 482 больных) сравнение эффективности дальтепарина и НФГ в период «острой фазы» заболевания не показало каких-либо преимуществ одного перед другим. Так, кумулятивная частота основных коронарных событий (случаи смерти, ИМ, рецидивы стенокардии) в первые 6 дней в группе больных, получавших дальтепарин, составляла 9,3%, а среди больных, получавших НФГ — 7,6% ( $p=0,33$ ). Частота случаев смерти и ИМ была равной 3,9% и 3,6%, предпринятой реваскуляризации — 4,89% и 5,3%, соответственно ( $p>0,05$ ).

Исследование FRISC II с дальтепаринном предусматривало сравнение «ранней инвазивной» и «консервативной» стратегий в лечении больных ОКС

БПСТ. Первые 5 дней до рандомизации («открытая фаза» лечения) больные получали дальтепарин из расчета 120 МЕ/кг через 12 часов. В дальнейшем больным, лечение которых было консервативным, дальтепарин назначали на протяжении 3 последующих месяцев. Мужчинам с массой тела менее 70 кг и женщинам с массой тела менее 80 кг НМГ назначали по 5 000 МЕ п/к 2 раза в день, при большей массе тела — 7500 МЕ 2 раза в день. Изменение режима дозирования дальтепарина в фазе длительной терапии сопровождалось к концу 30 дня наблюдения достоверным снижением частоты смертей и случаев ИМ — 3,1% в сравнении с 5,9% в группе плацебо ( $p=0,002$ ). К концу 3 месяца наблюдения статистически значимо уменьшилась и кумулятивная частота смертей, ИМ, реваскуляризации: в группе дальтепарина она составляла 29,2%, в группе плацебо — 33,4% ( $p=0,031$ ). Однако по прошествии 6 месяцев наблюдения частота всех учитываемых событий между группами не различалась. Таким образом, применение дальтепарина в течение первого месяца позволило снизить риск ИМ и смерти среди больных, ожидающих процедуру реваскуляризации [3].

### Фондапаринукс: новый антитромботический препарат

В 2005 году наметился еще один претендент в группу антитромботических препаратов для лечения ОКС БПСТ — фондапаринукс (Арикстра, GlaxoSmithKline), формально являющийся производным гепарина. Фондапаринукс — синтетический пентасахарид, который селективно связывает антиромбин и ингибирует фактор Ха. Подобное действие позволяет более эффективно снижать активность тромбина: блокада одной молекулы фактора Ха предотвращает образование 50 молекул активного тромбина (IIa фактора). После блокады молекулы фактора Ха фондапаринукс высвобождается и оказывается способным связываться с другими молекулами фактора Ха. На предварительных стадиях изучения этого препарата (антикоагулянта) была продемонстрирована фармакокинетика, допускающая п/к введение препарата один раз в сутки без необходимости в рутинном коагулологическом контроле. Препарат имеет биодоступность, близкую к 100%, и линейный дозозависимый фармакокинетический профиль при п/к введении. Он не подвергается метаболизму и выводится преимущественно с мочой. Пик концентрации этого антикоагулянта в крови достигается через 1-3 часа после инъекции [5]. Практически отсутствует связывание фондапаринукса с белками крови и эндотелием.

Поиск подходящей для применения при ОКС БПСТ дозировки фондапаринукса выполнен в исследовании PENTUA [6]. Рекомендованная доза после этого ис-

следования составила 2,5 мг фондапаринукса в сутки.

В 2006 году были подведены итоги двух крупных международных исследований по изучению эффективности и безопасности нового представителя класса НМГ фондапаринукса в сравнении с эноксапарином (OASIS-5) и НФГ (OASIS-6). OASIS-5 — это крупное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование по изучению эффективности и безопасности фондапаринукса в сравнении с эноксапарином при ОКС БПСТ [7]. В исследование было включено 20 078 пациентов. Рандомизация проводилась в первые сутки от начала ОКС. В исследование включались пациенты в возрасте  $\geq 60$  лет, имеющие повышенный уровень тропонина или МБ-КФК, а также изменения на ЭКГ, характерные для ОКС. Пациенты с недавно перенесенным геморрагическим инсультом, уровнем креатинина сыворотки крови более 265 мкмоль/л или клиренсом креатинина менее 30 мл/мин не включались в исследование.

Все пациенты наблюдались от 90 до 180 дней. Первичными конечными точками являлись: смерть от всех причин, ИМ и рефрактерная ишемия в течение 9 дней. Вторичными точками исследования были: ИМ или смерть больного, ИМ или рефрактерная ишемия в течение 6 месяцев. Также собиралась и анализировалась вся информация по развитию инсультов. Первичная безопасность оценивалась по наличию массивных кровотечений. Показатель отношения риска и пользы оценивался на основании комбинации первичной эффективности и безопасного исхода.

После рандомизации пациентам назначался фондапаринукс 2,5 мг/сут плюс плацебо эноксапарина 2 раза в день п/к или эноксапарин 1 мг/кг массы тела 2 раза в день п/к плюс плацебо фондапаринукса 1 раз в день п/к. Фондапаринукс назначался до момента выписки пациента из стационара или более 8 дней. Эноксапарин использовался от 2 до 8 дней при условии, что пациент находился в стабильном состоянии. Результаты исследования OASIS-5 позволили выявить, что при использовании фондапаринукса к 9-му дню у пациентов с ОКС отмечалось достоверно меньшее количество массивных кровотечений, чем при лечении эноксапарином (2,2 и 4,1%, соответственно;  $p<0,001$ ). Данная разница сохранялась в течение всего длительного периода наблюдения. Применение фондапаринукса по сравнению с эноксапарином ассоциировалось с меньшей частотой фатальных (7 из 22 случая, соответственно;  $p=0,005$ ), тяжелых (70 из 126 случаев, соответственно,  $p<0,001$ ) и малых кровотечений (1,1 и 3,2%, соответственно). В целом, общая частота кровотечений оказалась достоверно меньше в группе фондапаринукса по сравнению с эноксапарином (3,3 и 7,3%, соответственно). Частота развития рефрактерной ишемии и смертельных исходов

при лечении фондапаринуксом также оказалась достоверно меньше, чем при лечении эноксапарином (7,3 и 4,1 %, соответственно;  $p < 0,001$ ). Этот эффект сохранялся к 30-му и 180-му дням терапии фондапаринуксом: снижение риска развития ИМ, инсульта и смертельных исходов (11,3 против 12,5% у эноксапарина;  $p = 0,007$ ) [7].

Таким образом, результаты исследования OASIS-5 позволили сделать следующие выводы:

- фондапаринукс оказался таким же эффективным, как эноксапарин (по частоте ишемических событий к 9 дню);
- при лечении фондапаринуксом отмечалось достоверно меньшее количество кровотечений, чем при терапии эноксапарином;
- терапия фондапаринуксом ассоциировалась с более выраженным улучшением показателей долгосрочной заболеваемости и смертности по сравнению с эноксапарином [7].

В исследовании OASIS-6 оценивалось влияние фондапаринукса на смертность и риск повторного развития острого ИМ у пациентов с ОКС ПСТ. OASIS-6 — это рандомизированное двойное слепое исследование, в котором принимало участие более 12 000 пациентов из 447 центров в 41-й стране мира [8]. Исследование OASIS-6 показало умеренное снижение смертности и риска развития повторного ИМ при терапии фондапаринуксом в сравнении со стандартной терапией. Применение фондапаринукса в отличие от других антитромботических препаратов (НМГ, прямые ингибиторы тромбина, антитромбоцитарные препараты) снижало частоту летальных исходов и риск развития повторных ИМ без увеличения риска развития кровотечений или геморрагических инсультов. В течение первых 9 дней после рандомизации отмечалось снижение смертности пациентов от повторного ИМ на 17%. Этот ранний эффект прослеживался и в дальнейшем на протяжении всего исследования (к 30-му дню — на 14%, к концу исследования — на 12%). Снижение общей смертности приводило и к значительному снижению смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы с небольшим влиянием на внесердечную смертность. Отмеченное снижение смертности и частоты развития повторного ИМ является уникальной особенностью фондапаринукса по сравнению с другими антитромбоцитарными средствами.

Кроме того, показано, что фондапаринукс может безопасно применяться у больных с ОКС, которым ранее назначался НФГ (если доза составляла менее 5000 ЕД). У больных ОКС с ранее проводимым тромболизом применение фондапаринукса на 21% уменьшает смертность и частоту развития повторного ИМ. У больных, которые ранее получали реперфузионную терапию, риск смертельного исхода и развития повторно-

го ИМ снизился на 19%. В качестве тромболитической терапии в большинстве случаев использовалась стрептокиназа. Вместе с тем, не получено достоверных различий по риску смерти и развития повторного ИМ в зависимости от вида тромболиза. Также в этом исследовании показано, что уже к 9-му дню терапии фондапаринуксом достоверно уменьшались смертность и частота развития ИМ и тяжелых кровотечений ( $p = 0,003$ ). Подобная тенденция сохранялась и к 30-му дню ( $p = 0,005$ ). Показатели объединенной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) при терапии фондапаринуксом также достоверно снижались к 9-му ( $p = 0,002$ ), 30-му дню ( $p = 0,004$ ) и окончанию исследования ( $p = 0,009$ ) [8].

Приведем собственные предварительные данные. В условиях отделения неотложной кардиологии БСМП Казани фондапаринукс был назначен 20 пациентам (14 мужчин и 6 женщин в возрасте от 53 до 65 лет, средний возраст  $60 \pm 1,95$ ) с ИМ. ИМ с зубцом Q передней и нижней локализации имели 7 пациентов, ИМ без зубца Q передней и нижней локализации — 13 пациентов. Препарат назначался в дозе 2,5 мг/сут внутривенно в первый день лечения, затем по 2,5 мг/сут п/к. Помимо этого, все пациенты получали традиционное лечение (ацетилсалициловая кислота 0,125 мг,  $\beta$ -адреноблокатор метопролол 25 мг/сут, ингибитор АПФ эналаприл 5 мг/сут, симvastатин 10 мг/сут. Средняя длительность лечения фондапаринуксом составила 5 дней. Всем больным проводилось комплексное клиничко-лабораторно инструментальное исследование (электрокардиографическое исследование в динамике, эхокардиография).

Исходные лабораторные показатели активированного времени рекальцификации (ABP)  $53 \pm 2,5$  с не изменились на фоне введения фондапаринукса — ABP  $52 \pm 1,5$  с. Однако у одной больной возник рецидив ИМ с зубцом Q на пятый день от начала лечения (протромбиновый индекс 95%, ABP 49 с, этаноловый тест-отрицательный, фибриноген 4 г/л, фибринолитическая активность 3,5 ч). При назначении фондапаринукса в дозе 2,5 мг/сут мы не наблюдали побочных эффектов (в частности, кровотечений).

## Заключение

Нет сомнений, что антикоагулянтная терапия — обязательный компонент лечения больных с ОКС. Различные производные гепарина все еще составляют основу лечения ИМ в большинстве клинических ситуаций. Некоторые из изученных при данном заболевании низкомолекулярных гепаринов, прежде всего, из-за простоты использования являются средствами выбора у этой категории больных, например эноксапарин — согласно действующим рекомендациям — антикоагулянт, в доказательной базе которого имеют-

ся указания на большую, чем у НФГ, эффективность [1]. С появлением фондапаринукса расширился список антикоагулянтов, разрешенных к использованию в остром периоде ИМ. Данный препарат не только удобен

в употреблении, но и предпочтителен из-за значительного снижения риска кровотечения и ценовой доступности.

## Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8 приложение):3-66.
2. Petersen J., Mahaffey K.W., Hasselblad V. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004;292(1):89-96.
3. Шалаев С.В. Низкомолекулярные гепарины в лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. Consilium medicum 2002;4(3):148-50.
4. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparin in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J. 1999;20(21):1553-62.
5. Аверков О.В. Низкомолекулярные гепарины в новых рекомендациях по ведению больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Клиническая фармакология и терапия 2008;17(1):36-40.
6. Simoons M., Bobbink I.W., Boland J. et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. J Am Coll Cardiol 2004;43(12):2183-90.
7. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354(14):1464-76.
8. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006;295(13):1519-30.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: СКРЫТАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И «ГИПЕРТОНΙΑ БЕЛОГО ХАЛАТА»

В.М. Горбунов, М.И. Смирнова

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

**Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертония белого халата»**

В.М. Горбунов\*, М.И. Смирнова

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

Внедрение в клиническую практику современных амбулаторных методов измерения артериального давления (АД) позволило значительно усовершенствовать диагностику артериальной гипертонии (АГ), но в то же время создало специфические проблемы. Состояния, при которых имеется несогласованность результатов амбулаторных и клинических измерений АД, известны как «гипертония белого халата» (ГБХ) и скрытая АГ. Большой интерес вызывает изучение этих же состояний у больных, получающих антигипертензивную терапию. ГБХ на лечении (достижение целевых уровней АД по данным амбулаторных измерений при отсутствии контроля клинического АД) встречается в 10-20% случаев. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у таких пациентов существенно не отличается от такового у лиц с оптимальным контролем АД. Для скрытой АГ на лечении нами предложен специальный термин «скрытая неэффективность лечения» (СНЛ), распространенность которой составляет от 5,4 до 23%. При СНЛ риск ССО в 2,5-3,0 раза превышает таковой при полностью контролируемой АГ и примерно аналогичен риску при неэффективной терапии. Развитие СНЛ более вероятно у лиц мужского пола относительно молодого возраста, курящих, имеющих признаки поражения органов-мишеней АГ. Согласно нашим данным, предикторами данного состояния могут также быть некоторые психосоциальные характеристики больных, исходные характеристики суточного профиля АД (повышенная вариабельность, стабильно повышенный уровень АД в рабочее время), прием некоторых антигипертензивных препаратов. Таким образом, примерно у трети больных АГ, получающих антигипертензивную терапию, клинические измерения могут давать неточные сведения об истинном уровне АД. Поэтому при выработке тактики ведения больных с АГ важно оценивать общий риск ССО и рационально использовать амбулаторные методы измерения АД, в том числе для оценки эффективности лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, скрытая гипертония, гипертония белого халата, суточное мониторирование артериального давления.

**РФК 2009;3:76-82**

**Contemporary problems of evaluation of hypertension treatment efficacy: masked hypertension and white coat hypertension.**

V.M. Gorbunov\*, M.I. Smirnova

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

The implementation of contemporary ambulatory methods of BP level evaluation in clinical practice improved diagnostics of arterial hypertension (HT), but at the same time faced with specific problems. White coat HT (WCHT) and masked HT are characterized by inconsistency between ambulatory and clinical BP levels. Studying of these conditions in patients receiving antihypertensive therapy is important. The WCHT during treatment (target ambulatory BP levels and no control of clinical BP) is observed in 10-20% of patients. The cardiovascular risk in these patients does not differ significantly from the risk in patients with controlled BP. Masked HT (target levels of clinical BP and no control of ambulatory BP) is observed in 5,4-23% of patients. The cardiovascular risk in patients with masked HT is 2,5-3,0 times more than that in patients with controlled HT and comparable with risk in patients with ineffective antihypertensive therapy. Thus, clinical measurements can give inexact data about true BP level in one third of treated hypertensive patients. Therefore the evaluation of cardiovascular risk and correct usage of ambulatory BP measurement is important for choice of therapy tactics in patients with HT.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, masked hypertension, white coat hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:76-82**

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

Давно известно, что амбулаторное измерение артериального давления (АД) — суточное мониторирование (СМАД) или самоконтроль (СКАД) — дает более точную информацию об истинном уровне АД у пациента по сравнению с традиционными клиническими измерениями. В то же время, измерение АД по методу Н.С. Короткова до сих пор остается «золотым стандартом» в диагностике артериальной гипертонии (АГ) и оценке эффективности терапии. Независимое прогностическое значение традиционных измерений АД доказано в крупном исследовании PAMELA [1].

Совместное использование двух методов измерения АД создает специфические ситуации: результаты могут быть согласованными, но могут и принципиально

различаться. Возможны 4 варианта соотношения результатов клинического и амбулаторного АД: нормотония, стабильная АГ, «гипертония белого халата» (ГБХ) и, наконец, скрытая АГ.

Феномен ГБХ (повышенное клиническое АД при нормальном амбулаторном) интенсивно изучался в 90-е годы прошлого века и в настоящее время считается относительно благоприятным с точки зрения прогноза [2, 3]. Скрытая АГ (нормальное клиническое АД при повышенном амбулаторном) интенсивно изучается в настоящее время и вызывает много споров. Последние данные о прогностическом значении скрытой АГ (в частности, мета-анализ R. Fagard и A. Cornelissen [3]) показывают, что риск сердечно-сосудистых ослож-

нений (ССО) у больных со скрытой АГ относительно лиц с нормальным АД практически столь же высок, как и при стабильной АГ.

Поскольку значительное число больных АГ получает антигипертензивную терапию, изучение ситуаций «несогласованности» амбулаторных и традиционных измерений АД на фоне лечения представляет значительный практический интерес.

## Некоторые терминологические вопросы

До внедрения в практику СМАД антигипертензивная терапия назначалась всем пациентам с повышенным уровнем «офисного» АД, в том числе больным с ГБХ. Известно, что реакция лиц с ГБХ на медикаментозное лечение может быть весьма парадоксальной: как правило, у этих больных снижается только клиническое, но не амбулаторное АД [4]. Согласно современным представлениям, этим пациентам рекомендуются, прежде всего, немедикаментозные методы лечения [5]. У больных со стабильной АГ реакция на антигипертензивную терапию значительно более «предсказуема»: снижается уровень как клинического, так и амбулаторного АД. Следовательно, у этой категории больных контроль эффективности терапии с помощью традиционных измерений АД более информативен. Однако и у пациентов со стабильной АГ использование только клинических измерений АД часто искажает картину и приводит к неверным выводам. Очевидно, что у больных, получающих антигипертензивную терапию, также возможны 4 варианта соотношения результатов клинического и амбулаторного измерения АД (рис. 1).

Случаи «согласованности» нормальных результатов клинического и амбулаторного АД не вызывают затруднений в оценке — можно говорить о достижении оптимального антигипертензивного эффекта. Нормальный уровень клинического АД при повышенном амбулаторном свидетельствует о ситуации, аналогичной скрытой АГ. Формально, говорить о «скрытой АГ» применительно к больным, уже получающим ан-

тигипертензивную терапию, нельзя [6], так как сам факт лечения автоматически свидетельствует об АГ. Поэтому нами был предложен термин «скрытая неэффективность лечения АГ» (СНЛ) [7]. СНЛ во многих методологических аспектах (распространенность, прогноз, некоторые предикторы) сходна со скрытой АГ, но, разумеется, есть и отличия.

Интерес представляют ситуации, когда сохраняется повышенный уровень клинического АД. Выраженный «эффект белого халата» может привести к значительной недооценке эффективности лечения. Если при этом достигнутый уровень АД оказывается объективно нормальным, то данное состояние можно определить как «ГБХ на лечении» (white coat hypertension in medicated patients, false non-responder hypertension), в отличие от «истинной» неэффективности лечения.

Согласно рекомендациям ESH, о «резистентной» или «рефрактерной» АГ можно говорить в том случае, когда, несмотря на прием трех и более антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в адекватных дозах и грамотное изменение образа жизни, уровень клинического АД остается  $\geq 140/90$  мм рт. ст. [5]. Применение СМАД или СКАД позволяет классифицировать таких пациентов на имеющих «истинную резистентность» (с повышенным уровнем амбулаторного АД) и имеющих псевдорезистентность (с нормальным уровнем амбулаторного АД и выраженным «эффектом белого халата») (см. рис. 1). Другими основными причинами псевдорезистентности являются, как известно, неправильный выбор манжеты для измерения АД и «псевдогипертония» у пожилых [5]. Таким образом, выявляемая с помощью амбулаторного измерения АД псевдорезистентность является предельным проявлением ГБХ на лечении.

## Гипертония белого халата на лечении

В целом, использование СКАД, и особенно СМАД, позволяет избежать недооценки эффективности лечения, связанной с влиянием «эффекта белого халата». Поэтому больные, находящиеся под контролем СМАД, получают, в среднем, значительно менее «агрессивную» терапию, по сравнению с пациентами, у которых проводится лишь клиническое измерение АД. Показательны в этом отношении результаты давнего исследования APHN [8]. Антигипертензивная терапия в процессе наблюдения была полностью отменена у 26,3% больных в группе контроля с помощью СМАД и лишь у 7,3% больных в группе традиционных измерений АД. Напротив, доля пациентов, нуждавшихся в комбинированной терапии, составила, соответственно, 27,2 и 42,7%. В Европейских рекомендациях по измерению АД содержится и такое утверждение: применение СМАД для контроля эффективности лечения позволяет

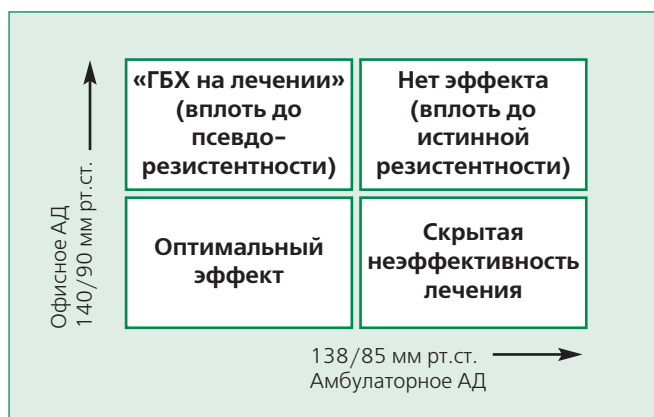


Рисунок 1. Роль амбулаторного АД в контроле эффективности терапии

Таблица 1. Признаки поражения органов-мишеней и осложнения АГ у больных, резистентных к терапии [10]

| Признак                     | Истинная резистентность (n=161) | Псевдо-резистентность (n=125) |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| ГЛЖ                         | 85 (83,3%)                      | 58 (76,3%)                    |
| ММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )    | 152,3±50,2                      | 139,1±41,3*                   |
| ИБС                         | 37 (25,5%)                      | 24 (22,6%)                    |
| ХСН                         | 12 (8,5%)                       | 6 (5,7%)                      |
| ЦВБ                         | 31 (21,8%)                      | 16 (15,2%)                    |
| Ретинопатия                 | 57 (58,8%)                      | 33 (54,1%)                    |
| Нефропатия                  | 57 (40,1%)                      | 26 (23,9%)**                  |
| Периферический атеросклероз | 8 (5,6%)                        | 6 (5,7%)                      |

Данные представлены как М±SD либо n (% относительно общего числа обследованных по данному признаку); \*-p<0,05; \*\*-p<0,01; ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

получить хороший результат в отношении регресса гипертрофии миокарда при использовании меньших доз антигипертензивных препаратов [9].

Несомненна роль амбулаторного измерения АД в выявлении случаев псевдорезистентности к терапии. Поскольку «истинный» уровень АД у таких больных нормален, возможна коррекция доз принимаемых антигипертензивных препаратов, и даже уменьшение числа последних. Однако важно подчеркнуть, что выявление псевдорезистентности к лечению с помощью СМАД не должно настраивать врача на благодушный лад. Как показало исследование E.S. Muxfeldt et al. [10], у большинства таких больных имеется поражение органов-мишеней АГ (в частности, гипертрофия миокарда и ретинопатия). Разумеется, при «истинной» резистентности (true resistant hypertension) степень поражения органов-мишеней еще выше (табл. 1). Эти ре-

зультаты свидетельствуют о важном и самостоятельном значении нормализации уровня клинического АД при лечении АГ.

ГБХ на лечении, в целом, представляет интерес как феномен, «обратный» СНЛ, и изучается, в основном, в исследованиях, посвященных скрытой АГ. О распространенности ГБХ на лечении можно судить по данным мета-анализа [11], приведенным в табл. 2. Распространенность ГБХ составляет 10-20%, независимо от способа измерения амбулаторного АД. Таким образом, ГБХ наблюдается примерно у каждого шестого больного, получающего антигипертензивную терапию.

Особняком стоит крупное (12 897 участников) исследование, проведенное в Испании [24] и выявившее более высокую распространенность ГБХ – 33,4%. Возможно, такой результат объясняется весьма строгими критериями отбора не только пациентов, но и наблюдавших их врачей. В результате, «истинный» уровень АД в данной популяции неплохо контролировался: почти половина пациентов с повышенным уровнем клинического АД имели и нормальное амбулаторное АД. В японском исследовании J-MORE, в котором классификационным критерием являлось утреннее АД по данным СКАД, распространенность ГБХ на лечении была достаточно велика и составила 18% [25].

Согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ, распространенность ГБХ на лечении при использовании различных определений этого понятия может колебаться в пределах 9–27%. При этом максимальная частота ГБХ наблюдалась при использовании для оценки уровня амбулаторного АД специального «утреннего» временного интервала по данным СМАД [результаты лечения под контролем СМАД у 219 больных: 81 мужчины (37%), 138 женщин (63%), средний возраст 57, 5 ± 0,7 лет, средняя продолжительность АГ 13,4 ± 0,7 лет].

Можно предположить, что риск ССО при ГБХ на

Таблица 2. Распространенность СНЛ и ГБХ у больных, получающих гипотензивную терапию [12-23]

| Автор, год                   | Число больных | Метод       | Норма (%) | СНЛ (%) | ГБХ (%) | Нет эффекта (%) |
|------------------------------|---------------|-------------|-----------|---------|---------|-----------------|
| I. Aksoy, 2006 [12]          | 57            | СКАД        | ---       | 28      | ---     | ---             |
| I.Z. Ben-Dov, 2005 [13]      | 1 007         | СМАД - день | 14        | 12      | 12      | 62              |
| G. Bobrie, 2006 [14]         | 2 189         | СКАД        | 21        | 11      | 14      | 55              |
| J. Ishikawa, 2006 [15]       | 405           | СКАД        | 29        | 61      | ---     | ---             |
| T. Kato, 2007 [16]           | 267           | СМАД-день   | 66        | 16      | 18      | ---             |
| S. Kuriyama, 2005 [17]       | 57            | СКАД        | 39        | 19      | 12      | 30              |
| T. Obara, 2005 [18]          | 66            | СКАД        | 23        | 19      | 19      | 39              |
| S.D. Pierdomenico, 2006 [19] | 466           | СМАД-день   | 46        | 17      | 20      | 17              |
| S. Ragot, 2002 [20]          | 441           | СКАД        | ---       | 12      | 8       | ---             |
| M. Tomiyama, 2006 [21]       | 332           | СМАД-день   | 15        | 22      | 20      | 43              |
| A. Ungar, 2004 [22]          | 1 100         | СМАД-день   | 14        | 11      | 17      | 57              |
| L.M. Wing, 2002 [23]         | 713           | СМАД-24 ч   | ---       | 21      | ---     | ---             |

лечении относительно низок. В «классическом» исследовании OVA [26] было показано, что риск ССО у больных, получающих антигипертензивную терапию, зависит в большей степени от контроля амбулаторного, нежели «офисного» АД. Так, в группе с клиническим систолическим АД в диапазоне 140–159 мм рт. ст. риск ССО у больных с неконтролируемым амбулаторным АД составил 1,82 [доверительный интервал ДИ 0,92–3,56] относительно пациентов, у которых амбулаторное АД было нормальным. У пациентов с «офисным» систолическим АД  $\geq 160$  мм рт. ст. это соотношение было еще более показательным: 2,31 (ДИ 1,26–4,22). Надо, однако, отметить, что в исследовании OVA разделение больных на 4 группы в зависимости от их клинического и амбулаторного АД (см. рис. 1) «в чистом виде» не использовалось.

Результаты двух крупных исследований, включенных в мета-анализ R. Fagard [3], подтверждают относительную «безобидность» ГБХ на лечении. В исследовании G. Bobrie et al. [27] риск больных с ГБХ относительно лиц с нормальным АД на лечении составил 1,18 (ДИ 0,67–2,10), т.е. был увеличен недостоверно. Аналогичный относительный риск был рассчитан для данных S. Pierdomenico et al. [19]: 1,22 (ДИ 0,45–3,34).

Особого внимания заслуживает еще одно исследование S. Pierdomenico [28], специально посвященное изучению прогностической значимости ГБХ на лечении. Объектом исследования были пациенты, получавшие комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами, что наиболее распространено в современной кардиологической практике. Из 730 наблюдавшихся больных у 270 была выявлена ГБХ на фоне лечения, у остальных — «истинная» неэффективность терапии (true non-responder hypertension; критерием оценки было усредненное дневное АД). Срок наблюдения в среднем составил  $4,8 \pm 2,9$  лет. За это время отмечено 55 случаев ССО (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, коронарная либо периферическая реваскуляризация, сердечная недостаточность, требующая госпитализации). Авторами был рассчитан относительный риск ССО в группе с «истинной» неэффективностью терапии (относительно ГБХ). После введения поправки на уровень клинического АД и некоторые другие факторы (в частности, прием аспирина и статинов в конце срока наблюдения) риск составил 2,32 (ДИ 1,16–4,59).

Интерес представляют некоторые характеристики группы пациентов с ГБХ, выявленные в данном исследовании. Для этих больных был характерен более пожилой возраст, большая вероятность ССО в анамнезе, более частый прием аспирина и статинов. В то же время, мужской пол и гипертрофия левого желудочка были более характерны для группы с «истинной» неэффективностью терапии. Участвовавшие в исследо-

вании больные принимали антигипертензивные препараты из всех применяющихся в настоящее время основных групп. Разумеется, в этом случае трудно выявить какие-либо особенности терапии, приводящие к проявлению ГБХ. Все же в данной группе был отмечен достоверно менее частый прием пациентами антагонистов кальция.

Таким образом, ГБХ на лечении представляет собой достаточно частый результат антигипертензивной терапии. Этот результат в отношении риска ССО можно считать достаточно благоприятным, но отнюдь не оптимальным.

## Скрытая неэффективность лечения АГ

Для больных с АГ весьма характерны различные проявления «эффекта белого халата». Поэтому традиционно считалось, что использование СМАД для контроля эффективности лечения позволяет избежать недооценки достигнутого результата. Прямо противоположному ограничению клинических измерений АД — возможности переоценки эффекта терапии — до 2000-х годов уделяли сравнительно мало внимания. В то же время, еще в 1989 г. (Y. Lacourciere et al. [29]) СМАД продемонстрировало малую эффективность антагониста кальция тиапамила, несмотря на видимость хорошего эффекта по данным традиционных измерений АД. Этот факт объясняли такими ограничениями клинических измерений АД, как субъективность исследователя (observer bias) и произвольное округление (digit preference). Переоценка эффекта препаратов, несомненно, связана также с невозможностью на основании традиционных измерений зарегистрировать изменения уровня АД в течение суток, в том числе в утренние часы и в рабочее время. В результате у пациента, принимающего антигипертензивные препараты, может быть нормальное «офисное» и повышенное амбулаторное АД, т.е. имеется СНЛ [masked hypertension in treated (medicated) patients]. Рассмотрим некоторые аспекты СНЛ подробнее.

## Распространенность

Теоретически, возможно выделение различных вариантов СНЛ при использовании для определения уровня амбулаторного АД различных фрагментов суточного профиля. Однако в исследованиях с участием больных, получающих антигипертензивную терапию, используются наиболее стандартные определения скрытой АГ, основанные на результатах СКАД или СМАД (см. табл. 2). Например, в исследование G. Bobrie et al. [27] было включено 4 939 пациентов с АГ (средний возраст  $70 \pm 7$  лет), получающих антигипертензивную терапию. Контроль уровня амбулаторного АД проводился с помощью СКАД в течение 4-х дней (измерения выполнялись утром и вечером). В ре-

зультате у 14% больных был отмечен оптимальный антигипертензивный эффект, у 13% была выявлена ГБХ, у 9% — СНЛ. У 63% пациентов была констатирована недостаточная эффективность проводимой терапии.

Согласно результатам наиболее надежных исследований, законченных к настоящему времени, распространенность СНЛ составляет 10-20% и, в общем, аналогична распространенности ГБХ на лечении. В крупном испанском исследовании частота выявления СНЛ составила лишь 5,4% [24]. Выше мы уже объясняли этот результат весьма тщательным отбором материала для исследования и хорошим контролем уровня АД у пациентов. Впрочем, в масштабе всей Испании 5,4% соответствуют 400 000 больных. Напротив, в японском исследовании J-MORE распространенность СНЛ, определявшейся на основании утренних измерений при СКАД, составила 23% [25].

При анализе базы данных ГНИЦ ПМ мы оценивали распространенность СНЛ при использовании различных определений этого состояния (по 24-часовому, дневному, утреннему амбулаторному АД, а также уровню АД в рабочий период). Согласно полученным результатам, частота СНЛ колебалась от 8,1 до 15,7%. При этом хотя бы под одно из четырех определений СНЛ подходило 17,4% наблюдений.

### Прогностическое значение

Прогностическое значение СНЛ изучено недостаточно. Большинство проспективных исследований по скрытой АГ проводилось у больных, не получавших на момент включения в программу антигипертензивную терапию. В частности, мало изучен вопрос о поражении органов-мишеней АГ при СНЛ. Но все же можно сослаться на результаты японского исследования JMS ABPM [25], согласно которым индекс массы миокарда левого желудочка у больных с СНЛ оказался в среднем больше, чем у лиц с ГБХ на лечении.

Наиболее надежную информацию о риске ССО при СНЛ дают результаты двух крупных исследований, включенных в мета-анализ R. Fagard и A. Cornelissen [3]. Так, в цитированном выше исследовании R. Bobrie et al. [27] частота ССО (случаев/100 пациенто-лет) составила: 1,11 (ДИ 0,65-1,56) при эффективном лечении АГ; 1,21 (ДИ 0,73-1,69) при ГБХ; 3,06 (ДИ 2,12-3,99) при СНЛ и 2,56 (ДИ 2,24-2,89) при неконтролируемой АГ. По данным многофакторного анализа (контрольную группу составили пациенты с эффективно леченной АГ), относительный риск ССО при «явной» неэффективности лечения и СНЛ был сходным: 1,96 (ДИ 1,27-3,02) и 2,06 (ДИ 1,22-3,47), соответственно. В то же время, относительный риск при ГБХ составил лишь 1,18 (ДИ 0,67-2,10).

В исследовании S. Pierdomenico et al. [19] были получены, в принципе, аналогичные результаты. Частота

ССО составила 0,87 (ДИ 0,50-1,40) при хорошо контролируемой АГ; 1,2 (ДИ 0,52-2,36) при ГБХ на лечении; 2,42 (ДИ 1,36-4,00) при СНЛ и 4,1 (ДИ 2,63-6,10) при неконтролируемой АГ. Соответственно, риск ССО (относительно группы с оптимальным антигипертензивным эффектом) составил 2,28 (ДИ 1,10-4,70) для СНЛ и 2,94 (ДИ 1,02-8,41) для группы с полностью неэффективным лечением.

Некоторый вклад в изучение прогноза СНЛ вносит анализ «смешанных» исследований, в которые включались пациенты, как получавшие, так и не получавшие антигипертензивную терапию. Во всех шести изученных G. Bobrie et al. [30] подобных работах имелись сходные ограничения. В частности, консультации пациентов врачами не были стандартизованы по времени, отсутствовала информация о причинах назначения антигипертензивной терапии или ее модификаций. Тем не менее, мета-анализ показал высокий относительный риск ССО у больных с СНЛ — 1,92 (ДИ 1,51-2,44). «Смешанную» контрольную группу составили «нормотоники» и пациенты с успешно контролируемой АГ.

### Предикторы

Изучение предикторов СНЛ имеет большое практическое значение, поскольку в перспективе позволит выделить контингент больных АГ, у которых целесообразно более широкое использование амбулаторного измерения АД для контроля эффективности терапии. По-видимому, предикторами СНЛ могут быть как факторы, типичные для скрытой АГ в целом (например, мужской пол, курение), так и специфические факторы (например, прием определенных антигипертензивных препаратов).

Приходится констатировать, что данная проблема пока изучена недостаточно. Наиболее надежным источником информации является, по-видимому, цитированное выше крупное испанское исследование [24]. Проведенный авторами многофакторный анализ выявил следующие предикторы СНЛ (табл. 3): мужской пол, курение, сахарный диабет, признаки поражения органов-мишеней АГ, относительно молодой возраст, нормальная масса тела, контроль антигипертензивной терапии с помощью вечерних измерений АД.

Напротив, ГБХ на лечении чаще наблюдалась у женщин старшего возраста с избыточной массой тела, уровень АД у которых контролировался с помощью утренних измерений. Для ГБХ была более характерна комбинированная терапия, в то время как для СНЛ — монотерапия. По-видимому, из выявленных в данном исследовании предикторов СНЛ особого внимания заслуживают первые четыре (мужской пол, курение, сахарный диабет, признаки поражения органов-мишеней АГ), являющиеся и предикторами скрытой АГ

Таблица 3. Предикторы недооценки и переоценки контроля АГ (данные многофакторного анализа [24])

| Предикторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Отношение шансов<br>(95% ДИ) | p        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------|
| <b>Недооценка (ГБХ на лечении):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                              |          |
| Возраст ( $\geq 60$ vs. $< 60$ лет)                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,33 (1,23-1,45)             | $<0,001$ |
| Пол (женский vs. мужской)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,37 (1,27-1,47)             | $<0,001$ |
| Контроль АД<br>(утренний vs. вечерний)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1,13 (1,03-1,24)             | 0,013    |
| Прием препаратов<br>(1 раз vs. 2 раза в день)                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,14 (1,01-1,30)             | 0,038    |
| ИМТ ( $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> vs. $< 30$ кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,25 (1,16-1,35)             | $<0,001$ |
| Курение (да vs. нет)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,78 (0,70-0,87)             | $<0,001$ |
| Сахарный диабет (да vs. нет)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,85 (0,78-0,93)             | 0,001    |
| ПОМ (да vs. нет)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,90 (0,83-0,98)             | 0,014    |
| <b>Переоценка (СНЛ):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |          |
| Возраст ( $\geq 60$ vs. $< 60$ лет)                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,61 (0,52-0,71)             | $<0,001$ |
| Пол (женский vs. мужской)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,85 (0,72-0,99)             | 0,042    |
| Контроль АД<br>(утренний vs. вечерний)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,73 (0,61-0,87)             | $<0,001$ |
| ИМТ ( $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> vs. $< 30$ кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,64 (0,54-0,76)             | $<0,001$ |
| Курение (да vs. нет)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,23 (1,03-1,49)             | 0,026    |
| Недооценка (ГБХ на лечении) определяется отсутствием контроля клинического АД, но наличием контроля уровня АД по данным СМАД; переоценка (СНЛ) определяется наличием контролируемого клинического АД при отсутствии контроля уровня АД по данным СМАД; ИМТ – индекс массы тела, ПОМ – признаки поражения органов-мишеней АГ |                              |          |

в целом [31]. Логичным представляется и обнаружение некоторых других факторов. Например, при контроле эффективности терапии на основании утренних измерений АД, выполняющихся до приема очередной дозы препарата, более вероятна недооценка достигнутого эффекта и, следовательно, – ГБХ на лечении. В то же время, при монотерапии современными антигипертензивными препаратами, вызывающими выраженный эффект на пике своего действия, возможна переоценка эффективности лечения и тенденция к СНЛ.

Задачей проведенного нами в ГНИЦ ПМ (совместно с к.м.н. Г.Ф. Андреевой) исследования являлось изучение разнообразных факторов (связанных с измерением АД, социально-психологических, приемом препаратов), которые могли бы быть предикторами СНЛ. Использовалась вышеописанная база данных.

Мы получили следующие основные результаты:

I. Социально-психологические факторы.

Высокая работоспособность, психологические способности и социальное самочувствие (показатели шкал II, V, VI опросника по изучению качества жизни Марбургского университета [32]) ассоциируются с СНЛ. Вероятность СНЛ повышается, если у пациента присутствует высокий уровень агрессивности, враждебности в со-

четании с психоэмоциональной дезадаптацией. Напротив, астенический тип поведения, высокая социальная конформность, отсутствие лидерских качеств (шкала 7 опросника СМОЛ) ассоциированы, скорее, с проявлением «эффекта белого халата» и недооценкой эффекта лечения. Можно попытаться составить «психологический портрет» пациента с СНЛ: у таких больных, как правило, хорошая приверженность визитам в клинику, лечению и при этом наблюдается высокий уровень отрицательных эмоций вне клиники.

II. Исходные характеристики СМАД.

Вероятность СНЛ выше при повышенной 24-часовой вариабельности АД, стабильном повышении уровня АД в «рабочий» период времени, отсутствии в течение суток эпизодов значительного снижения амбулаторного АД.

III. Прием антигипертензивных препаратов.

В модели многофакторного анализа СНЛ достоверно ассоциировалась с приемом амлодипина и метопролола.

Анализ проводился с поправкой на возраст и пол пациентов. При этом отмечена тенденция к отрицательной корреляционной связи СНЛ с возрастом и к положительной – с мужским полом.

Как известно, причины скрытой АГ можно разделить на две основные группы: 1) причины повышения уровня амбулаторного АД и 2) причины относительно низкого клинического АД [2]. Из выявленных нами предикторов СНЛ социально-психологические характеристики пациентов, несомненно, относятся ко второй группе. К этой же группе, по-видимому, следует отнести и факт приема различных антигипертензивных препаратов (в частности, эффект  $\beta$ -адреноблокаторов может уменьшить тревожную реакцию на измерение АД врачом и вызвать преимущественное снижение уровня именно клинического АД).

Таким образом, СНЛ АГ является достаточно распространенным состоянием, существенно влияющим на результаты лечения АГ на популяционном уровне. В то же время, феномен СНЛ в настоящее время изучен сравнительно мало. Основное внимание исследователи уделяют скрытой АГ в целом, при этом антигипертензивная терапия зачастую рассматривается как фактор, затрудняющий анализ результатов [30]. Не вызывает сомнения самостоятельное значение СНЛ, которая может быть следствием не только «склонности» пациента к скрытой АГ («фенотип»), но и недостаточно эффективной антигипертензивной терапии у больных со стабильной АГ. Поэтому справедливым представляется мнение Т. Ohkubo et al. [33] о большей прогностической «надежности» выявления феноменов ГБХ и скрытой АГ именно у больных, уже находящихся на антигипертензивной терапии, по сравнению с больными АГ, по тем или иным причинам не получающим лече-

ния. Действительно, в случае СНЛ речь идет о несостоятельности избранной на достаточно длительный период тактики ведения пациента.

## Заключение

СНЛ и ГБХ на лечении представляют собой одну из сложных проблем современной кардиологии. Одна-

ко ведение пациента на основании последних Рекомендаций по АГ [5, 34], внимательное отношение к больному, рациональное использование в случае необходимости амбулаторных методов измерения АД позволяют в значительной степени нивелировать остроту этой проблемы и достичь основной цели лечения АГ.

## Литература

- Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47(5):846-53.
- Pickering T.G., Eguchi K., Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007;30(6):479-88.
- Fagard R.H., Cornelissen A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25(11):2193-8.
- Pickering T.G., Coats A., Mallion J.M. et al. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4(6):333-41.
- 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(6):1105-87.
- Verberk W.J., Thien T., Kroon A.A. et al. Prevalence and persistence of masked hypertension in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20(12):1258-65.
- Горбунов В.М. Использование СМАД для оценки эффективности гипотензивной терапии. Нижний Новгород: ДЕКОМ; 2006.
- Staessen J., Amery A. APTH--a trial on ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension: objectives and protocol. *Acta Cardiol* 1993;48(1):25-42.
- European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21(5):821-48.
- Muxfeldt E.S., Bloch K.V., Nogueira A.R., Salles G.F. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003;8(5):181-5.
- Verberk W.J., Kessels A.G.H., de Leeuw P.W. Prevalence, causes and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21(9):969-75.
- Aksoy I., Deinum J., Lenders J.W., Thien T. Does masked hypertension exist in healthy volunteers and apparently well-controlled hypertensive patients? *Neth J Med* 2006;64(3):72-7.
- Ben-Dov I.Z., Ben-Arie L., Mekler J., Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt 1):589-93.
- Bobrie G., Clerson P., Cuchet A., Mahmoudi A. et al. Prevalence and mechanism of masked hypertension: the ol'mesures survey [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(7-8):760-3.
- Ishikawa J., Kario K., Eguchi K. et al. Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res* 2006;29(9):679-86.
- Kato T., Horio T., Tomiyama M. et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):911-6.
- Kuriyama S., Otsuka Y., Iida R. et al. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal diseases: effect of intensive antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 2005;44(12):1239-46.
- Obara T., Ohkubo T., Kikuya M. et al. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit* 2005;10(6):311-6.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18(11):1422-8.
- Ragot S., Ezzaher A., Meunier A. et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002;16(12):865-73.
- Tomiyama M., Horio T., Yoshii M. et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006;19(9):880-6.
- Ungar A., Pepe G., Monami M. et al. Isolated ambulatory hypertension is common in outpatients referred to a hypertension centre. *J Hum Hypertens* 2004;18(12):897-903.
- Wing L.M., Brown M.A., Beilin L.J. et al. 'Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;20(4):639-44.
- Banegas J.R., Segura J., Sobrino J. et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007;49(1):62-8.
- Kario K. Clinician's Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension. London: Science Press; 2004.
- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348(24):2407-15.
- Bobrie G., Chatellier G., Genes N. et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291(11):1342-9.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Di Tommaso R. et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension. *Blood Press Monit* 2006;11(6):303-7.
- Lacourcière Y., Carrier M., Toal C.B. Efficacy and tolerability of tiapamil in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(1):166-70.
- Bobrie G., Clerson P., Ménard J. et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26(9):1715-25.
- Palatini P. Masked hypertension: how can the condition be detected? *Blood Press Monit* 2004;9(6):297-9.
- 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.
- Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H. et al. Prognosis of "Masked" hypertension and "White-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):508-15.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;6(приложение 2):3-32.

# ПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани\*

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

Московский государственный медико-стоматологический университет,  
127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

## Позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани\*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а  
Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Освещается роль ингибиторов АПФ в современной фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Подчеркивается возросшая актуальность применения этой группы высокоэффективных при ХСН препаратов с учетом высокой распространенности и социальной значимости заболевания. Необходимость применения ингибиторов АПФ подкрепляется фармакодинамическими особенностями этих препаратов при ХСН. Особое место уделено эналаприлу как препарату с самой большой доказательной базой применения в лечении больных ХСН.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, хроническая сердечная недостаточность, эналаприл.

**РФК 2009;3:83-88**

## Angiotensin converting enzyme inhibitors in management of patients with chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, N.A. Dzhaiani\*

Russian Cardiology Research and Production Complex, ul. Tretya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia  
Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya 20/1, 127473 Moscow, Russia

The role of ACE inhibitors in modern pharmacotherapy of patients with chronic heart failure (CHF) is discussed. The actual usage of these highly effective drugs is underlined taking into account high prevalence and social significance of CHF. Necessity of ACE inhibitors usage is confirmed by pharmacodynamic features of these drugs in CHF. The special attention is given to enalapril, that has the biggest evidence base in treatment of CHF patients.

**Key words:** ACE inhibitors, chronic heart failure, enalapril.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:83-88**

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

## Введение

Лечение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. Несмотря на оптимальную фармакотерапию, основанную на принципах доказательной медицины, смертность и заболеваемость ХСН остаются высокими. Прогноз у пациентов с данной патологией остается неблагоприятным и сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих онкологическими заболеваниями [1].

Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения ХСН, выживаемость пациентов после установления диагноза составляет 1,8 года для мужчин и 3,2 для женщин [2]. Имеются данные о четырехкратном увеличении госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с периодом 20-летней давности. Частично этот феномен объясняется увеличением средней продолжительности жизни. Во Фремингемском наблюдении частота ХСН удваивается каждое десятилетие, при этом отмечается незначительное преобладание лиц мужского пола. Повторная декомпенсация ХСН в течение 6 лет наблюдения отмечается у 60 – 70% пациентов.

В декабре 2002 года завершилось первое Российское эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН [3], результаты которого были доложены на III Ежегодной Всероссийской Конференции Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в России составляет в среднем 5,6%. Это верно для больных с II-III функциональным классом (ФК) ХСН, а при использовании более «мягкого» критерия диагностики (только одышка) количество пациентов увеличивается до 11,1%.

Следует отметить, что в развитых странах затраты, прямо связанные с ХСН, составляют 2-3% всего бюджетного здравоохранения, при этом львиная доля средств – 70-80% – приходится на оплату стационарного лечения. Каждый год госпитализируется 15% пациентов с ХСН, при этом 30 – 50% больных нуждаются в повторной госпитализации уже через 3 – 6 месяцев после выписки. Таким образом, помимо большой распространенности, ХСН имеет огромную социальную значимость, а ее лечение связано с большими финансовыми затратами.

## Принципы лечения больных ХСН

Поскольку сердечная недостаточность является синдромом, который может развиваться как осложнение большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы, то терапия больного ХСН должна обязательно включать лечение основного заболевания [4]. Следует контролировать и/или устранять факторы, усугубляющие сердечную недостаточность, в частности артериальную гипертонию, нарушения ритма, тяжелую анемию и др. Другой целью является лечение собственно ХСН, из этого вытекают следующие задачи лечения:

- Уменьшение клинических симптомов ХСН.
- Уменьшение частоты развития основных осложнений.
- Поддержание или улучшение качества жизни больного.
- Улучшение функции левого желудочка.
- Уменьшение нейрогуморальных расстройств.
- Увеличение продолжительности жизни больного.
- Предотвращение побочных эффектов терапии.

Медикаментозное лечение больных ХСН должно быть комплексным. Необходимо, чтобы оно включало в себя хорошо изученные и рекомендованные лекарственные средства, позитивно влияющие на патогенетические звенья заболевания. В табл. 1 перечислены группы лекарственных препаратов, применяющихся в настоящее время в терапии больных ХСН.

**Таблица 1. Лекарственные средства, применяющиеся в лечении больных с ХСН**

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| 1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) |
| 2. Диуретики                                                     |
| 3. Сердечные гликозиды                                           |
| 4. Бета-адреноблокаторы                                          |
| 5. Антагонисты рецепторов альдостерона                           |
| 6. Вазодилаторы                                                  |
| 7. Негликозидные инотропные средства                             |
| 8. Дезагреганты и антикоагулянты                                 |
| 9. Антиаритмические средства                                     |

К сожалению, несмотря на наличие убедительных доказательств, фармакотерапия ХСН проводится неадекватно. Уменьшение затрат на лечение больных ХСН возможно только за счет уменьшения количества госпитализаций. Однако использование нерациональных схем фармакотерапии не позволяет в должной мере добиться этого результата. В исследовании ЭПОХА-ХСН получены следующие данные. При анализе лечения ХСН установлено, что всего 18,8 % пациентам назначались ингибиторы АПФ, 8,1 % — бета-адреноблокаторы, 9,0% — диуретики, 2,7% — сердечные гликозиды, 0,6% — антагонисты альдостерона, 13,1 % — нитраты,

6,6 % — антагонисты кальция. Таким образом, использование ингибиторов АПФ для лечения больных ХСН было в высшей степени недостаточным. При этом обязательное применение ингибиторов АПФ при лечении больных ХСН отражено в Международных Рекомендациях.

## Место ингибиторов АПФ в лечении больных ХСН

Ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии в лечении больных ХСН и показаны на всех стадиях сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ — обязательный элемент лечения ХСН, независимо от ее этиологии, возраста и пола пациентов. Однако право называться средством номер один при лечении больных ХСН ингибиторы АПФ заслужили не только из-за положительного влияния на прогноз, но и благодаря уникальному свойству воздействовать на все “уровни” ХСН. Они способны повышать толерантность к нагрузкам, замедлять прогрессирование сердечной деятельности, воздействовать на качество жизни и улучшать клиническую симптоматику. Важен и тот факт, что ингибиторы АПФ являются одними из самых безопасных средств терапии больных ХСН и хорошо переносятся большинством пациентов. Ингибиторы АПФ в 1991 были объявлены “краеугольным камнем” в лечении ХСН [5]. А в 1995 году был опубликован мета-анализ исследований, проведенный R. Garg и S. Yusuf [6], в котором были обобщены данные 32 рандомизированных исследований с применением ингибиторов АПФ при ХСН, завершившихся к тому времени. Хотя снижение риска общей смертности оказалось достоверным только для эналаприла, для других ингибиторов АПФ также отмечалась положительная тенденция. Мета-анализ показал, что применение ингибиторов АПФ в комплексном лечении снижает риск смерти больных ХСН на 12-39% (в среднем, на 23%). При этом риск смерти непосредственно от сердечной недостаточности снижается на 31%, а риск прогрессирования декомпенсации уменьшается на 35%.

Доказательства улучшения симптоматики, качества жизни и повышения выживаемости больных ХСН при применении ингибиторов АПФ послужили основанием рекомендовать [7] ингибиторы АПФ всем пациентам с клиническими признаками ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний. Длительный прием этих препаратов эффективен также у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, что подтверждается результатами исследований SAVE [8], SOLVD [9], TRACE [10]. В данных исследованиях показано замедление развития СН и уменьшение числа госпитализаций по этому поводу у данной категории больных при применении ингибиторов АПФ.

Таблица 2. Эффекты ингибиторов АПФ

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гемодинамические эффекты:</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• артериальная и венозная вазодилатация (снижение постнагрузки и преднагрузки на миокард)</li> <li>• снижение АД без развития тахикардии</li> <li>• снижение общего периферического сопротивления</li> <li>• уменьшение давления наполнения левого желудочка</li> <li>• улучшение регионарного (коронарного, церебрального, почечного, мышечного) кровообращения</li> <li>• потенцирование вазодилатирующего действия нитратов и предотвращение развития толерантности к ним</li> </ul>                                                                                                                                                                           |
| <b>Органопротективное действие:</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• кардиопротективное (предотвращение и обратное развитие гипертрофии и дилатации левого желудочка)</li> <li>• ангиопротективное (предотвращение гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток и обратное развитие гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки), уменьшение эндотелиальной дисфункции</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Почечные эффекты</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• усиление диуреза и натрийуреза</li> <li>• повышение уровня калия</li> <li>• ренопротекция (снижение внутриклубочкового давления за счет дилатации в большей степени эфферентных артериол, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов, уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса)</li> <li>• увеличение кровотока в мозговом слое почек</li> <li>• уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счет сокращения мезангиальных клеток</li> <li>• торможение миграции макрофагов</li> </ul>                                                                               |
| <b>Нейрогуморальные эффекты</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение активности РААС (снижение уровня ангиотензина II, альдостерона) снижение активности САС (снижение уровня норадреналина, вазопрессина)</li> <li>• повышение активности калликреин-кининовой системы (повышение уровня кининов и простагландинов I<sub>2</sub> и E<sub>2</sub>)</li> <li>• повышение высвобождения оксида азота</li> <li>• повышение уровня предсердного натрийуретического пептида</li> <li>• уменьшение секреции эндотелина-I</li> <li>• повышение фибринолитической активности за счет увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена и уменьшения синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа</li> </ul> |
| <b>Метаболические эффекты</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина и улучшение метаболизма глюкозы</li> <li>• антиоксидантное действие</li> <li>• антиатерогенные эффекты</li> <li>• противовоспалительные эффекты</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Все эффекты ингибиторов АПФ условно можно разделить по их влиянию на гемодинамику, структурные изменения сердечно-сосудистой системы, нейрогуморальную активность (табл. 2) [11].

Приведенные выше эффекты ингибиторов АПФ играют важную роль в терапии больных ХСН. Вазодилатирующий и диуретический эффекты ингибиторов АПФ увеличиваются в связи с блокадой разрушения брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, происходящие при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов. Эффективность ингибиторов АПФ в снижении нейрогормональной активности продемонстрировали многие исследования [12-14]. Эти препараты противодействуют ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) через ингибирование АПФ и снижение образования ангиотензина II. При этом уменьшаются неблагоприятное вазоконстрикторное действие этой системы и задержка натрия. Ингибиторы АПФ могут также понижать активность симпатической нервной системы с последующим ослаблением норадренергических эффектов [15]. Ингибирование АПФ улучшает также функцию барорецепторов, что может помочь предотвратить запуск нейрогормонального каскада. Кроме того, ингибиторы АПФ могут предотвратить развитие гипертрофии левого желудочка и миокардиофиброза или даже вызвать их регрессию [16]. Эффекты ингибиторов АПФ начинают проявляться с 3–4-й недели лечения. Возникает дилатация артериол, снижается общее периферическое сопротивление и АД, улучшается функция почек, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах. Помимо этого уменьшаются дилатация полостей сердца и систолическая дисфункция миокарда, снижается ЧСС, уменьшается электрическая нестабильность в миокарде. Показано, что ингибиторы АПФ увеличивают толерантность к нагрузке и уменьшают клинические симптомы, такие как одышка, слабость и отеки у пациентов с ХСН [15]. Положительным эффектом применения этих препаратов при ХСН является возможность снижения дозы диуретиков, пролонгирование действия сердечных гликозидов. Особо следует отметить, что применение ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда у больных со сниженной фракцией выброса значительно уменьшает выраженность изменений, характерных для ремоделирования сердца. Это подтверждено в многоцентровых исследованиях, в частности в исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), которое показало уменьшение числа госпитализаций и выраженности сердечной недостаточности [9]. Эффективность ингибиторов АПФ проявляется от самых начальных до

Таблица 3. Ингибиторы АПФ при лечении ХСН

| Препарат     | Начальная доза               | Терапевтическая доза | Побочные эффекты                                                                                                              |
|--------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Каптоприл    | 6,25 – 12,5 мг 3 раза в день | 50 мг 3 раза в день  | Кашель, изменение вкуса, гипотензия, гиперкалиемия, синкопальные состояния, почечная недостаточность, ангионевротический отек |
| Эналаприл    | 2,5 мг 2 раза в день         | 10 мг 2 раза в день  |                                                                                                                               |
| Рамиприл     | 1,25 - 2,5 мг 2 раза в день  | 5 мг 2 раза в день   |                                                                                                                               |
| Трандолаприл | 1 мг 1 раз в день            | 4 мг 1 раз в день    |                                                                                                                               |
| Периндоприл  | 2 мг 1 раз в день            | 4 мг 1 раз в день    |                                                                                                                               |
| Квиналаприл  | 2,5 мг 2 раза в день         | 20 мг 2 раза в день  |                                                                                                                               |
| Лизиноприл   | 2,5 мг 1 раз в день          | 20 мг 1 раз в день   |                                                                                                                               |
| Фозиноприл   | 10 мг 1 раз в день           | 20 мг 1 раз в день   |                                                                                                                               |

самых поздних стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка и декомпенсацию при сохраненной систолической насосной функции сердца. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на продление жизни больных с ХСН.

Ингибиторы АПФ имеют два уровня действия [17]: немедленный, связанный с блокадой циркулярных нейrogормонов, и отсроченный, объясняющийся постепенной блокадой локальных нейrogормонов. Органопротекторные свойства ингибиторов АПФ связаны с блокадой РААС на тканевом уровне. Выраженность органопротективных свойств иногда пытаются связать с их способностью проникать внутрь тканей (липофильность). Однако различия в липофильности не находят отражения в клинической эффективности. Так, например, несмотря на существенные различия в сродстве к ткани, в клиническом исследовании сравнения эналаприла с трандолаприлом не выявлено различий в регрессии гипертрофии левого желудочка при долгосрочной терапии [18].

В табл. 3 представлены ингибиторы АПФ, используемые в лечении больных ХСН [4].

До недавнего времени велись дискуссии о целесообразности назначения максимальных доз ингибиторов АПФ. Сегодня этот вопрос полностью решен, дозу препарата следует титровать до максимальной терапевтической.

### Эналаприл и хроническая сердечная недостаточность

Следует отметить, что наибольшее распространение в клинической практике среди ингибиторов АПФ получил эналаприл (например, препарат швейцарской компании «Сандоз» Эналаприл Гексал). Самая полная информация по лечению ХСН ингибиторами АПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II) у пациентов со всеми стадиями декомпенсации [9, 12, 19–21]. Еще в рандомизированном клиническом исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian enalapril survival study) с применением эналаприла были получены данные, свидетельствующие

о возможности улучшения прогноза больных ХСН IV ФК (NYHA) [21]. При этом в течение первых 6 месяцев терапии эналаприлом, по сравнению с плацебо, снижение относительного риска смерти достигало 40% ( $p = 0,002$ ). После завершения основной части исследования все больные открыто стали применять эналаприл еще в течение 3,5 лет, и был подтвержден стойкий эффект терапии (в целом, снижение относительного риска смерти в течение двойного слепого и открытого периодов исследования достигало 30%;  $p = 0,008$ ) [22].

Позднее в исследовании SOLVD [19] было показано, что применение эналаприла по сравнению с плацебо при бессимптомной дисфункции ЛЖ приводило к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности и частоты развития ХСН (снижение относительного риска на 29%;  $p < 0,001$ ). Данные, полученные при дальнейшем открытом наблюдении в течение 12 лет за участниками исследований SOLVD, которые продолжали принимать эналаприл, указывали на то, что прием эналаприла в течение 3–4 лет статистически значимо повышал 12-летнюю выживаемость и ожидаемую продолжительность жизни [23].

Принимая во внимание разнонаправленные эффекты ингибиторов АПФ, несомненно, важным является их применение у больных ХСН с сопутствующим сахарным диабетом (СД). Безусловно, СД считается одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при ХСН. Его распространенность среди больных ХСН, включенных в крупные рандомизированные клинические испытания, достигает 20–25 % [19, 21, 24]. Более того, наличие СД у таких больных рассматривают как важный фактор риска развития осложнений и смерти, который обуславливает увеличение в два раза общей смертности и частоты госпитализаций по поводу осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [25, 26]. Анализ данных, полученных в ходе исследований SOLVD, позволил оценить частоту развития СД при использовании эналаприла у больных с дисфункцией ЛЖ. При вторичном анализе данных о 391 больном развитие СД выявлено в 40 случаях: у 9 (5,9%) больных в группе эналаприла и у 31 (22,4 %) больного

Таблица 4. Принципы назначения ингибиторов АПФ

|                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Верифицированная хроническая сердечная недостаточность                                                                                                   |
| 2. Отсутствие противопоказаний для назначения ингибиторов АПФ                                                                                               |
| 3. Нормальные лабораторные показатели (креатинин, калий)                                                                                                    |
| 4. Начинать с малых доз и титровать до поддерживающего уровня                                                                                               |
| 5. Контролировать АД после каждого увеличения дозы препарата                                                                                                |
| 6. Контроль за уровнем креатинина и калия в сыворотке крови                                                                                                 |
| 7. Не рекомендуется назначение калийсберегающих диуретиков, кроме спиронолактона. Другие калийсберегающие диуретики назначаются при постоянной гипокалиемии |
| 8. Избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов                                                                                        |
| 9. Особая осторожность в ситуациях высокого риска:                                                                                                          |
| - Тяжелая ХСН (IV класс по NYHA)                                                                                                                            |
| - Лечение высокими дозами фуросемида, более 80 мг                                                                                                           |
| - Систолическое АД < 100 мм рт. ст.                                                                                                                         |
| - Содержание в сыворотке креатинина >150 мкмоль/л, калия > 5,5 ммоль/л и натрия < 130 ммоль/л                                                               |
| - Симптомы генерализованного атеросклероза                                                                                                                  |
| - Подозрение на стеноз почечных артерий                                                                                                                     |

в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). При проведении многофакторного анализа применение эналаприла оставалось наиболее сильным прогностическим фактором снижения риска развития СД (отношение риска 0,22 при 95 % ДИ от 0,10 до 0,46;  $p < 0,0001$ ). Этот положительный эффект эналаприла оказался особенно выраженным при исходно повышенном уровне глюкозы крови натощак (от 6,1 до 7,0 ммоль/л;  $n=291$ ); СД развился у одного (3,3 %) больного в группе эналаприла и у 12 (48 %) больных в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, применение эналаприла при ХСН статистически значимо снижает частоту развития СД, особенно при исходном незначительном повышении уровня глюкозы в крови.

В современных Рекомендациях по лечению ХСН предлагается начинать терапию с применения ингибиторов АПФ, а бета-адреноблокаторы использовать в дополнение к ним. Интересным с точки зрения очередности назначения данных препаратов является исследование CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) [27]. Цель исследования CIBIS III заключалась в сравнении влияния начальной монотерапии бисопрололом или эналаприлом в течение 6 месяцев с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение еще 18 месяцев на смертность и частоту госпитализаций больных ХСН II-III ФК NYHA, и снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ  $\leq 35$  %. Результаты этого анализа не подтвердили гипотезу о том, что эффективность начальной терапии бисопрололом не ниже, чем начальная терапия эналаприлом. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по общей смертности. Группы начальной терапии бисопрололом или эналаприлом не различались и по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Частота декомпенсации ХСН, при которой требовалась госпитализация, или утяжеление пациента, которое раз-

вивалось во время пребывания в стационаре, в группах начальной терапии бисопрололом и эналаприлом не различалась.

Таким образом, не была подтверждена гипотеза о том, что начальная терапия бисопрололом не менее эффективна, чем начальная терапия эналаприлом у больных с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35$  %. Таким образом, общепринятая тактика начальной терапии эналаприлом после опубликования результатов данных, полученных в ходе выполнения исследования CIBIS III, не изменилась.

Результаты недавно выполненного ретроспективного анализа не выявляют различий в эффективности использования разных ингибиторов АПФ (оцениваемой по частоте повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН или смертельного исхода) у больных с ХСН [28]. Однако очевидно, что предпочтение следует отдавать тем препаратам, которые лучше изучены при данном заболевании.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, для использования при ХСН рекомендовано только пять ингибиторов АПФ: каптоприл, эналаприл, трандолаприл, рамиприл, лизиноприл. Вместе с тем, в реальной клинической практике, несомненно, является целесообразным и обоснованным применение других представителей данной группы. Безусловно, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого больного и выбирать терапевтическую стратегию в зависимости от конкретной клинической картины и преморбидного фона. Это нашло отражение в последнем пересмотре американских рекомендаций по диагностике и лечению ХСН от 2005 (ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic Heart Failure in the Adult).

В табл. 4 приведены принципы назначения инги-

биторов АПФ у больных с ХСН.

Абсолютными противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ являются двусторонний стеноз почечных артерий и ангионевротический отек, имевший место во время ранее проводимой терапии ингибиторами АПФ. Наличие в анамнезе кашля, вызванного приемом ингибитора АПФ, является относительным противопоказанием. Низкое систолическое АД (< 90 мм рт.ст.) во время лечения ингибиторами АПФ допустимо в том случае, если у больного отсутствуют симптомы гипотонии.

## Заключение

Таким образом, внедрение в клиническую практику ингибиторов АПФ начиная с 70-х годов прошлого

столетия позволило достигнуть серьезных успехов в лечении больных с ХСН. Препараты эффективны также при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, диабетической нефропатии. Несмотря на то, что накоплен значительный опыт применения препаратов этой группы, продолжается расширение показаний к назначению ингибиторов АПФ и изучаются пути оптимизации их лечебного воздействия. Благодаря высокой эффективности, способности улучшать прогноз больных и малому числу побочных реакций ингибиторы АПФ заслуженно занимают первую позицию среди препаратов, используемых в лечении ХСН, а их синтез, без сомнения, является одним из величайших достижений кардиологии XX века.

## Литература

- McMurray J.J., Stewart J. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83(5):596-602.
- Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике – (ЭПОХА-О-ХСН). *Журнал Сердечная недостаточность* 2003;4(3):116-21.
- Терещенко С.Н., Джаани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. М.: Анахарсис; 2006.
- Braunwald E. ACE inhibitors — a cornerstone of treatment of heart failure. *New Engl J Med* 1991;325(5):351-3.
- Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of ACE Inhibitors on mortality and morbidity in pts with heart failure. *JAMA* 1995;273(18): 1450-6.
- Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2101-13.
- Pfeffer M.A. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz* 1993; 18 Suppl 1:430-5.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
- Kober L., Torp-Pedersen C., et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
- Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. *ФАРМиндекс ПРАКТИК* 2005;(7):21-31.
- Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):303-10.
- Pfeffer M., Braunwald E., Moye L. 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.
- Sigurdsson A., Swedberg K. Neurohormonal activation and congestive heart failure: Today's experience with ACE inhibitors and rationale for their use. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl N:65-72.
- DiBianco R. ACE inhibitors in the treatment of heart failure. *Clin Cardiol* 1990;13(6 Suppl 7):VII32-8.
- Fujii M., Wada A., Ohnishi M., et al. Endogenous bradykinin suppresses myocardial fibrosis through the cardiac-generated endothelin system under chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44 Suppl 1:S346-9.
- Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году. *Журнал Сердечная недостаточность* 2004;(1):16-21.
- Jorde U.P., Vittorio T.J., Dimayuga C.A., et al. Comparison of suppression of the circulating and vascular renin-angiotensin system by enalapril versus trandolapril in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94(12):1501-5.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327(10):685-91.
- McKelvie R.S., Rouleau J.L., White M. et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003;24(19):1727-34.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
- Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136-9.
- Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F. et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361(9372):1843-8.
- Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure: ATLAS study group. *Circulation* 1999;100(23):2312-8.
- Shindler D.M., Kostis J.B., Yusuf S. et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol* 1996;77(11):1017-20.
- Bourassa M.G., Gurn O., Bangdiwala S.I. et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 suppl A):14A-19A.
- Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(16):2426-35.
- Tu K., Mamdani M., Kopp A., Lee D. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95(2):283-6.

# Эналаприл Гексал (эналаприл)

**Свобода выбора. Европейское качество. Разумные цены.**

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



Товарный знак «Гексал» принадлежит компании «Сандоз»

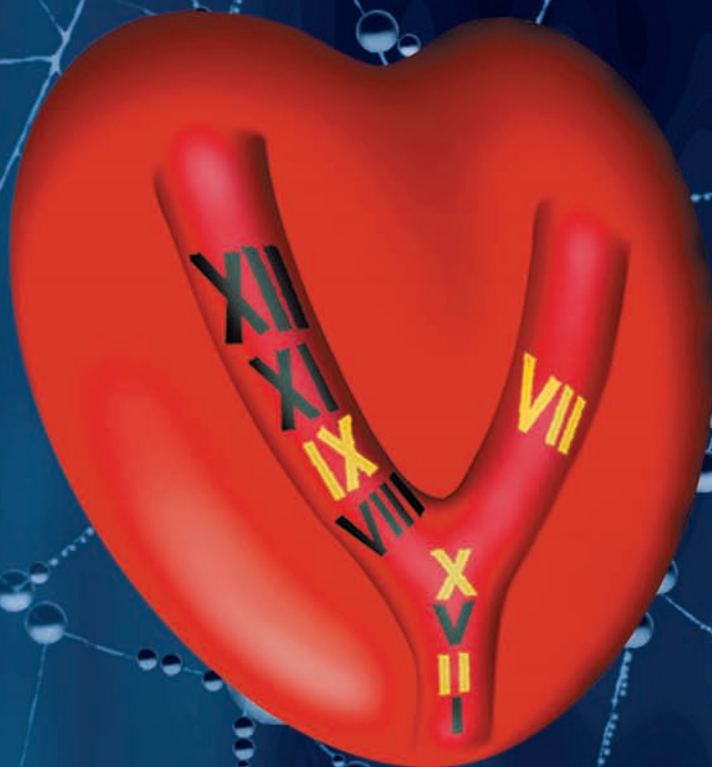
# Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

# 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



[www.warfarin.ru](http://www.warfarin.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:  
 119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.  
 Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

# ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: ВОЗМОЖНО ЛИ ВОЗОБНОВИТЬ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ОСЛОЖНЕНИЯ?

Е.С. Кропачева\*

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

**Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения?**

Е.С. Кропачева\*

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

Обсуждается проблема безопасности антикоагулянтной терапии. С позиций доказательной медицины рассматривается место варфарина в профилактике тромботических осложнений. Подробно описаны возможные осложнения при применении варфарина, которые подкрепляются клиническими примерами. Ведущее место отводится вопросу возможности возобновления антикоагулянтной терапии при осложнениях антикоагулянтной терапии в анамнезе.

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, тромбоз, варфарин, геморрагические осложнения.

**РФК 2009;3:89-94**

**Safety of longterm therapy with warfarin: possibility of treatment renewing after hemorrhagic complications.**

E.S. Kropacheva\*

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

The safety of anticoagulant therapy is discussed. Warfarin position in prevention of thrombotic complications is analyzed according to the evidence base medicine approach. Possible hemorrhagic complications of warfarin are described and accompanied with clinical cases. Possibility of renewal of anticoagulant therapy in patients after hemorrhagic complications is discussed.

**Key words:** anticoagulant therapy, thrombosis, warfarin, hemorrhagic complications.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;3:89-94**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 9966@mail.ru

На сегодняшний день с позиции медицины доказательств варфарин является золотым стандартом в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией (МА), искусственными клапанами сердца, а также после перенесенного венозного тромбоза [1,2]. Альтернативы его назначению в большинстве случаев в настоящее время нет. Аспирин показан больным МА, имеющим низкий риск тромбоэмболических осложнений, или пациентам, имеющим противопоказания к назначению антагонистов витамина К (АВК). Для больных с искусственными клапанами сердца и после перенесенного венозного тромбоза антитромбоцитарные препараты не могут являться заменой непрямых антикоагулянтов.

## Основы безопасности терапии антагонистами витамина К

Несмотря на доказанную эффективность варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений, даже в такой благополучной стране, как США, варфарин получают только половина стационарных и треть амбулаторных больных, нуждающихся в нем. По результатам анкетирования, проведенного в Москве в 2008 году, 26% терапевтов не назвали варфарин в качестве первого препарата для профилактики инсульта для больного с мерцательной аритмией, а 15% отметили, что назначают только аспирин.

Какова же причина того, что препарат, дающий па-

циенту наибольшую защиту от таких грозных осложнений, как инсульт и эмболии, не назначается?

Основной причиной неназначения варфарина является риск геморрагических осложнений. Действительно, именно наличие потенциальных источников кровотечения, геморрагические осложнения в анамнезе, а также трудности контроля МНО были названы врачами (терапевтами и кардиологами) как основные причины неназначения варфарина.

Безопасность является краеугольным камнем любой терапии. Безопасность особенно важна для препаратов, которые рекомендованы для длительной, пожизненной терапии.

Основой безопасности терапии варфарина является:

- регулярный контроль МНО;
- проведение обследования, направленное на выявление абсолютных противопоказаний перед назначением варфарина;
- выявление и регулярный контроль заболеваний — потенциальных источников кровотечений;
- начало терапии с использованием стандартной схемы насыщения и использование меньшей дозы для отдельных категорий пациентов;
- использование безопасных режимов антикоагуляции — МНО (при монотерапии варфарином 2,0-3,0 или 2,5-3,5) в сочетании с аспирином 2,0-2,5, для больных > 75 лет МНО (1,6-2,5);
- патронаж больных.

## Геморрагические осложнения при терапии АВК

Геморрагические осложнения являются основным фактором, ограничивающим назначения АВК. Однако частота больших кровотечений (фатальных, приведших к нарушениям жизнедеятельности или необратимым последствиям или потребовавших переливания крови) составляет около 2% в год, а основная масса кровотечений может быть отнесена к малым геморрагическим осложнениям (Табл. 1) [3-10].

**Таблица 1. Классификация геморрагических осложнений [4]**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| • привело к смерти                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| • привело к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности                                                                                                                                                                                                                                                                |
| • потребовало проведения хирургического или ангиографического вмешательства                                                                                                                                                                                                                                                |
| • сопровождалось выраженной кровопотерей и/или потребовало переливания крови                                                                                                                                                                                                                                               |
| • привело к таким необратимым состояниям, как инфаркт миокарда, инсульт, слепота (внутричерепное кровоизлияние, макрогематурия, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в сетчатку глаза)                                                                                                                           |
| <b>МАЛОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| • любое внутреннее или наружное кровотечение, которое не потребовало госпитализации, дополнительного обследования и специализированного лечения (микрогематурия, геморроидальное кровотечение, подкожные гематомы, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровотечение после экстракции зуба, появление крови в кале) |

При этом риск тромбоэмболических осложнений в отсутствие антикоагулянтной терапии выше и составляет для больных МА высокого риска более 6% в год, для больных, перенесших венозный тромбоз, — до 10%, а риск тромбоза протезированного клапана доходит до 8-22% в год [1-3].

Показателей, определенных как факторы риска кровотечений, достаточно много. В табл. 2 представлена шкала HEMORR<sub>2</sub>HAGES [11], на основании которой можно рассчитать риск геморрагических осложнений. Однако основными факторами риска геморрагических осложнений являются чрезмерная гипокоагуляция, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами и инвазивными вмешательствами, начало терапии АВК.

Риск геморрагических осложнений максимален в начале терапии, что связано с возможной передозировкой антикоагулянта при подборе индивидуальной дозы. Достаточно часто такая ситуация связана с использованием высоких стартовых доз и быстрого темпа наращивания дозы. Недооценка возможности влияния таких факторов, как почечная или печеночная недостаточность, гипопроотеинемия, пожилой возраст, сни-

**Таблица 2. Шкала расчета риска кровотечений HEMORR<sub>2</sub>HAGES [11]**

| Параметр                                                      | Баллы |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| Болезни печени                                                | 1     |
| Болезни почек (СКФ <30 мл/мин)                                | 1     |
| Прием алкоголя                                                | 1     |
| Онкологическое заболевание                                    | 1     |
| Возраст > 75 лет                                              | 1     |
| Тромбоциты < 75.000                                           | 1     |
| ↓ Функции тромбоцитов или прием антитромбоцитарных препаратов | 1     |
| Кровотечение в анамнезе                                       | 2     |
| Неконтролируемая АГ                                           | 1     |
| Анемия (Hb <10г/дл, Ht <30%)                                  | 1     |
| Полиморфизм CYP2C9                                            | 1     |
| Высокий риск падения                                          | 1     |
| Инсульт в анамнезе                                            | 1     |

женная масса тела, ранний послеоперационный период, лекарственные и пищевые взаимодействия, также может привести к передозировке антикоагулянта и развитию кровотечения. Кровотечение в начале антикоагулянтной терапии может служить единственным проявлением не диагностированного ранее новообразования.

По мнению врачей, основными факторами риска кровотечений являются потенциальные источники кровотечения и геморрагические осложнения в анамнезе. При этом риск кровотечений, обусловленный инвазивными вмешательствами, часто недооценивается. Так, по данным анкетирования, инвазивные вмешательства как фактор риска геморрагических осложнений назывались терапевтами в 13% случаев, а врачами-кардиологами — в 20% случаев. При этом информированность врача и самого пациента, позволяющая временно отменить варфарин или заменить его на гепаринотерапию, дает возможность в большинстве случаев избежать периоперационных кровотечений, даже в случае проведения больших оперативных вмешательств.

В настоящее время определено, что существует генетически повышенная чувствительность к АВК, обусловленная полиморфизмами основного гена биотрансформации варфарина CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1 [12-19].

Как же уменьшить риск кровотечений? Во-первых, использовать стандартный алгоритм обследования и схему насыщения с начальной дозой варфарина 5 мг. Во-вторых, система патронажа с контролем соматического (состояние почек, печени, явлений недостаточности кровообращения, ежедневный контроль АД) и местного статуса (профилактика мочевой инфекции, лечение геморроя, выполнение по показаниям операции полипэктомии) и плановое обследование по-

тенциальных источников кровотечений. В-третьих, учитывая лекарственные взаимодействия, для сопутствующей терапии целесообразно выбирать препараты, не влияющие на метаболизм АВК либо корректировать дозу варфарина при использовании препаратов, влияющих на его метаболизм. Для уменьшения риска периперационных кровотечений необходима отмена АВК или замена их на гепаринотерапию при инвазивных вмешательствах [1-3].

Что же делать, если, несмотря на соблюдение всех рекомендаций, у больного случилось кровотечение? Тактика врача при развитии большого кровотечения у больного, принимающего АВК, определяется тяжестью кровотечения и уровнем МНО. В соответствии с последними рекомендациями [2] предусматриваются отмена антикоагулянтов, пероральное назначение фитоменадиона (витамина К<sub>1</sub>), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VII фактора, свежзамороженной плазмы (табл. 3). К сожалению, в нашей стране из предлагаемой схемы возможно осуществить лишь отмену антагонистов витамина К и введение свежзамороженной плазмы. Концентрат протромбинового комплекса и пероральная форма витамина К<sub>1</sub> (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрированы в России и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.

Возникновение малых геморрагических осложнений требует только временной отмены варфарина вплоть до остановки кровотечения и поиска возможной причины кровотечения и факторов, его спровоцировавших.

Отмена антикоагулянтов, местная терапия или реже переливание крови и хирургическое вмешательство позволяют в подавляющем большинстве случаев остановить кровотечение. На вопрос о возобновлении терапии варфарином после большого кровотечения в настоящее время нет однозначного ответа. С одной стороны, перенесенное кровотечение в анамнезе, несомненно, является фактором риска геморрагических осложнений. С другой стороны, структура и причины геморрагических осложнений достаточно гетерогенны.

Для принятия решения о возобновлении терапии варфарином после развития большого геморрагического осложнения важно оценить следующие параметры:

1. Явилось ли причиной кровотечения повышение уровня МНО?
2. Произошло ли кровотечение в отсутствие повышения уровня МНО?
3. Определен ли источник кровотечения?
4. Может ли быть устранена причина развития кровотечения?

Таблица 3. Тактика врача при повышении МНО или развитии кровотечения [2]

| Состояние                                     | Тактика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| МНО < 5,0<br>Нет значимого кровотечения       | Снизить дозу или пропустить очередной прием варфарина<br>Контроль МНО<br>Возобновить варфарин после достижения МНО терапевтического диапазона                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 5,0 ≤ МНО < 9,0<br>Нет значимого кровотечения | Пропустить прием варфарина 1-2 дня<br>Возобновить варфарин при достижении МНО терапевтического диапазона<br>Как альтернатива — возможно наряду с пропуском варфарина назначить витамин К <sub>1</sub> 1-2,5 мг per os, особенно если есть повышенный риск кровотечения (1С)<br>Если требуется быстрое снижение МНО (предстоящее хирургическое вмешательство), назначить витамин К <sub>1</sub> ≤ 5 мг per os, что позволит снизить МНО в течение 24 ч.<br>Если МНО остается высоким дополнительно К <sub>1</sub> 1-2 мг per os (1В) |
| МНО > 9,0<br>Нет значимого кровотечения       | Варфарин отменить<br>Назначить витамин К <sub>1</sub> 2,5-5 мг per os, что позволяет снизить МНО в течение 24-48 ч (1С)<br>Контроль МНО<br>Дополнительно назначить витамин К <sub>1</sub> по требованию<br>Возобновить варфарин при достижении МНО терапевтического диапазона                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Серьезное кровотечение при любом значении МНО | Отменить варфарин<br>Назначить витамин К <sub>1</sub> (10 мг в/в медленно), свежзамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или rVIIa<br>Витамин К <sub>1</sub> можно повторить через 12 ч (1С)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Жизнеугрожающее кровотечение                  | Отменить варфарин<br>Назначить свежзамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или rVIIa, витамин К <sub>1</sub> (10 мг в/в медленно)<br>Повторить назначения в зависимости от МНО (1С)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Назначение витамина К                         | Больным с незначительным или средним повышением уровня МНО без большого кровотечения назначение витамина К <sub>1</sub> per os предпочтительнее подкожного введения (1А)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

5. Есть ли возможность провести генетический анализ на наличие аллельных вариантов двух основных ферментов биотрансформации АВК — CYP2C9 и VKORC1?

Возобновление терапии варфарином после большого кровотечения возможно лишь в том случае, если причина кровотечения найдена и устранена. Целевой диапазон МНО при этом должен быть снижен до 2,0-2,5. В случае, когда в результате обследования причину кровотечения выявить не удалось или она не-

устранима, антикоагулянты возобновлять нельзя.

В качестве иллюстрации того, насколько неоднородны кровотечения по своим причинам и дальнейшей тактике, ниже приведены два клинических наблюдения развития почечного кровотечения у больных на фоне приема антагонистов витамина К.

### Наблюдение 1.

Больной К., мужчина 77 лет. Длительный анамнез артериальной гипертензии (АГ) привел к развитию гипертонического сердца с гипертрофией и начальной дилатацией полости левого желудочка, постоянной форме мерцательной аритмии с явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН). У больного был выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Была подобрана терапия ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, дигоксином, мочегонными, на фоне чего уровень АД стабилизировался на цифрах 130-140/80-90 мм рт.ст., при средней ЧСС по данным суточного ЭКГ-мониторирования 78 в минуту. Клинические проявления ХСН не выражены. С учетом наличия у больного тромбоза в ушке левого предсердия и факторов риска тромбоэмболических осложнений (АГ, возраст старше 75 лет, явления ХСН) больному была подобрана терапия АВК — аценокумаролом в дозе 4 мг в сутки. Среднее МНО за время наблюдения составило 2,5. На 8-ом месяце терапии у больного развилась макрогематурия. При обследовании — МНО 2,2, в общем анализе крови — признаки анемии. Аценокумарол был отменен. Больной был госпитализирован. Нарушений гемодинамики, потребности в переливании крови не было. Кровотечение было остановлено в течение двух суток. По данным проведенной цистоскопии у больного выявлен множественный дивертикуллез слизистой мочевого пузыря, который и послужил источником макрогематурии.

### Наблюдение 2.

Больная Д., женщина 66 лет, имеющая длительный анамнез АГ. В течение последних пяти лет — сахарный диабет II типа. В возрасте 63 лет у больной впервые возник тромбоз глубоких вен (ТГВ) левой голени. Получала терапию нефракционированным гепарином, местными средствами. Клинически явления тромбоза регрессировали в течение 3-х недель. Терапию АВК тогда не получала. Через 2 года у больной возник илиофemorальный флеботромбоз левой нижней конечности, осложнившийся тромбозом ветвей легочной артерии (ТЭЛА), что сопровождалось явлениями сердечной недостаточности. В стационаре, куда больная была госпитализирована, она получала терапию нефракционированным гепарином. Через три недели гепарин был отменен и начата терапия фенилином 60мг (2 таблетки) в сутки, которую пациентка принимала в указанной дозировке в течение пяти дней. На шестые сутки у больной возникло почечное кровотечение, появились выраженная слабость, гипотония, возникла острая задержка мочи, в анализе крови выявилось увеличение азотистых шлаков. Фенилин был отменен. Больная была переведена в нефрологическое отделение. В общем анализе крови отмечалась серьезная анемия (гемоглобин 7,2 г/дл, эритроциты  $2,8 \cdot 10^{12}/л$ ). Задержка мочи была ликвидирована установкой мочевого катетера, по которому отмечалось отхождение большого количества кровяных сгустков. В анализах крови, взятых через двое суток после отмены фенилина, значение протромбинового индекса составило 10%. При УЗИ структурных изменений, макролитов и микролитов в почках, мочеточниках, мочевом пузыре выявлено не было. Явления почечного кровотечения полностью регрессировали в течение трех суток на фоне терапии аминокaproновой кислотой. На фоне восстановления самостоятельного мочеиспускания, приема препаратов железа в течение месяца у больной нормализовались показатели азотистых шлаков, гемоглобина, эритроцитов в крови, в серии анализов мочи патологии не выявлялось.

Из представленных клинических наблюдений видно, что, несмотря на одну и ту же локализацию, данные кровотечения неодинаковы.

Первое наблюдение демонстрирует развитие почечного кровотечения на 8-ом месяце терапии в отсутствие передозировки антагонистов витамина К на фоне терапевтического диапазона МНО в результате наличия неустраняемого источника кровотечения. Отсутствие возможности повлиять на источник кровотечения из-за множественного характера поражений слизистой мочевого пузыря и развитие кровотечения при терапевтическом диапазоне МНО делают невозможным возобновление терапии антикоагулянтов у данного больного. После выписки из урологического стационара больному был назначен аспирин. Отсутствие возможности возобновить антикоагулянтную терапию у данного больного высокого риска (возраст старше 75 лет, АГ, ХСН) драматически сказалось на его судьбе. Через год больной перенес нефатальный ишемический инсульт, что демонстрирует меньшую значимость аспирина в профилактике тромбоэмболических осложнений у данной категории больных.

Почечное кровотечение, продемонстрированное во втором наблюдении, произошло у пациентки в начале лечения. В течение пяти дней больная принимала фенилин без контроля МНО и уровня протромбина. Обращает на себя внимание чрезвычайно низкий уровень протромбина (около 10%) через двое суток после отмены фенилина. Данный факт позволяет предположить, что на пятые сутки приема фенилина у больной 66 лет, имевшей исходно нормальную функцию печени и почек, развилась чрезмерная гипокоагуляция. Последняя привела к развитию жизнеугрожающего почечного кровотечения. При ультразвуковом исследовании не было выявлено потенциального источника кровотечения (опухоль, микро- и макролиты, аномалии строения или воспалительный процесс в органах мочеполового тракта). Почему же произошло серьезное геморрагическое осложнение? Передозировка антикоагулянта, сложившаяся в достаточно стандартных условиях у больной, позволяет предположить у нее наличие генетически обусловленной повышенной чувствительности к АВК.

В настоящее время изучены аллельные варианты двух основных ферментов биотрансформации АВК — CYP2C9 и VKORC1 [12-19]. В августе 2007 года FDA внесла дополнения в листовку к варфарину о том, что исследование полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 может снизить риск кровотечений. Для пациентов, являющихся носителями мутантных аллельных вариантов, стандартные схемы подбора дозы АВК не подходят, им требуется меньшая как насыщающая, так и поддерживающая доза АВК.

Метаболизм фенилина, как и других индандионов, неизвестен, что не позволяет говорить о том, влияет ли

полиморфизм CYP2C9 на его метаболизм или нет. Однако молекулой-мишенью для всех антагонистов витамина К является 1-ая субъединица витамин К-эпоксида редуктазного комплекса. В работе Е.П. Панченко и соавт. [20] продемонстрировано, что наиболее неблагоприятным в отношении явлений чрезмерной антикоагуляции и риска кровотечений является носительство генотипа AA гена VKORC1, аллельного варианта CYP2C9\*3, а также сочетание полиморфизмов в обоих генах.

Результаты проведенного генотипирования свидетельствуют о том, что пациентка, представленная во втором клиническом наблюдении, является носителем полиморфизмов в обоих генах — CYP2C9 и VKORC1 (аллельного варианта CYP2C9\*2/\*3 и гомозиготного аллеля А по VKORC1). Это позволило нам предположить, что развитие жизнеугрожающего почечного кровотечения в начале лечения фенилином было обусловлено именно генетическим полиморфизмом основных ферментов биотрансформации АВК.

В настоящее время разработаны алгоритмы расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина с учетом генотипирования. Воспользовавшись алгоритмом с сайта [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org), мы получим расчетную насыщающую (3,5 мг/сутки) и поддерживающую дозы варфарина с третьих суток (1,9 мг/сутки). Рассчитанная насыщающая доза в 3,5 мг/сутки показалась нам достаточно высокой и больной была назначена доза 1,875 мг (3/4 таблетки от 2,5 мг), близкая к поддерживающей. Однако, как демонстрируют результаты измерения МНО, достичь значения 1,9 удалось лишь после использования в качестве насыщающей дозу варфарина 3,75 мг в течение двух суток. Дальнейшее титрование дозы варфарина привело к стабильному достижению целевых значений МНО без признаков кровотечения (табл. 4). Реальная доза составила 2,0 мг в день, что значительно меньше среднестатистической, но практически не отличалась от расчетной 1,9 мг.

Данный клинический случай демонстрирует, что развитие чрезмерной гипокоагуляции у пациента в отсутствие потенциальных источников кровотечения

может быть обусловлено наличием генетически детерминированной повышенной чувствительности к антикоагулянтам. Подбор варфарина по индивидуальной схеме, основанной на фармакогенетическом подходе, позволил избежать геморрагических осложнений и назначить пациентке лекарство, являющееся ей абсолютно показанным. Наблюдения за больной в течение 6 месяцев показали стабильное нахождение значений МНО в пределах терапевтического диапазона и отсутствие геморрагических осложнений.

В заключение хотелось бы отметить, что для больного, имеющего высокий риск тромбоэмболических осложнений, вопрос о возобновлении терапии АВК после кровотечения является необычайно важным. Конечно, риск кровотечений повышен у больного, имевшего геморрагическое осложнение в анамнезе. Но приведенные примеры свидетельствуют о том, что, по своим причинам, кровотечения гетерогенны. Невыявленная или неустраняемая причина большого кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии является абсолютным противопоказанием для возобновления терапии варфарином. Однако устранение причины кровотечения и возможность проведения мер профилактики позволяют врачу вернуться к вопросу о возобновлении антикоагулянтной терапии.

Актуальность данного вопроса подтверждают данные клинических наблюдений и некоторых небольших исследований о возобновлении терапии варфарином у больных с искусственными клапанами сердца после внутримозгового кровоизлияния [21-29]. Врачи решались на возобновление терапии варфарином, оценивая риск, но понимая, что альтернативы для профилактики тромбоза протезированного клапана и тромбоэмболических осложнений у данной категории больных нет. В противоположность этому, по данным анкетирования, проведенного нами в 2008 году, 40% врачей не возобновят терапию варфарином после первого эпизода малого кровотечения.

## Заключение

Несомненно, безопасность является краеугольным камнем терапии. Назначение варфарина требует си-

**Таблица 4. Результаты МНО и суточные дозы варфарина на протяжении подбора терапии и контроля в течение 6 месяцев**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-2 день | 3 день | 4-5 день | 6 день | 7 день | 8 день | 9 день   | 10-15 день | 16 день                              | 1 мес | 2-6 мес |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|----------|--------|--------|--------|----------|------------|--------------------------------------|-------|---------|
| МНО                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          | 1,5    |          | 1,7    |        |        | 1,9      |            | 1,9                                  | 2,3   | 2,2-2,6 |
| В*, мг/д                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,9      | 1,9    | 1,9      | 3,75   | 3,75   | 1,9    | 1,9      | 1,9        | 2,0                                  | 2,0   | 2,0     |
| В*, таб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3/4      | 3/4    | 3/4      | 1,5    | 1,5    | 3/4    | 3/4      | 3/4        | 1 день-3/4; 2 день-3/4; 3 день-1 таб |       |         |
| Н**, 80мг х 2р/д                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | +        | +      | +        | +      | +      | +      | →<br>ОТМ |            |                                      |       |         |
| В* — варфарин Никомед 2,5 мг в таблетке,<br>Н** — надропарин (учитывая наличие посттромбофлебитической болезни обеих нижних конечностей и явления хронической венозной недостаточности, подбор терапии варфарином происходил на фоне продолжающейся терапии низкомолекулярным гепарином; при достижении МНО 1,9 надропарин был отменен) |          |        |          |        |        |        |          |            |                                      |       |         |

стемы патронажа и регулярного контроля МНО и состояния потенциальных источников кровотечения. В настоящее время варфарин не имеет альтернативы для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных МА, после операции протезирования клапанов сердца и у лиц, перенесших тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии. Развитие первого эпизода малого кровотечения не является противопоказанием для возобновления терапии АВК. Вопрос о возобновлении терапии варфарином после большого кровотечения требует оценки соот-

ношения риска и пользы терапии АВК. При отмене варфарина больному, имеющему показания к терапии АВК, повышается риск развития тромбоэмболических осложнений. Полученные в последнее время данные о значимости генетических полиморфизмов в развитии кровотечений и признаков чрезмерной антикоагуляции, а также разработка алгоритмов с учетом фармакогенетического тестирования позволяют врачу использовать индивидуальную схему подбора дозы и таким образом повысить безопасность терапии.

## Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006;48:854-906.
2. Ansell J., Hirsh J., Jacobson A. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
3. Hirsh J., Fuster V., Ansell J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. Circulation 2003;107:1692-711.
4. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann Intern Med 1993;118:511-20.
5. Copland M., Walker I.D., Tait R.C. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2001;161(17):2125-8.
6. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1990;323(22):1505-11.
7. Gorter J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology 1999;53:1319-27.
8. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S. et al. Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment. Chest 2001;119(1 Suppl):108S-121S.
9. Landefeld C.S., Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 1989;87:144-52.
10. Pengo V., Legnani C., Noventa F. et al. ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. Thromb Haemost 2001;85:418-22.
11. Gage B., Yan Y., Milligan P. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151(3):713-9.
12. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F. et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 2005;352(22):2285-93.
13. Scordo M.G., Pengo V., Spina E. et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther 2002;72:702-10.
14. Hermida J., Zarza J., Alberca I. et al. Differential effects of 2C9\*3 and 2C9\*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. Blood 2002;99:4237-9.
15. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B. et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Thromb Haemost 2004;91:1123-8.
16. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Российский кардиологический журнал 2004;(6):24-31
17. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. Кардиология 2008;(3):77-83.
18. Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Клин мед 2007;(1):57-60.
19. Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 2002;287:1690-8.
20. Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. и др. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). Кардиологический вестник 2008;3(2):38-44.
21. Aguilar M.I., Hart R.G., Kase C.S. et al. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. Mayo Clin Proc 2007;82:82-92.
22. Eckman M.H., Rosand J., Knudsen K.A. et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke 2003;34:1710-6.
23. Bertram M., Bonsanto M., Hacke W. et al. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. J Neurol 2000;247:209-14.
24. Butler A.C., Tait R.C. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. Br J Haematol 1998;103:1064-6.
25. Nakagawa T., Kubota T., Handa Y. et al. Intracranial hemorrhage due to long-term anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves—four case reports. Neurol Med Chir (Tokyo) 1995;35(3):156-9.
26. Nagano N., Tabata H., Hashimoto K. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage in patients with prosthetic heart valves—report of two cases. Neurol Med Chir (Tokyo) 1991;31:743-5.
27. Phan T.G., Koh M., Wijdicks E.F. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. Arch Neurol 2000;57:1710-3.
28. Wijdicks E.F., Schievink W.I., Brown R.D. et al. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. Neurosurgery 1998;42:769-73.
29. Babikian V.L., Kase C.S., Pessin M.S. et al. Resumption of anticoagulation after intracranial bleeding in patients with prosthetic heart valves. Stroke 1988;19:407-8.

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

## РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2008 ГОДА



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности в сотрудничестве с Ассоциацией сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Европейским обществом интенсивной медицины

Авторы (члены рабочей группы): Kenneth Dickstein — Председатель (Норвегия)\*, Alain Cohen-Solal (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), John J.V. McMurray (Великобритания), Piotr Ponikowski (Польша), Philip Alexander Poole-Wilson (Великобритания), Anna Stromberg (Швеция), Dirk J. van Veldhuisen (Нидерланды), Dan Atar (Норвегия), Arno W. Hoes (Нидерланды), Andre Keren (Израиль), Alexandre Mebazaa (Франция), Markku Nieminen (Финляндия), Silvia Giuliani Priori (Италия), Karl Swedberg (Швеция)

Члены Комитета ESC по практическим рекомендациям (Committee for Practice Guidelines) (CPG): Alec Vahanian — Председатель (Франция), 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: Michal Tendera — Координатор от CPG (Польша), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Baex (Нидерланды), Michael Böhm (Германия), Ugo Corra` (Италия), Paolo della Bella (Италия), Perry M. Elliott (Великобритания), Ferenc Follath (Швейцария), Mihai Gheorghiade (США), Yonathan Hasin (Израиль), Anders Hernborg (Швеция), Tiny Jaarsma (Нидерланды), Michel Komajda (Франция), Ran Kornowski (Израиль), Massimo Piepoli (Италия), Bernard Prendergast (Великобритания), Luigi Tavazzi (Италия), Jean-Luc Vachieri (Бельгия), Freek W. A. Verheugt (Нидерланды), Jose Luis Zamorano (Испания), Faiez Zannad (Франция)

\*Автор, которому следует направлять корреспонденцию: University of Bergen, Cardiology Division, Stavanger University Hospital, N-4011 Stavanger, Norway. Tel: +47 51519453, Fax: +47 51 519921. Email: kenneth.dickstein@med.uib.no

Оригинальный текст опубликован на сайте Европейского Общества Кардиологов 30 августа 2008, а также в журнале European Journal of Heart Failure, doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005.

© Европейское общество кардиологов 2008. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

### Преамбула

В рекомендациях и заключениях экспертов рассматриваются все имеющиеся данные по определенному вопросу, что помогает врачу взвесить пользу и риск того или иного диагностического или лечебного вмешательства. Соответственно, подобные документы могут быть полезными для врача в его повседневной практике. Рекомендации не могут быть использованы в качестве учебного пособия и их применение ограничивается случаями, описанными выше.

За последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и другими организациями было выпущено большое количество рекомендаций и экспертных заключений. С учетом влияния подобных документов на клиническую практику были разработаны качественные критерии подготовки рекомендаций с целью сделать их более прозрачными для пользователя. Предложения по подготовке и публикации рекомен-

даций и заключений экспертов можно найти на официальном сайте ЕОК ([www.escario.org](http://www.escario.org)).

Публикуемые доказательства, касающиеся лечения и/или предотвращения конкретного заболевания, подвергаются тщательной проверке со стороны экспертов в данной области. Критическая оценка проводится в отношении диагностических и терапевтических процедур, в том числе по шкале риск-эффективность. Если существует достаточное количество данных, то в анализ включаются оценки ожидаемых исходов в более широкой выборке. Уровень доказательств и класс рекомендаций определяются по каждому варианту лечения на основе заранее утвержденной классификации (табл. 1 и 2).

Эксперты, принимающие участие в этом процессе, предоставляют информацию обо всех существующих или вероятных конфликтах интересов. Материалы, раскрывающие подобные конфликты, хранятся в штаб-

Таблица 1. Классы рекомендаций

|           |                                                                                                                                 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Класс I   | Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения, или они основываются на общем мнении экспертов                 |
| Класс II  | Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения              |
| Класс IIa | Больше данных в пользу эффективности                                                                                            |
| Класс IIb | Польза/эффективность менее убедительны                                                                                          |
| Класс III | Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным |

Таблица 2. Уровни доказательств

|   |                                                                                                     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа            |
| B | Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований |
| C | Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований                                            |

квартире Европейского общества кардиологов. О любых изменениях в конфликте интересов, возникающих в ходе подготовки рекомендаций, необходимо сообщать в ЕОК. Работа экспертов полностью финансируется ЕОК и проводится без участия коммерческих организаций.

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и экспертных заключений рабочими группами, экспертными группами и консультативными советами. Комитет отвечает также за утверждение рекомендаций и экспертных заключений. После окончания работы над документом и его утверждения всеми экспертами, входящими в рабочую группу, он передается на рассмотрение внешним специалистам. После того как документ рассмотрен внешними специалистами и окончательно одобрен Комитетом по практическим рекомендациям, он публикуется.

После того как рекомендации опубликованы, задачей высокой важности становится их распространение. Полезными в этой связи могут быть выпуски в карманном формате и версии для КПК. Некоторые исследования показали, что целевые пользователи этой информации иногда не знают о существовании рекомендаций или просто не применяют их на практике. Поэтому программы по внедрению новых рекомендаций играют важную роль в процессе распространения информации. ЕОК организует встречи, на которые приглашает представителей национальных обществ, являющихся членами ЕОК, и лидирующих кардиологов Европы. Такие встречи могут проходить и на национальном уровне, как только рекомендации утверждены организацией — членом ЕОК и переведены на национальный язык. Необходимость подобных программ была подтверждена тем, что тщательное следование клиническим рекомендациям может оказать положительное воздействие на результат терапии.

Таким образом, разработка Рекомендаций ЕОК

имеет целью не только консолидировать результаты новейших исследований, но также создать образовательные инструменты и программы по распространению рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, разработкой рекомендаций и их применением на практике будет полной только тогда, когда будет проводиться анализ соответствия повседневной клинической практики изданным рекомендациям. Подобный анализ позволяет также оценить, насколько следование рекомендациям влияет на исход лечения. Рекомендации призваны помочь врачам в их повседневной практике; однако окончательное решение относительно лечения каждого конкретного больного должно приниматься врачом в соответствии с результатами, полученными в ходе наблюдения за пациентом.

## Введение

### Рекомендации по лечению сердечной недостаточности

В данном документе содержатся практические рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (СН). Они заменяют рекомендации 1995 [1], 1997 [2], 2001 [3] и 2005 [4,5] гг. За последние годы было получено много новой информации о лечении СН. Это заставило пересмотреть некоторые прежние подходы. Данные рекомендации могут быть использованы в клинической практике, эпидемиологических, наблюдательных и клинических исследованиях. При разработке особое внимание уделялось простоте и четкости рекомендаций и проблемам, возникающим при их внедрении. Рекомендации должны помочь практикующим врачам и другим специалистам, которые занимаются лечением СН. Основой для рекомендаций послужили опубликованные результаты исследований, в которых изучались методы диагностики, эффективность и безопасность различных методов лечения. При отсут-

ствии подобных данных приводится согласованное мнение экспертов.

## Определение и диагноз

### Определение сердечной недостаточности

За последние 50 лет предлагалось много определений СН [6], учитывающих различные проявления этого сложного синдрома — изменения гемодинамики, потребления кислорода или переносимости физической нагрузки. В последних критериях подчеркивалась необходимость наличия как симптомов СН, так и признаков задержки жидкости [5, 7-9].

СН — синдром, который характеризуется сочетанием симптомов СН (прежде всего, одышки в покое или при физической нагрузке и/или утомляемости), указаний на задержку жидкости (в том числе застоя крови в легких или отеков ног), объективных признаков изменения структуры или функции сердца в покое (табл. 3). Реакция на лекарственные средства, применяемые для лечения СН, недостаточна для диагноза, однако помогает в неясных случаях. Состояние больных с СН обычно улучшается при лечении препаратами, которые дают быстрый симптоматический эффект (диуретики или вазодилататоры). Основные клинические проявления СН приведены в табл. 4.

Бессимптомные структурные и функциональные изменения сердца предшествуют развитию застой-

ной СН и ассоциируются с высокой смертностью [10, 11]. Существующие методы лечения этих состояний также обсуждаются в данных рекомендациях.

Преимуществами предложенного определения СН являются практичность и более высокая точность, что имеет большое значение для эпидемиологических и клинических исследований. СН не должна быть единственным диагнозом. Во всех случаях необходимо выяснять ее причину.

## Терминология

### Острая и хроническая сердечная недостаточность

Для описания СН используются многочисленные дополнительные термины. Врачи иногда применяют одни и те же слова, но с разными значениями. Например, термином «острая» некоторые клиницисты обозначают тяжесть заболевания (угрожающий жизни отек легких), а другие используют то же слово для описания декомпенсированной, недавно развившейся или даже впервые выявленной СН [4]. В этом случае термин, скорее, отражает сроки развития синдрома, а не его тяжесть. Термины «острая», «далеко зашедшая» или «декомпенсированная» СН не должны заменять друг друга. Практическая классификация СН на основании клинических проявлений приведена в табл. 5. В ней выделены вновь развившаяся СН, переходящая СН и хроническая СН. Вновь развившаяся — впервые выявлен-

Таблица 3. Определение сердечной недостаточности

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| СН — клинический синдром, характеризующийся следующими проявлениями: |                                                                                                                                                                                                          |
| •                                                                    | типичные жалобы (одышка в покое или при нагрузке, усталость, отеки ног);                                                                                                                                 |
| •                                                                    | типичные физические данные (тахикардия, тахипноэ, хрипы в легких, плевральный выпот, повышение югулярного венозного давления, периферические отеки, гепатомегалия);                                      |
| •                                                                    | объективные признаки структурных или функциональных изменений сердца в покое (кардиомегалия, III тон, шумы в сердце, эхокардиографические изменения, повышение концентрации натрийуретического пептида). |

Таблица 4. Основные клинические проявления сердечной недостаточности

| Основные клинические проявления                        | Симптомы                                     | Физические данные                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Периферические отеки/застой                            | Одышка, утомляемость, анорексия              | Периферические отеки, повышение югулярного венозного давления, застой в легких, гепатомегалия, асцит, задержка жидкости, кахексия      |
| Отек легких                                            | Выраженная одышка в покое                    | Влажные хрипы в легких, выпот, тахикардия, тахипноэ                                                                                    |
| Кардиогенный шок (синдром низкого сердечного выброса)  | Дезориентация, слабость, холодные конечности | Низкая перфузия периферических тканей, систолическое АД менее 90 мм рт.ст., анурия или олигурия                                        |
| Высокое АД (гипертоническая сердечная недостаточность) | Одышка                                       | Обычно повышено АД, гипертрофия левого желудочка, сохранная фракция выброса                                                            |
| Правожелудочковая недостаточность                      | Одышка, утомляемость                         | Признаки дисфункции правого желудочка, повышенное югулярное венозное давление, периферические отеки, гепатомегалия, застой в кишечнике |

Таблица 5. Классификация сердечной недостаточности

|                   |                                                                     |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Вновь развившаяся | Первое проявление<br>Острое или медленное начало                    |
| Преходящая        | Рецидивирующая или<br>эпизодическая                                 |
| Хроническая       | Персистирующая<br>Стабильная, нарастающая<br>или декомпенсированная |

ная СН. Преходящая СН сохраняется в течение ограниченного срока, хотя больным может потребоваться длительное лечение. Примерами могут служить больные легким миокардитом, которые практически полностью выздоравливают; больные инфарктом миокарда (ИМ), которым назначают диуретики в отделении интенсивной терапии, но которым, однако, длительная терапия не показана, или СН, вызванная ишемией миокарда и проходящая после реваскуляризации. Нарастание СН (декомпенсация) — самая частая причина госпитализации больных СН (80% случаев). Лечение подбирают с учетом клинических проявлений (например, отек легких, повышение АД, острый ИМ).

#### Систолическая или диастолическая сердечная недостаточность

На практике часто выделяют систолическую или диастолическую СН [12,13], хотя это деление несколько условно [14-16]. У больных диастолической СН имеются симптомы заболевания и сохранная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (>40-50%) [17]. Общего мнения по поводу критериев сохранной ФВ нет. ФВ — отношение ударного к конечному диастолическому объему желудочка. Соответственно, этот показатель в значительной степени зависит от диастолического объема желудочка (т.е. его дилатации). ФВ ниже или выше 40% позволяет выделять больных с большим или нормальным конечным диастолическим объемом левого желудочка. Указанный показатель был выбран на основании того, что у большинства больных, которые госпитализируются в стационары или принимают участие в клинических исследованиях, отмечают дилатацию сердца и ФВ менее 35 или 40%. У большинства больных СН определяются признаки систолической и диастолической дисфункции сердца в покое или при нагрузке. Диастолическую и систолическую СН не следует считать отдельными состояниями [18]. Для обозначения диастолической СН применяли также другие термины — например, СН с сохранной ФВ, СН с нормальной ФВ или СН с сохранной систолической функцией. Мы выбрали термин «СН с сохранной ФВ».

#### Другие термины

Многие термины, которые используются для описания больных СН, не имеют этиологического значения.

СН с низким выбросом или застоем крови — старые термины, отражающие представление о том, что перфузия тканей или увеличение давления в левом предсердии могут в некоторых случаях (таких, как острая СН или кардиогенный шок) вносить вклад в патогенез [19,20]. Преднагрузка и посленагрузка отражают давление в левом и/или правом предсердиях (перегрузка объемом) и работу миокарда (перегрузка давлением или высокое сопротивление). Однако точное измерение этих показателей затруднительно. Правожелудочковая и левожелудочковая СН — синдромы, характеризующиеся в основном застоем крови в системных и легочных венах, соответственно (отеки ног или застой в легких). Основная причина правожелудочковой недостаточности — повышение давления в легочной артерии при недостаточности левого желудочка, которое приводит к ухудшению перфузии почек, задержке соли и воды и накоплению жидкости в большом круге кровообращения. Выделение СН с высоким и низким сердечным выбросом отражает тот факт, что некоторые состояния могут имитировать клиническую картину СН. Основные причины высокого выброса включают в себя анемию, тиреотоксикоз, септицемию, печеночную недостаточность, артериовенозные шунты, болезнь Педжета и бери-бери. При этих состояниях отсутствует поражение сердца, а клинические проявления обратимы. В подобных случаях предпочтительно использование термина «СН, связанная с высоким выбросом». Диагностика таких состояний имеет большое значение, учитывая возможность эффективного лечения.

Термины «легкая», «средне-тяжелая» и «тяжелая» СН отражают выраженность клинических проявлений. У больных легкой СН физическая нагрузка не вызывает одышку или утомление, тогда как у пациентов с тяжелой СН наблюдаются выраженные симптомы, которые требуют активного лечения. Больные средне-тяжелой СН занимают промежуточное положение. На практике часто используются две классификации тяжести СН (табл. 6). Классификация NYHA основывается на клинических симптомах и переносимости физической нагрузки [21,22]. Именно она применялась в большинстве рандомизированных клинических исследований. Другая классификация предполагает выделение стадий СН с учетом структурных изменений и симптомов. Все пациенты с явной СН относятся к стадиям C и D [7].

#### Эпидемиология

Сегодня эпидемиология СН изучена достаточно хорошо [23-27]. Население Европы превышает 900 млн человек. Среди них, по крайней мере, 15 млн человек страдают СН. Сходную распространенность имеет и бессимптомная дисфункция желудочков, поэтому часто-

Таблица 6. Классификация сердечной недостаточности с учетом структурных изменений (АСС/АНА) или симптомов/функциональных нарушений (NYHA)

| Стадии сердечной недостаточности по АСС/АНА                                                 |                                                                                                                   | Функциональные классы NYHA                                         |                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадии сердечной недостаточности с учетом структурных изменений и поражения сердечной мышцы |                                                                                                                   | Тяжесть на основании симптомов и переносимости физической нагрузки |                                                                                                                                                              |
| Стадия А                                                                                    | Высокий риск развития СН. Отсутствуют структурные или функциональные нарушения и симптомы                         | Класс I                                                            | Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, сердцебиений или одышки                                    |
| Стадия В                                                                                    | Структурные изменения сердца, сопровождающиеся развитием СН, однако симптомы отсутствуют                          | Класс II                                                           | Небольшое ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, однако обычные физические нагрузки вызывают утомляемость, сердцебиения или одышку |
| Стадия С                                                                                    | Симптомы сердечной недостаточности на фоне структурных изменений сердца                                           | Класс III                                                          | Выраженное ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, однако небольшие физические нагрузки вызывают усталость, сердцебиения или одышку |
| Стадия D                                                                                    | Значительные изменения структуры сердца и выраженные симптомы СН в покое, несмотря на максимальную фармакотерапию | Класс IV                                                           | Дискомфорт при любой физической активности. Симптомы в покое. Любые нагрузки усиливают дискомфорт                                                            |

АСС – Американская коллегия кардиологов. АНА – Американская кардиологическая ассоциация. Hunt SA et al. Circulation 2005;112:1825–1852.  
The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Little Brown & Co; 1994. pp 253–256.

та СН и бессимптомной дисфункции желудочков в общей популяции составляет около 4%. Распространенность СН составляет от 2 до 3% и резко возрастает у людей старше 75 лет. В возрасте 70–80 лет она достигает 10–20%. В более молодом возрасте СН у мужчин встречается чаще, чем у женщин, так как у первых раньше развивается коронарная болезнь сердца (основная причина СН). В пожилом возрасте распространенность СН у мужчин и женщин одинакова.

В целом, из-за старения населения, увеличения выживаемости больных с коронарными событиями и эффективной первичной и вторичной профилактики коронарных исходов [28,29] распространенность СН увеличивается. В некоторых странах смертность от СН, скорректированная по возрасту, снижается, по крайней мере, частично, в результате современного лечения [28,30–32]. Средний возраст больных СН в развитых странах составляет 75 лет. СН с сохранной ФВ чаще встречается у пожилых людей, женщин и больных артериальной гипертензией или сахарным диабетом. СН — причина 5% неотложных госпитализаций в стационар. Ее наблюдают у 10% больных, находящихся в лечебных учреждениях. Доля затрат, связанных с СН, в структуре бюджета здравоохранения составляет около 2% (в основном, за счет затрат на госпитализацию) [33]. Частота регистрации СН может быть заниженной, так как врачи предпочитают этиологические диагнозы (например, аортальный стеноз) или диагнозы основных сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет).

Прогноз в целом неблагоприятный, хотя некоторые пациенты могут прожить много лет [23,29,34,35]. До 50% больных умирают в течение 4 лет. В течение 1 года после госпитализации умирают или повторно госпитализируются 40% пациентов.

Исследования показали, что точность диагностики

СН на основании клинических симптомов низкая, особенно у женщин, пожилых людей и больных ожирением [36,37]. СН с сохранной ФВ (>45–50%) имеется у половины больных СН. Прогноз при этом сходен с таковым при систолической СН [38,39].

### Этиология сердечной недостаточности

Механизмы нарушения функции сердца ограничены. Основные причины — поражение сердечной мышцы, острая или хроническая ишемия, повышение сосудистого сопротивления при артериальной гипертензии или развитие тахикардий, таких как фибрилляция предсердий (ФП). Коронарная болезнь сердца — самая частая причина поражения миокарда. Ее доля среди причин СН составляет около 70% [28,40]. Доля пороков сердца составляет 10%, а кардиомиопатий — еще 10% (табл. 7).

### Диагноз сердечной недостаточности

В 1933 г. сэр Thomas Lewis в своем руководстве по кардиологии отметил, что «сутью сердечно-сосудистой медицины является распознавание ранней сердечной недостаточности» [43].

### Симптомы сердечной недостаточности

Симптомы СН имеют ключевое значение для ранней диагностики, так как именно они заставляют больных обратиться к врачу. В связи с этим необходимо тщательно собирать анамнез и проводить адекватное физическое обследование (табл. 8). Частые симптомы — одышка, усталость и утомляемость, однако оценка этих проявлений может быть трудной, особенно у пожилых людей [44–46]. Для выявления клинических признаков СН необходимо проводить осмотр, пальпацию и аускультацию (табл. 9) [47–51]. Интерпретировать

Таблица 7. Частые причины поражения сердечной мышцы, вызывающего СН

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Коронарная болезнь сердца</b> | Различные проявления                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Артериальная гипертония</b>   | Часто сопровождается гипертрофией левого желудочка и сохранной ФВ                                                                                                                                                                       |
| <b>Кардиомиопатии*</b>           | Наследственные/генетические или ненаследственные (включая приобретенные, например миокардит). Выделяют гипертрофическую, дилатационную, рестриктивную кардиомиопатию, аритмогенный правый желудочек и неклассифицируемую кардиомиопатию |
| <b>Лекарства</b>                 | Бета-блокаторы, антагонисты кальция, антиаритмические средства, цитотоксические агенты                                                                                                                                                  |
| <b>Токсины</b>                   | Алкоголь, лекарства, кокаин, тяжелые металлы (ртуть, кобальт, мышьяк)                                                                                                                                                                   |
| <b>Эндокринные заболевания</b>   | Сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, синдром Кушинга, надпочечниковая недостаточность, акромегалия, феохромоцитома                                                                                                                     |
| <b>Нарушения питания</b>         | Дефицит тиамина, селена, карнитина, ожирение, кахексия                                                                                                                                                                                  |
| <b>Инфильтративные</b>           | Саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз, заболевания соединительной ткани                                                                                                                                                                    |
| <b>Другие</b>                    | Болезнь Чагаса, ВИЧ-инфекция, перипартальная кардиомиопатия, терминальная почечная недостаточность                                                                                                                                      |

\* Кардиомиопатия — заболевание миокарда, характеризующееся структурными и функциональными изменениями сердечной мышцы (при отсутствии коронарной болезни сердца, артериальной гипертонии, приобретенного или врожденного порока) [41]. Классификация кардиомиопатий была недавно опубликована рабочей группой Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда [41] и Американской ассоциацией сердца [42]. В обоих документах отражены значительные достижения в изучении генетических факторов и биологических механизмов развития кардиомиопатий. Европейские эксперты пытались предложить практическую классификацию и сохранили ранее выделенные морфо-функциональные фенотипы, которые, в свою очередь, разделяют на семейные/генетические и ненаследственные формы. В европейских рекомендациях отсутствует деление на «первичные» и «вторичные» кардиомиопатии, а также туда не включены кардиомиопатии, связанные с изменением ионных каналов.

Таблица 8. Основные клинические проявления в анамнезе у больных СН

|                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                         |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Симптомы                                     | Одышка<br>Утомляемость<br>Стенокардия, сердцебиения, обмороки                                                                                              | Ортопноэ, приступы сердечной астмы<br>Усталость, утомляемость                                           |
| Сердечно-сосудистые заболевания              | Коронарная болезнь сердца<br>Инфаркт миокарда<br>Вмешательства<br><br>Другие операции<br><br>Инсульт или поражение периферических артерий<br>Порок клапана | Тромбоз<br>Чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧКАВ)<br>Аортокоронарное шунтирование (АКШ) |
| Риск                                         | Семейный анамнез, курение, гиперлипидемия, артериальная гипертония, сахарный диабет                                                                        |                                                                                                         |
| Реакция на предыдущую или проводимую терапию |                                                                                                                                                            |                                                                                                         |

данные физикального исследования также бывает трудно, в особенности у пожилых людей и больных ожирением. Диагноз СН следует подтверждать с помощью более объективных методов оценки функции сердца.

#### Причины симптомов сердечной недостаточности

Механизмы развития симптомов СН окончательно не установлены [52-55]. Повышенное давление в легочных капиллярах является несомненной причиной отека легких и одышки при острой СН с признаками задержки жидкости. Напротив, у больных хронической СН при физической нагрузке имеется слабая корреляция между капиллярным давлением и результатами пробы с нагрузкой. СН в конечном итоге вызывает изменения практически во всех органах. Частыми симптомами являются утомляемость и усталость, однако они

Таблица 9. Основные показатели физикального исследования больного СН

|                   |                                                                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Внешний вид       | Ориентация, состояние питания, масса тела                                                        |
| Пульс             | Частота, ритм и характер                                                                         |
| АД                | Систолическое, диастолическое, пульсовое                                                         |
| Задержка жидкости | Югулярное венозное давление<br>Периферические отеки (лодыжки и крестец), гепатомегалия, асцит    |
| Легкие            | Частота дыхания<br>Хрипы<br>Плевральный выпот                                                    |
| Сердце            | Смещение верхушечного толчка<br>Ритм галопа, III тон<br>Шумы, указывающие на дисфункцию клапанов |

Таблица 10. Классификации тяжести СН при остром инфаркте миокарда

| Классификация Killip                                                                |                                                                                                                                                    | Классификация Forrester                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предназначена для клинической оценки тяжести циркуляторных нарушений при лечении ИМ |                                                                                                                                                    | Отражает клинические и гемодинамические нарушения при ИМ                                                 |
| Стадия I                                                                            | Нет сердечной недостаточности<br>Отсутствуют клинические признаки декомпенсации                                                                    | 1. Нормальные перфузия и давление заклинивания в легочной артерии (отражает давление в левом предсердии) |
| Стадия II                                                                           | Сердечная недостаточность<br>Хрипы в легких, S3 галоп и легочная венозная гипертония<br>Застой в легких с влажными хрипами в нижних отделах легких | 2. Низкие перфузия и давление заклинивания в легочной артерии (гиповолемия)                              |
| Стадия III                                                                          | Тяжелая сердечная недостаточность<br>Явный отек легких с хрипами по всем легочным полям                                                            | 3. Нормальная перфузия и высокое давление заклинивания в легочной артерии (отек легких)                  |
| Стадия IV                                                                           | Кардиогенный шок<br>Гипотония (систолическое АД <90 мм рт.ст.) и признаки периферической вазоконстрикции (олигурия, цианоз и потливость)           | 4. Низкая перфузия и высокое давление заклинивания в легочной артерии (кардиогенный шок)                 |

неспецифичны и могут быть обусловлены различными причинами. Снижение массы и силы скелетных мышц — поздние проявления СН [55,56]. Сигналы, поступающие от скелетных мышц в головной мозг, часто интерпретируются как одышка или усталость. Этим может объясняться медленная реакция на лечение у больных СН, так как необходимо восстановить качество скелетных мышц. Митральная регургитация и преходящая аритмия, часто наблюдающиеся при СН, также способствуют нарастанию одышки.

#### Симптомы и тяжесть СН

Корреляция между симптомами и тяжестью дисфункции сердца слабая. Симптомы, сохраняющиеся на фоне лечения, теснее связаны с прогнозом и могут использоваться для классификации тяжести СН и контроля эффективности фармакотерапии. Однако не на них следует ориентироваться при подборе доз ингибиторов

нейрогуморальных систем, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), бета-блокаторы или антагонисты альдостерона, так как симптоматический эффект этих препаратов не в полной мере отражает их влияние на смертность. При лечении СН дозы препаратов следует титровать до оптимальных и переносимых уровней.

Тяжесть СН чаще всего оценивают по классификации NYHA. Более современная классификация основывается на изменениях структуры сердца и симптомах. Применительно к ИМ используют две другие классификации СН, предложенные Killip [57] и Forrester [58] (табл. 10).

#### Алгоритм диагностики сердечной недостаточности

Алгоритм диагностики СН или дисфункции левого желудочка изображен на рис. 1. СН — не самостоя-

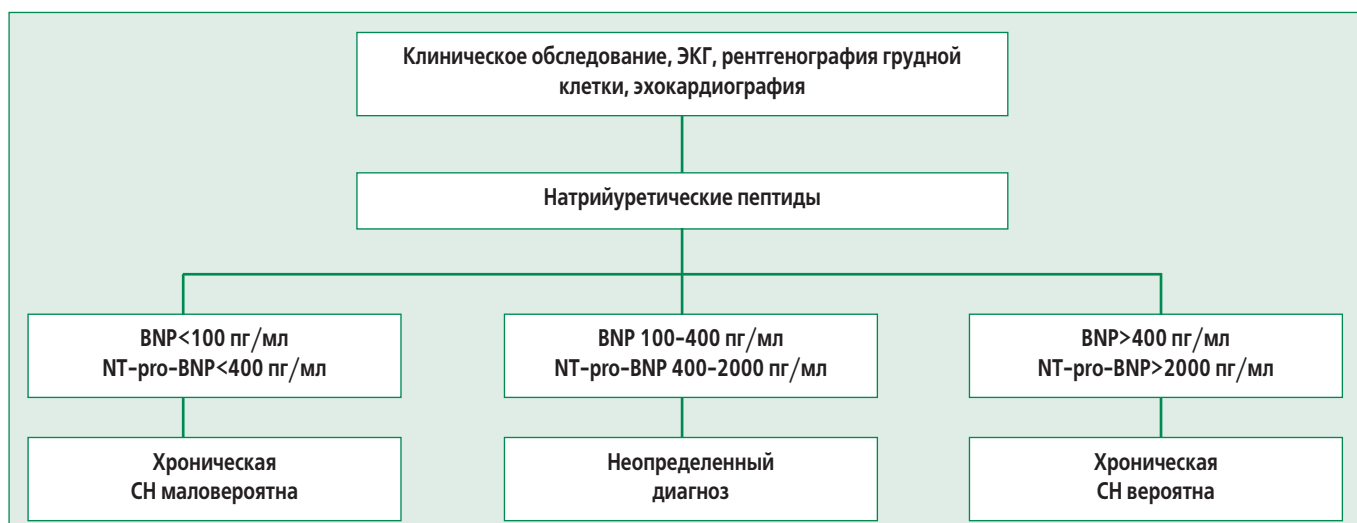


Рисунок 1. Алгоритм диагностики СН с использованием натрийуретических пептидов у нелеченых больных с соответствующими симптомами

Таблица 11. Диагностические данные, подтверждающие наличие сердечной недостаточности

|                                          | Диагноз СН                 |                            |
|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                          | Подтверждается при наличии | Исключается при отсутствии |
| Соответствующие симптомы                 | ++                         | ++                         |
| Соответствующие физические данные        | ++                         | +                          |
| Дисфункция сердца при эхокардиографии    | +++                        | +++                        |
| Ответ на лечение                         | +++                        | ++                         |
| <b>ЭКГ</b>                               |                            |                            |
| Норма                                    |                            | ++                         |
| Отклонения                               | ++                         | +                          |
| Аритмия                                  | +++                        | +                          |
| <b>Лабораторные данные</b>               |                            |                            |
| Повышение BNP/NT-proBNP                  | +++                        | +                          |
| Низкие и нормальные уровни BNP/NT-proBNP | +                          | +++                        |
| Гипонатриемия                            | +                          | +                          |
| Дисфункция почек                         | +                          | +                          |
| Небольшое повышение тропонина            | +                          | +                          |
| <b>Рентгенография грудной клетки</b>     |                            |                            |
| Застой в легких                          | +++                        | +                          |
| Снижение переносимости нагрузки          | +++                        | ++                         |
| Нарушение функции легких                 | +                          | +                          |
| Нарушение гемодинамики в покое           | +++                        | ++                         |

+ = небольшое значение, ++ = умеренное значение, +++ = большое значение

тельная нозологическая форма. При обследовании необходимо выявлять причины СН, так как некоторые из них требуют особого лечения и могут быть устранены.

## Методы диагностики

### Методы диагностики СН

Для подтверждения или исключения СН широко используются многие методы диагностики (табл. 11). Они обычно более чувствительны в диагностике СН со сниженной ФВ и менее информативны при СН с сохраненной ФВ. Эхокардиография — самый информативный метод оценки систолической и диастолической дисфункции.

Ниже обсуждаются исследования, которые имеют значение в диагностике СН. Однако рекомендации отражают, в основном, мнения экспертов, а не результаты адекватных исследований (уровень C, если не указано иное).

#### Электрокардиография

ЭКГ следует проводить всем больным с подозрением на СН. Электрокардиографические изменения часто наблюдаются у больных СН (табл. 12). Однако они имеют низкую предсказательную ценность в диагностике этого состояния. Если изменения на ЭКГ полностью отсутствуют, то вероятность СН, особенно с систолической дисфункцией, низка (<10%).

#### Рентгенография грудной клетки

Рентгенография грудной клетки — необходимый метод диагностики СН. Она позволяет оценить застой в малом круге кровообращения и исключить легочные

или торакальные причины одышки.

С помощью рентгенографии в двух проекциях можно выявить кардиомегалию, застой крови в легких и накопление жидкости в плевральной полости, а также установить признаки заболевания легких или инфекции, которые могут быть причиной развития или усиления одышки (табл. 13). Рентгенологические изменения указывают на СН только при наличии типичных симптомов. Кардиомегалия может отсутствовать не только при острой, но и при хронической СН.

#### Лабораторные методы

При подозрении на СН проводят общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты и тромбоциты), определяют уровни электролитов, креатинина в сыворотке, расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень глюкозы, показатели функции печени и выполняют анализ мочи. Дополнительные исследования обоснованы при наличии клинических показаний (табл. 14). Выраженные гематологические или электролитные нарушения редко встречаются у нелеченых больных легкой и средне-тяжелой СН, хотя легкая анемия, гипонатриемия, гиперкалиемия и снижение функции почек выявляют часто, особенно при лечении диуретиками и ингибиторами АПФ/БРА/антагонистами альдостерона. Адекватный лабораторный контроль имеет ключевое значение при подборе и проведении фармакотерапии.

#### Натрийуретические пептиды

Концентрации натрийуретических пептидов в плазме — информативные биомаркеры СН. Имеющиеся дан-

Таблица 12. Распространенные электрокардиографические изменения при СН

| Изменения                                                     | Причины                                                                                                        | Клиническое значение                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синусовая тахикардия                                          | Декомпенсированная СН, анемия, лихорадка, гипертиреоз                                                          | Клиническая оценка<br>Лабораторные исследования                                                                                                                |
| Синусовая брадикардия                                         | Бета-блокаторы, дигоксин<br>Антиаритмические средства<br>Гипотиреоз<br>Синдром слабости синусового узла        | Оценка проводимой терапии<br>Лабораторные исследования                                                                                                         |
| Предсердная тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий | Гипертиреоз, инфекция, митральный порок сердца<br>Декомпенсированная СН, ИМ                                    | Замедление атрио-вентрикулярного проведения, кардиоверсия, электроимпульсная терапия, катетерная абляция, антикоагуляция                                       |
| Желудочковые аритмии                                          | Ишемия, инфаркт, кардиомиопатия, миокардит, гипокалиемия, гипомagneмизм<br>Передозировка сердечных гликозидов  | Лабораторные исследования<br>Проба с нагрузкой, перфузионная сцинтиграфия, коронарная ангиография, электрофизиология, имплантация кардиовертера-дефибриллятора |
| Ишемия/инфаркт                                                | Коронарная болезнь сердца                                                                                      | Эхокардиография, тропонины, коронарная ангиография, реваскуляризация                                                                                           |
| Зубцы Q                                                       | Инфаркт, гипертрофическая кардиомиопатия, блокада левой ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения | Эхокардиография, коронарная ангиография                                                                                                                        |
| Гипертрофия левого желудочка                                  | Гипертония, аортальный порок сердца, гипертрофическая кардиомиопатия                                           | Эхокардиография, доплеровский метод                                                                                                                            |
| Атрио-вентрикулярная блокада                                  | Инфаркт, лекарственная токсичность, миокардит, саркоидоз, болезнь Лайма                                        | Оценка лекарственной терапии, водитель ритма, системные заболевания                                                                                            |
| Низкий вольтаж                                                | Ожирение, эмфизема, перикардальный выпот, амилоидоз                                                            | Эхокардиография, рентгенография грудной клетки                                                                                                                 |
| QRS > 120 мс (картина блокады левой ножки)                    | Электрическая и механическая диссинхрония                                                                      | Эхокардиография, ресинхронизация                                                                                                                               |

Таблица 13. Характерные рентгенологические изменения при сердечной недостаточности

| Изменения                             | Причины                                                                                                                           | Клиническое значение                                                                            |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кардиомегалия                         | Дилатация желудочков и предсердий<br>Перикардальный выпот                                                                         | Эхокардиография/доплер                                                                          |
| Гипертрофия желудочков                | Артериальная гипертония, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия                                                       | Эхокардиография/доплер                                                                          |
| Отсутствие изменений в легких         | Застой в легких маловероятен                                                                                                      | Пересмотреть диагноз (если не проводилось лечение)<br>Серьезное заболевание легких маловероятно |
| Венозный застой в легких              | Повышение давления наполнения левого желудочка                                                                                    | Подтверждена левожелудочковая недостаточность                                                   |
| Интерстициальный отек                 | Повышение давления наполнения левого желудочка                                                                                    | Подтверждена левожелудочковая недостаточность                                                   |
| Плевральный выпот                     | Повышение давления наполнения<br>Вероятная СН, если двусторонний выпот<br>Легочная инфекция, операция или злокачественная опухоль | Обсудить несердечные причины при массивном выпоте                                               |
| Линии Керле                           | Повышенное лимфатическое давление                                                                                                 | Митральный стеноз или хроническая СН                                                            |
| Повышение прозрачности легочных полей | Эмфизема или тромбоэмболия легочной артерии                                                                                       | Спиральная КТ, спирометрия, эхокардиография                                                     |
| Легочная инфекция                     | Пневмония может быть следствием легочного застоя                                                                                  | Необходимо лечение инфекции и СН                                                                |
| Инфильтрация легких                   | Системное заболевание                                                                                                             | Диагностическое обследование                                                                    |

Таблица 14. Распространенные лабораторные нарушения при сердечной недостаточности

| Изменения                                                    | Причины                                                                                                                     | Клиническое значение                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повышение уровня креатинина в сыворотке (более 150 мкмоль/л) | Заболевания почек<br>Лечение ингибиторами АПФ, БРА или антагонистами альдостерона                                           | Рассчитать СКФ<br>Уменьшить дозы ингибиторов АПФ, БРА или антагонистов альдостерона<br>Определить уровни калия и азота мочевины крови |
| Анемия (<13 г% у мужчин и <12 г% у женщин)                   | Хроническая СН, гемодилюция, потеря железа или низкая утилизация, почечная недостаточность, хронические заболевания         | Обследование<br>При необходимости лечение                                                                                             |
| Гипонатриемия (<135 ммоль/л)                                 | Хроническая СН, гемодилюция, диуретики, гиперпродукция вазопрессина                                                         | Ограничение потребления жидкости, снижение дозы диуретиков<br>Ультрафильтрация, антагонисты вазопрессина                              |
| Гипернатриемия (>150 ммоль/л)                                | Гипергликемия<br>Дегидратация                                                                                               | Оценить потребление жидкости<br>Обследование                                                                                          |
| Гипокалиемия (<3,5 ммоль/л)                                  | Диуретики, вторичный гиперальдостеронизм                                                                                    | Риск аритмии<br>Препараты калия, ингибиторы АПФ/БРА или антагонисты альдостерона                                                      |
| Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л)                                 | Почечная недостаточность, лечение препаратами калия и ингибиторами РАС                                                      | Отменить калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, БРА и антагонисты альдостерона<br>Оценить функцию почек и pH<br>Риск брадикардии |
| Гипергликемия (>6,5 ммоль/л)                                 | Диабет, инсулинорезистентность                                                                                              | Оценить гидратацию, контроль гликемии                                                                                                 |
| Гиперурикемия (>500 мкмоль/л)                                | Лечение диуретиками, подагра, злокачественная опухоль                                                                       | Аллопуринол, снижение дозы диуретиков                                                                                                 |
| BNP>400 пг/мл, NT-proBNP>2000 пг/мл                          | Повышение напряжения стенки желудочков                                                                                      | Вероятная СН<br>Эхокардиография<br>Обсудить лечение                                                                                   |
| BNP<100 пг/мл, VT-proBNP<400 пг/мл                           | Нормальное напряжение стенки                                                                                                | Пересмотреть диагноз, СН маловероятна, если не проводилось лечение                                                                    |
| Высокий альбумин (>45 г/л)                                   | Дегидратация, миелома                                                                                                       | Регидратация                                                                                                                          |
| Низкий альбумин (<30 г/л)                                    | Плохое питание, протеинурия                                                                                                 | Диагностическое обследование                                                                                                          |
| Повышение аминотрансфераз                                    | Нарушение функции печени<br>Правожелудочковая недостаточность<br>Лекарственная токсичность                                  | Обследование<br>Застой в печени<br>Пересмотреть лечение                                                                               |
| Повышенные тропонины                                         | Некроз миоцитов, длительная ишемия, тяжелая СН, миокардит, сепсис, почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии | Оценить степень повышения (при тяжелой СН часто наблюдается легкое повышение)<br>Коронарная ангиография<br>Реваскуляризация?          |
| Нарушение функции щитовидной железы                          | Гипер- и гипотиреоз<br>Амиодарон                                                                                            | Лечение дисфункции щитовидной железы                                                                                                  |
| Анализ мочи                                                  | Протеинурия, глюкозурия, бактерии                                                                                           | Обследование<br>Исключить инфекцию                                                                                                    |
| МНО более 2,5                                                | Передозировка антикоагулянтов<br>Застой в печени                                                                            | Оценить дозы антикоагулянтов<br>Оценить функцию печени                                                                                |
| СРБ >10 мг/л, нейтрофильный лейкоцитоз                       | Инфекция, воспаление                                                                                                        | Обследование                                                                                                                          |

ные обосновывают их использование в диагностике, оценке тяжести, решении вопроса о госпитализации и выписке, а также оценке риска неблагоприятных клинических исходов. Роль натрийуретических пептидов при мониторинговании и коррекции фармакотерапии четко не доказана. Нормальная концентрация натрийуретических пептидов у нелеченого больного имеет высокое отрицательное предсказательное значение и делает диагноз СН маловероятным. Это может иметь большое значение для врачей первичного звена. Вы-

сокие уровни натрийуретических пептидов, несмотря на оптимальную терапию, указывают на неблагоприятный прогноз.

Для диагностики [59] и ведения [60] больных СН предлагают определять уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-терминального pro-BNP (см. рис. 1). Их уровни повышаются в ответ на увеличение напряжения стенки миокарда. Более низкие уровни обычно наблюдаются у больных с сохранной систолической функцией левого желудочка. Учитывая до-

статочного длительного периода полувыведения натрийуретических пептидов, резкое снижение давления наполнения левого желудочка может не сопровождаться быстрыми изменениями их уровней. Причинами повышения содержания натрийуретических пептидов могут быть гипертрофия левого желудочка, тахикардия, перегрузка правого желудочка, ишемия миокарда, гипоксемия, дисфункция почек, пожилой возраст, цирроз печени, сепсис и инфекции. Ожирение и лечение СН могут привести к снижению их уровней. Уровни натрийуретических пептидов могут быть использованы для оценки прогноза перед выпиской из стационара и мониторинга эффективности лечения СН [61,62].

### Тропонины

Уровни тропонинов Т и I следует определять у больных СН при наличии клинических проявлений острого коронарного синдрома (ОКС). Увеличение уровней сердечных тропонинов указывает на некроз миоцитов. При наличии показаний следует провести адек-

ватное обследование и обсудить возможность реваскуляризации. Уровень тропонинов повышается также при остром миокардите. Небольшое повышение концентрации тропонинов часто наблюдается при тяжелой СН и эпизодах декомпенсации СН у больных без признаков ОКС, а также при сепсисе. Повышенный уровень тропонинов — надежный предиктор прогноза у больных СН, особенно при наличии повышенных уровней натрийуретических пептидов [63].

### Нейрогуморальные маркеры

СН сопровождается повышением уровней различных нейрогуморальных маркеров, в том числе норадреналина, ренина, альдостерона, эндотелина, аргининвазопрессина. Хотя они изучаются в научных исследованиях, определение уровней этих показателей для диагностики или оценки прогноза у конкретных пациентов не требуется.

### Эхокардиография

Термином «эхокардиография» обозначают все

Таблица 15. Основные эхокардиографические изменения при СН

| Показатель                                               | Изменения                                                                                    | Клиническое значение                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ФВ левого желудочка                                      | Снижение (<45-50%)                                                                           | Систолическая дисфункция                                                                                                                                           |
| Общая и регионарная функция ЛЖ                           | Акинезия, гипокинезия и дискинезия                                                           | Инфаркт/ишемия миокарда<br>Кардиомиопатия, миокардит                                                                                                               |
| Конечный диастолический размер                           | Увеличение (>55-60 мм)                                                                       | Перегрузка объемом<br>Вероятна СН                                                                                                                                  |
| Конечный систолический размер                            | Увеличение (>45 мм)                                                                          | Перегрузка объемом<br>Вероятна СН                                                                                                                                  |
| Фракция укорочения                                       | Снижение (<25%)                                                                              | Систолическая дисфункция                                                                                                                                           |
| Размер левого предсердия                                 | Увеличение (>40 мм)                                                                          | Увеличение давления наполнения<br>Дисфункция митрального клапана<br>Фибрилляция предсердий                                                                         |
| Толщина левого желудочка                                 | Гипертрофия (>11-12 мм)                                                                      | Гипертония, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия                                                                                                     |
| Структура и функция клапанов                             | Стеноз или недостаточность клапана (особенно аортальный стеноз и митральная недостаточность) | Могут быть причиной СН или ухудшать ее течение<br>Оценить градиент давления и степень регургитации<br>Оценить гемодинамические последствия<br>Возможность операции |
| Характер кровотока через митральное отверстие в диастолу | Нарушение раннего и позднего наполнения желудочков                                           | Диастолическая дисфункция                                                                                                                                          |
| Пиковая скорость трикуспидальной регургитации            | Повышение (>3 м/с)                                                                           | Повышение систолического давления в правом желудочке<br>Возможна легочная гипертония                                                                               |
| Перикард                                                 | Выпот, гемоперикард, утолщение                                                               | Тампонада, уремия, злокачественная опухоль, системное заболевание, острый и хронический перикардит, констриктивный перикардит                                      |
| Интеграл скорости аортального потока                     | Уменьшение (<15 см)                                                                          | Уменьшение ударного объема                                                                                                                                         |
| Нижняя полая вена                                        | Дилатация, ретроградный кровоток                                                             | Повышение давления в правом предсердии<br>Дисфункция правого желудочка<br>Застойная печень                                                                         |

ультразвуковые методы исследования сердца, в том числе доплер-эхокардиографию, цветную доплерографию и тканевую доплерографию.

Проведение эхокардиографии для подтверждения диагноза СН и/или дисфункции сердца считают обязательным. При подозрении на СН исследование следует проводить в кратчайшие сроки. Эхокардиография – доступный, неинвазивный и безопасный метод, позволяющий получить информацию об анатомии сердца (объемы, геометрия, масса), движении стенок и функциях клапанов. Эхокардиография имеет большое значение для установления этиологии СН. В целом, диагноз СН предполагает проведение эхокардиографии.

Наиболее практичный показатель, позволяющий дифференцировать систолическую дисфункцию и сохранную систолическую функцию – ФВ (в норме более 45-50%). ФВ не является синонимом сократимости и в значительной степени зависит от объема левого желудочка, преднагрузки, посленагрузки, частоты сердечных сокращений и функции клапанов. Ударный объем может быть сохранен при дилатации сердца и увеличении его объемов. В табл. 15 и 16 приведены наиболее распространенные эхокардиографические изменения при СН.

#### Оценка диастолической функции левого желудочка

Оценка диастолической функции на основании показателей наполнения левого желудочка имеет большое значение для больных СН. Диастолическая дисфункция может быть преобладающим функциональным нарушением и, соответственно, рассматриваться как третий необходимый компонент диагноза СН. Это, в первую очередь, касается больных с сохранной ФВ. Недавно были опубликованы рекомендации Ассо-

циации сердечной недостаточности по оценке диастолической дисфункции [64].

У больных с синусовым ритмом выделяют три типа нарушения наполнения

1. На ранней стадии диастолической дисфункции может наблюдаться нарушение релаксации миокарда со снижением пика Е, компенсаторным увеличением пика А (систола предсердий) и, соответственно, снижением коэффициента Е/А. Эти изменения часто обнаруживают у больных артериальной гипертонией и здоровых пожилых людей. Они обычно ассоциируются с нормальным или низким давлением наполнения левого желудочка.

2. У больных с повышенным давлением в левом предсердии (снижение податливости левого желудочка, перегрузка объемом, митральная недостаточность) может быть выявлен рестриктивный тип наполнения, характеризующийся увеличением пика Е, коротким временем замедления кровотока и значительным увеличением коэффициента Е/А.

3. У больных с промежуточным типом наполнения коэффициент Е/А и время замедления могут быть нормальными (псевдонормальный тип). Этот тип отличают от нормального наполнения на основании анализа других показателей, таких как кровотоки в легочных венах или тканевая доплерография митрального клапана.

Допплер-эхокардиография позволяет рассчитать систолическое давление в легочной артерии. Для этого определяют систолическое давление в правом желудочке на основании пиковой скорости трикуспидальной регургитации, которая имеется у большинства пациентов. С помощью этого метода рассчитывают также ударный объем и сердечный выброс на основании изменения интеграла скорости аортального потока.

Таблица 16. Показатели доплерографии и наполнения желудочков

| Показатель       | Значения                                                                                       | Интерпретация                                                                                                                             |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Е/А              | Рестриктивный тип (>2, снижение времени замедления <115-150 мс)<br>Замедленная релаксация (<1) | Высокое давление наполнения<br>Перегрузка объемом<br>Нормальное давление наполнения<br>Низкая податливость<br>Может быть псевдонормальным |
| Е/Еа             | Норма (>1)<br>Увеличение (>15)<br>Снижение (<8)<br>Промежуточное значение (8-15)               | Высокое давление наполнения<br>Низкое давление наполнения<br>Спорное значение                                                             |
| А митр – А лег   | >30 мс<br><30 мс                                                                               | Нормальное давление наполнения<br>Высокое давление наполнения                                                                             |
| Легочный зубец S | >D волны                                                                                       | Низкое давление наполнения                                                                                                                |
| Vp               | <45 см/с                                                                                       | Медленное расслабление                                                                                                                    |
| Е/Vp             | >25<br><2                                                                                      | Высокое давление наполнения<br>Низкое давление наполнения                                                                                 |
| Проба Вальсальвы | Изменение псевдонормального типа наполнения на аномальных                                      | Позволяет выявить высокое давление наполнения при систолической и диастолической дисфункции                                               |

### Диагностика СН с сохранной фракцией выброса

Эхокардиография имеет большое значение в диагностике СН с сохранной ФВ. Для установления этого диагноза необходимы три условия:

1. Наличие симптомов хронической СН.
2. Нормальная или незначительно сниженная систолическая функция левого желудочка ( $ФВ \geq 45-50\%$ ).
3. Признаки диастолической дисфункции (нарушение релаксации левого желудочка или снижение податливости).

### Чреспищеводная эхокардиография

Чреспищеводную эхокардиографию проводят больным с узким «ультразвуковым» окном (ожирение, вентиляция легких), клапанными пороками (особенно аортальным, митральными и механическими протезами), при подозрении на инфекционный эндокардит, врожденный порок сердца, а также для исключения тромба в ушке левого предсердия у больных с ФП.

### Стресс-эхокардиография

Стресс-эхокардиография с добутамином или физической нагрузкой применяется для диагностики дисфункции желудочков, вызванной ишемией, и для оценки жизнеспособности миокарда при наличии выраженных гипокинезии или акинезии. Она позволяет также выявить оглушение и гибернацию миокарда. У больных СН чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии ниже за счет дилатации левого желудочка или блокады ножки пучка Гиса.

### Дополнительные неинвазивные методы диагностики

Если эхокардиография в покое оказывается недостаточно информативной или предполагается коронарная болезнь сердца, могут быть проведены дополнительные неинвазивные исследования, в том числе магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная (КТ) томография или сцинтиграфия.

### Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ — высокоточный воспроизводимый неинвазивный метод анализа объемов левого и правого желудочков, глобальной функции желудочков, региональной сократимости сердца, толщины и массы миокарда и наличия опухолей, функции клапанов, врожденных дефектов и поражения перикарда [65,66]. При измерении объемов, массы и движения стенки МРТ стала стандартом точности и воспроизводимости. Применение парамагнитных контрастных веществ, таких как гадолиний, позволяет выявить признаки воспаления, инфильтрации и рубцевания у больных инфарктом, миокардитом, перикардитом, кардиомиопатиями, инфильтративными заболеваниями и бо-

лезнями накопления. Недостатки метода — высокая стоимость, недостаточная доступность, пониженная информативность у больных с аритмиями, невозможность проведения при наличии имплантированных устройств.

### Компьютерная томография

У больных СН большое значение может иметь неинвазивное изучение анатомии коронарных сосудов. Целесообразность КТ ангиографии следует обсуждать при низкой или средней вероятности коронарной болезни сердца и неоднозначных результатах пробы с нагрузкой или других неинвазивных методов [66]. Наличие атеросклероза при КТ подтверждает диагноз коронарной болезни сердца, но не обязательно указывает на ишемию.

### Радионуклидная вентрикулография

Радионуклидная вентрикулография — достаточно точный метод анализа ФВ, который чаще всего используют при сцинтиграфии миокарда, указывающей на жизнеспособность и ишемию миокарда. Метод обладает ограниченной ценностью в изучении объемов сердца и более тонких показателей систолической и диастолической функции.

### Функция легких

Оценка функции легких имеет ограниченное значение в диагностике СН. Однако спирометрия позволяет подтвердить или исключить легочные причины одышки и оценить возможный вклад заболевания легких в ее развитие. С помощью спирометрии определяют выраженность обструктивной болезни легких. На результаты теста может оказать влияние наличие застоя крови в легких. При компенсированной хронической СН содержание газов в крови нормальное. Снижение степени насыщения артериальной крови кислородом должно быть поводом для исключения других заболеваний.

### Проба с нагрузкой

Проба с нагрузкой используется для объективной оценки переносимости нагрузки и таких симптомов, как одышка и утомляемость. Проба с 6-минутной ходьбой — простой, воспроизводимый и доступный метод анализа переносимости субмаксимальной нагрузки и оценки реакции пациента на лечение. Нормальные результаты пробы с нагрузкой у пациента, не получающего лечение, исключают диагноз явной СН. Пробу проводят на велоэргометре или тредмиле по модифицированному протоколу, предполагающему медленное увеличение нагрузки. Предпочтительно проводить анализ обмена газов при нагрузке, так как он дает возможность высоко воспроизводимого измерения ее переносимости и дифференциальной диагностики

сердечных и легочных причин одышки, оценки эффективности вентиляции и прогноза. Пиковый VO<sub>2</sub> и анаэробный порог — это информативные показатели переносимости нагрузки, а пиковый VO<sub>2</sub> и VE/VCO<sub>2</sub> (вентиляционная реакция на нагрузку) имеют важное прогностическое значение. Корреляция между переносимостью нагрузки, ФВ и большинством гемодинамических показателей низкая.

#### Холтеровское мониторирование ЭКГ

Амбулаторное мониторирование ЭКГ проводят при наличии симптомов аритмии (например, сердцебиений или обмороков) и для оценки контроля желудочкового ритма у больных с ФП. Метод позволяет выявить предсердные и желудочковые аритмии и скрытые эпизоды ишемии, которые могут вызывать или ухудшать симптомы СН, а также оценить характер, частоту и длительность нарушений ритма. При СН часто наблюдаются пароксизмы нестойкой желудочковой тахикардии, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

#### Катетеризация сердца

Катетеризация сердца обычно не требуется для диагностики и лечения СН. Инвазивное исследование часто необходимо для уточнения этиологии, получения важной прогностической информации и оценки целесообразности реваскуляризации.

#### Коронарная ангиография

Возможные показания к коронарной ангиографии включают стенокардию или предполагаемую ишемическую дисфункцию левого желудочка, остановку сердца в анамнезе, высокий риск коронарной болезни сердца. Неотложную ангиографию проводят у части больных тяжелой СН (шок или острый отек легких) и пациентов, не реагирующих на лечение. Коронарная ангиография и вентрикулография показаны больным рефрактерной СН неизвестной этиологии и пациентам с признаками тяжелой митральной регургитации или аортального порока сердца, которые потенциально могут быть устранены хирургически.

#### Катетеризация правых отделов сердца

При катетеризации можно получить важную гемодинамическую информацию, включая давление наполнения, сопротивление сосудов и сердечный выброс. В клинической практике роль этого метода в диагностике СН ограничена. Результаты метода служат основой классификации Forrester. Катетеризация правых отделов сердца — самый точный метод анализа гемодинамики у рефрактерных к лечению больных перед трансплантацией сердца или в клинических исследованиях.

Мониторирование гемодинамики с помощью катетера, введенного в легочную артерию, может быть обоснованным у госпитализированных больных с кардиогенным или другим шоком и пациентов с тяжелой СН, не реагирующих на адекватное лечение. Однако применение этого метода не приводило к улучшению исходов.

#### Биопсия эндомикарда

Некоторые заболевания миокарда могут быть диагностированы с помощью биопсии. В недавно опубликованных рекомендациях АНА/ACC/ESC биопсию миокарда предлагается проводить больным острой или фульминантной СН неизвестной этиологии, состояние которых быстро ухудшается на фоне желудочковых аритмий и/или поперечной блокады сердца, а также пациентам, не реагирующим на стандартную терапию [67]. Биопсия обоснована также при хронической СН, если предполагаются инфильтративные заболевания, такие как амилоидоз, саркоидоз и гемохроматоз, а также эозинофильный миокардит или рестриктивная кардиомиопатия неизвестного происхождения.

#### Прогноз

Определить прогноз при СН сложно. Необходимо учитывать этиологию, возраст, сопутствующие заболевания, течение. Предсказать влияние различных методов лечения СН на прогноз часто бывает трудно. Основные предикторы течения СН перечислены в табл. 17.

#### Немедикаментозные методы лечения

##### Участие пациента в лечении

Участие пациента — необходимый компонент лечения СН, который оказывает выраженное влияние на симптомы, переносимость нагрузки, самочувствие и прогноз. Самолечение предполагает ряд мер, обеспечивающих стабильность состояния пациента, устранение факторов, которые могут ухудшить течение СН, и раннее выявление признаков декомпенсации [68]. Некоторые важные меры указаны в табл. 18. Врачи должны предоставить пациентам подробную информацию о СН. Практическая информация о СН содержится на сайте [www.heartfailurematters.org](http://www.heartfailurematters.org).

Ниже приведены рекомендации, которые основываются преимущественно на мнении экспертов, а не на результатах адекватных клинических исследований.

#### Приверженность лечению

##### Основные доказательства

Высокая приверженность снижает частоту осложнений и смертность и улучшает качество жизни [69]. По данным литературы, только 20-60% больных СН строго выполняют рекомендации врача по медикаментоз-

Таблица 17. Состояния, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом при СН

| Демография, анамнез           | Клинические показатели       | Электрофизиологические показатели                            | Функциональные/нагрузочные показатели                      | Лабораторные методы                                                        | Визуализирующие методы                            |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Пожилой возраст*              | Гипотензия*                  | Тахикардия<br>Зубцы Q                                        | Снижение толерантности к нагрузке, низкий пиковый $VO_2$ * | Значительное повышение BNP/NT-pro-BNP*                                     | Низкая ФВ*                                        |
| Ишемическая этиология*        | Класс III-IV по NYHA*        | Широкий QRS*                                                 |                                                            | Гипонатриемия*                                                             |                                                   |
| Внезапная смерть в анамнезе*  | Госпитализации по поводу СН* | Гипертрофия ЛЖ<br>Сложные желудочковые аритмии*              |                                                            | Повышение тропонина*<br>Повышение биомаркеров, нейрогуморальная активация* |                                                   |
| Низкая приверженность лечению | Тахикардия                   | Низкая вариабельность ритма сердца<br>Фибрилляция предсердий | Плохие результаты пробы с 6-минутной ходьбой               | Повышение креатинина, BUN                                                  | Повышение объемов ЛЖ                              |
| Дисфункция почек              | Хрипы в легких               | Альтернирующий зубец T                                       | Высокий наклон $VE/VCO_2$                                  | Повышение билирубина, анемия                                               | Низкий сердечный индекс                           |
| Диабет                        | Аортальный стеноз            |                                                              | Периодическое дыхание                                      | Повышение мочевой кислоты                                                  | Высокое давление наполнения ЛЖ                    |
| Анемия                        | Низкий ИМТ                   |                                                              |                                                            |                                                                            | Рестриктивный тип наполнения, легочная гипертония |
| ХОБЛ                          | Нарушения дыхания во сне     |                                                              |                                                            |                                                                            | Нарушение функции правого желудочка               |
| Депрессия                     |                              |                                                              |                                                            |                                                                            |                                                   |

\* Надежные предикторы

ному и немедикаментозному лечению [70,71]. Результаты исследования Euro-Heart Failure Survey свидетельствуют о том, что значительная доля пациентов не имеет адекватного представления о самолечении, включая фармакотерапию и диету [72].

- Тесные контакты между врачами и пациентами, а также адекватная социальная поддержка приводят к увеличению приверженности лечению. Родственников больного необходимо привлекать к образовательным программам и разработке плана лечения [73].

- Пациенты должны иметь адекватные представления о фармакотерапии, включая терапевтические и побочные эффекты лекарств, их правильном применении и титровании дозы. Это может оказаться трудной задачей при наличии когнитивной дисфункции [74].

- Пациенты должны знать, что благоприятные эффекты лечения могут проявиться не сразу. Им следует объяснить, что нежелательные явления часто преходящи, а для титрования дозы и проявления полного эффекта лекарств могут потребоваться месяцы.

- Рекомендуются меры, направленные на повышение приверженности больных лечению.

### Класс I, уровень доказательств C

#### Распознавание симптомов

Симптомы нарастающей СН вариабельны [75,76]. Пациенты и/или их близкие должны уметь распозна-

вать признаки ухудшения и принимать соответствующие меры, например, увеличение дозы диуретика и/или обращение к врачу.

- Рекомендуется гибкий выбор дозы диуретика с учетом симптомов и поддержание баланса жидкости в заранее выбранном диапазоне.

### Класс I, уровень доказательств C

#### Контроль массы тела

Увеличение массы тела часто ассоциируется с ухудшением СН и задержкой жидкости [76]. Пациенты должны знать, что ухудшение возможно без прибавки массы тела [77].

- Пациенты должны регулярно измерять массу тела. При внезапном увеличении массы тела более чем на 2 кг за 3 дня следует увеличить дозу диуретика и обратиться к врачу. Необходимо объяснить опасность чрезмерной потери жидкости при злоупотреблении диуретиками.

### Класс I, уровень доказательств C

#### Диета и питание (потребление натрия)

Для профилактики задержки жидкости больным СН рекомендуется ограничение потребления натрия. Следует избегать чрезмерного потребления соли. Пациенты должны знать содержание соли в основных пищевых продуктах.

Таблица 18. Обучение пациентов СН

| Темы                       | Необходимые знания и навыки                                                                                                                            |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Определение и этиология СН | Знать причины СН и симптомов                                                                                                                           |
| Симптомы СН                | Контролировать и распознавать симптомы<br>Ежедневно регистрировать массу тела<br>Знать, когда следует обратиться к врачу<br>Гибкая терапия диуретиками |
| Фармакотерапия             | Знать показания, дозы и эффекты препаратов<br>Распознавать основные побочные эффекты каждого назначенного препарата                                    |
| Модификация факторов риска | Понимать важность прекращения курения<br>Контроль АД при гипертонии<br>Адекватный контроль гликемии при диабете<br>Снижение повышенной массы тела      |
| Диета                      | Ограничение натрия, если необходимо<br>Избегать повышенного потребления жидкости<br>Ограничение потребления алкоголя<br>Адекватное питание             |
| Физические нагрузки        | Выполнение физических нагрузок<br>Понимать пользу физической активности<br>Регулярные физические тренировки                                            |
| Сексуальная активность     | Возможность сексуальной активности и обсуждение с врачом сексуальных проблем<br>Различные стратегии психофизиологической адаптации                     |
| Иммунизация                | Вакцинация против инфекций, таких как грипп и пневмококковая инфекция                                                                                  |
| Нарушения сна и дыхания    | Важность снижения массы тела, прекращения курения и злоупотребления алкоголем<br>При необходимости лечение                                             |
| Приверженность             | Важность выполнения рекомендаций врача и мотивации                                                                                                     |
| Психологические аспекты    | Понимать, что депрессия и когнитивная дисфункция часто наблюдаются у больных СН, важность социальной поддержки<br>При необходимости лечение            |
| Прогноз                    | Знать основные прогностические факторы и принимать реалистичные решения<br>При необходимости психотерапия                                              |

**Класс IIa, уровень доказательств C****Потребление жидкости**

У больных тяжелой СН, особенно с гипонатриемией, следует ограничивать потребление жидкости до 1,2-2 л в день. Ограничение потребления жидкости у всех пациентов с легкими или умеренными симптомами, по-видимому, не дает какого-либо клинического эффекта [78].

**Класс IIb, уровень доказательств C****Алкоголь**

Алкоголь оказывает отрицательное инотропное действие и может вызвать увеличение АД и риска развития аритмий. Злоупотребление алкоголем может быть вредным.

- Потребление алкоголя следует ограничить до 10-20 г/сут (1-2 стакана вина в день).

**Класс IIa, уровень доказательств C**

- Если предполагается алкогольная кардиомиопатия, необходимо полностью прекратить употребление алкоголя [79].

**Класс I, уровень доказательств C****Снижение массы тела**

Больным ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>) рекомендуют снижение массы тела для профилактики прогрессирования СН, уменьшения симптомов и улучшения самочувствия.

**Класс IIa, уровень доказательств C**

Не следует рекомендовать снижение массы тела всем больным средне-тяжелой и тяжелой СН, учитывая возможность непреднамеренного похудения и анорексии.

**Непреднамеренное снижение массы тела**

Нарушение питания часто наблюдается у больных тяжелой СН. Патогенез сердечной кахексии сложен и окончательно не установлен. Большое значение могут иметь нарушение метаболизма, недостаточное потребление пищи, снижение поступления питательных веществ, застой крови в кишечнике и воспаление. Сердечная кахексия — важный предиктор низкой выживаемости [80].

- Если в течение последних 6 месяцев масса тела

снижается более чем на 6% от исходной (без признаков задержки жидкости), у пациента диагностируют кахексию [81]. Необходимо тщательно оценить питание.

#### Класс I, уровень доказательств C

##### Курение

Курение — известный сердечно-сосудистый фактор риска. В проспективных исследованиях влияние прекращения курения на больных СН не изучалось. Наблюдательные исследования указывают на связь между прекращением курения и снижением заболеваемости и смертности [82,83].

- Пациентам рекомендуется бросить курить. При этом им необходимо оказывать поддержку.

#### Класс I, уровень доказательств C

##### Вакцинация

- При отсутствии противопоказаний больным СН следует проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа (последнюю — ежегодно) [84].

#### Класс IIa, уровень доказательств C

##### Физическая активность и тренировки

Низкая физическая активность часто отмечается у больных СН и способствует ее прогрессированию [85]. Регулярные физические тренировки (на начальном этапе под контролем врача) улучшают функцию вегетативной нервной системы за счет увеличения тонуса парасимпатической системы и снижения симпатической активности, увеличивают силу мышц, способствуют вазодилатации, уменьшают эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс. По данным нескольких мета-анализов небольших исследований, физические тренировки снижают смертность и частоту госпитализаций и улучшают переносимость физических нагрузок и качество жизни [86-90]. Программы реабилитации после сердечно-сосудистого события или эпизода декомпенсации — эффективная лечебная мера у больных СН.

- Регулярные умеренные нагрузки рекомендуются всем больным СН.

#### Класс I, уровень доказательств B

- Всем стабильным больным хронической СН рекомендуются физические тренировки. Данных о том, что физические нагрузки показаны только определенной группе больных СН (этиология, функциональный класс, ФВ, лечение), нет. Результаты физических тренировок в стационаре и дома сходные.

#### Класс I, уровень доказательств A

##### Сексуальная активность

У больных СН часто наблюдаются сексуальные про-

блемы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, медикаментозным лечением (бета-блокаторы) или психологическими факторами. Данные о влиянии сексуальной активности на состояние больных легкой и средне-тяжелой СН ограничены. Отмечено не-большое повышение риска декомпенсации под влиянием сексуальной активности у больных СН III-IV функционального класса. Сердечно-сосудистые симптомы, такие как одышка, сердцебиения и стенокардия, редко наблюдаются во время сексуальной активности у больных, у которых сходные симптомы не возникают при умеренной физической нагрузке [91].

Пациентам можно рекомендовать принять нитроглицерин под язык перед сексуальной активностью для профилактики одышки и боли в груди.

- Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (например, силденафил) снижают сопротивление легочных сосудов, однако не рекомендуются больным тяжелой СН. Их нельзя назначать в сочетании с нитратами.

#### Класс III, уровень доказательств B

- Рекомендуются индивидуальные консультации больных, как женщин, так и мужчин, и их партнеров.

#### Класс I, уровень доказательств C

##### Беременность и контрацепция

- Беременность может привести к ухудшению СН в результате увеличения объема крови и сердечного выброса, а также значительного увеличения объема внесосудистой жидкости. Многие препараты, которые применяют для лечения СН, противопоказаны при беременности.

- Риск, связанный с беременностью, превышает риск, связанный с применением контрацептивов. Женщины с СН должны обсудить с врачом возможность применения контрацептивов, чтобы принять информированное решение.

##### Путешествия

Пациентам с симптомами СН не рекомендуется посещать горные районы (>1500 м) и страны с жарким и влажным климатом. Планируемые поездки следует обсудить с врачом. Как правило, при поездках на длительные расстояния предпочтительно пользоваться авиатранспортом.

##### Нарушения сна

У больных СН часто наблюдаются нарушения дыхания во время сна (центральное или обструктивное апноэ). Они могут ассоциироваться с повышенной заболеваемостью и смертностью [92].

- Снижение массы тела у больных тяжелым ожирением, прекращение курения и приема алкоголя могут снизить риск.

**Класс I, уровень доказательств C**

• При обструктивном апноэ, подтвержденном при полисомнографии, рекомендуется постоянное дыхание под положительным давлением (CPAP) [93].

**Класс IIa, уровень доказательств C****Депрессия и нарушения настроения**

Частота депрессии у больных СН достигает 20% и может быть еще выше, если используются более чувствительные методы диагностики или имеется тяжелая СН. Депрессия ассоциируется с более высоким уровнем заболеваемости и смертности [94].

• Данные о скрининге и оценке депрессии, а также эффективности психотерапии и фармакотерапии у больных СН ограничены. Однако при наличии соответствующих симптомов следует исключать депрессию и назначать лечение.

**Класс IIa, уровень доказательств C****Прогноз**

Пациенты должны знать основные прогностические факторы. Информация о влиянии лечения на прогноз может служить мотивацией для приверженности к лечению. Открытое обсуждение с близкими пациентов позволяет принять реалистичные и информированные решения по поводу лечения и планов на будущее.

**Фармакотерапия****Цели лечения сердечной недостаточности**

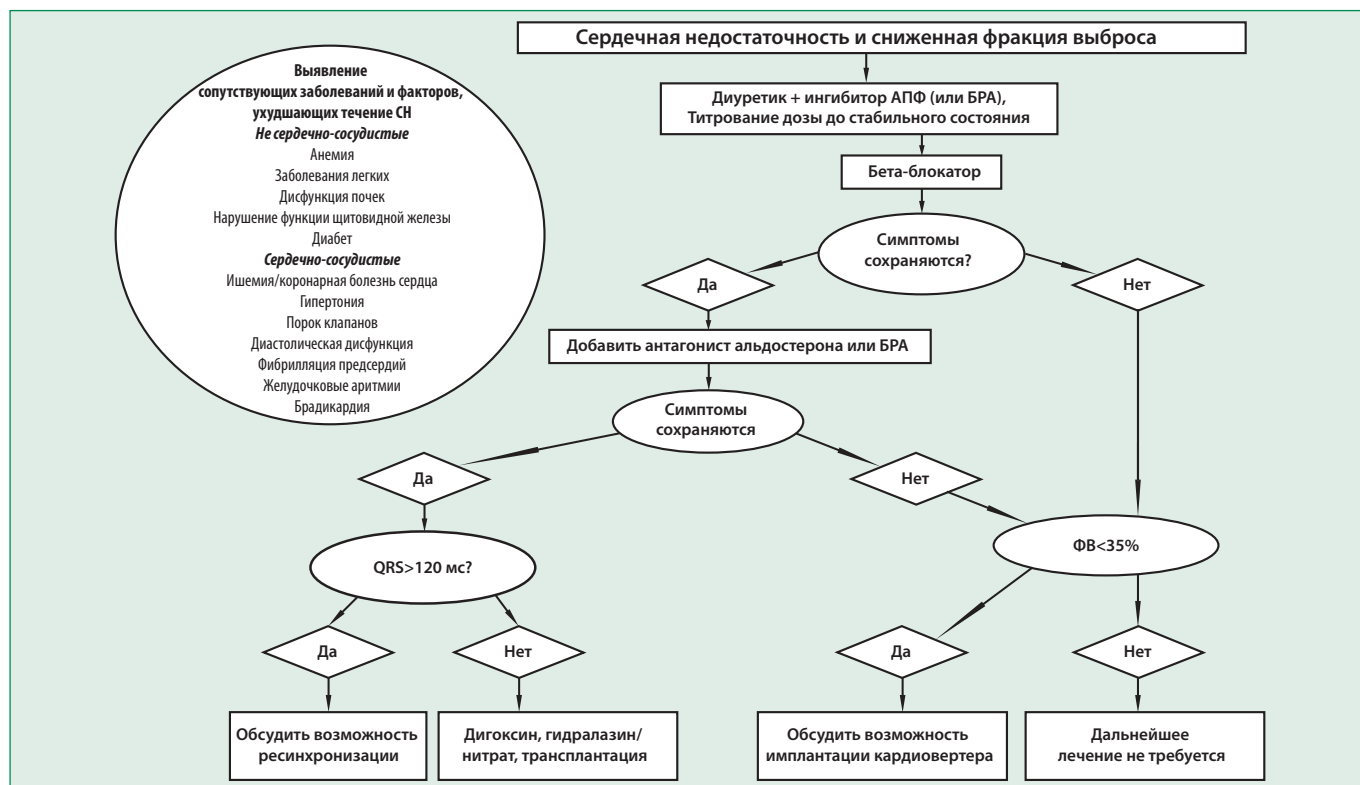
Цели диагностики и лечения СН сопоставимы с та-

**Таблица 19. Цели лечения сердечной недостаточности**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Прогноз        | Снижение смертности                                                                                                                                                                                                                |
| 2. Заболеваемость | Уменьшение симптомов<br>Улучшение качества жизни<br>Устранение отеков и задержки жидкости<br>Повышение переносимости нагрузки<br>Уменьшение утомляемости и одышки<br>Снижение частоты госпитализации<br>Помощь при терминальной СН |
| 3. Профилактика   | Поражения миокарда<br>Прогрессирование поражений миокарда<br>Ремоделирование миокарда<br>Рецидивы симптомов и задержка жидкости<br>Госпитализации                                                                                  |

ковыми других заболеваний и предполагают снижение заболеваемости и смертности (табл. 19). Учитывая высокую смертность при СН, особое внимание в клинических исследованиях уделялось этому исходу. Однако у многих пациентов, прежде всего пожилых людей, большое значение имеют способность жить независимо от других людей, отсутствие неприятных симптомов и профилактика госпитализаций. Необходимый компонент лечения — профилактика заболевания сердца или его прогрессирования. Во многие клинические исследования включали больных с систолической дисфункцией и ФВ менее 35-40%. Опыт изучения эффективности лечения больных с ФВ 45-50% ограничен.

На рис. 2 изображен алгоритм лечения больных СН

**Рисунок 2. Алгоритм лечения больных СН со сниженной ФВ**

и систолической дисфункцией. Большое значение имеют выявление и лечение основных сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний.

### Ингибиторы АПФ

При отсутствии противопоказаний ингибиторы АПФ следует назначать всем больным СН и ФВ  $\leq 40\%$ . Лечение ингибиторами АПФ улучшает функцию желудочков и качество жизни, снижает частоту госпитализаций по поводу декомпенсации СН и увеличивает выживаемость. У госпитализированных больных лечение ингибиторами АПФ целесообразно начинать перед выпиской.

#### Класс I, уровень доказательств A

##### Основные доказательства

- В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (CONSENSUS и SOLVD-Treatment) наблюдали около 2800 больных СН различной тяжести, которым назначали плацебо или эналаприл [95,96]. Большинство из них получали также диуретик и дигоксин и менее 10% — бета-блокаторы. В исследовании CONSENSUS, в которое включали больных тяжелой СН, 53% пациентов принимали спиронолактон.

- В обоих исследованиях лечение ингибитором АПФ привело к снижению смертности (снижение относительного риска на 27% в CONSENSUS и на 16% в SOLVD-Treatment). В последнем исследовании было также выявлено снижение относительного риска госпитализаций по поводу нарастания СН на 26%. Эти благоприятные эффекты были достигнуты по сравнению со стандартной терапией.

- Снижение абсолютного риска смерти у больных легкой и средне-тяжелой СН (SOLVD-Treatment) составило 4,5%, а число больных, которых необходимо пролечить (NNT) для профилактики одного случая смерти — 22 (в среднем, в течение 41 месяца). При тяжелой СН (CONSENSUS) снижение абсолютного риска составило 14,6%, а NNT — 7 (в течение, в среднем, 6 месяцев).

- Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа небольших непродолжительных плацебо-контролируемых исследований, в которых было выявлено снижение смертности в течение всего 3-х месяцев. Кроме того, лечение ингибиторами АПФ вызывало уменьшение симптомов, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни [97].

- В исследовании ATLAS 3164 больных средне-тяжелой и тяжелой СН получали лизиноприл в низкой или высокой дозах. При применении высокой дозы относительный риск смерти или госпитализации по поводу СН снизился на 15% по сравнению с таковым у больных, получавших низкую дозу лизиноприла [98].

- Дополнительными подтверждениями эффективности ингибиторов АПФ являются результаты иссле-

дования у больных бессимптомной дисфункцией левого желудочка и трех крупных (в целом, 5966 пациентов) плацебо-контролируемых исследований у больных СН и/или систолической дисфункцией левого желудочка после острого ИМ [99]. В исследовании SOLVD-Prevention (4228 больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка) риск смерти или госпитализации по поводу СН снизился на 20%. В исследованиях у больных ИМ, в которых изучали каптоприл (SAVE), рамиприл (AIRE) и трандолаприл (TRACE), относительный риск смерти снизился на 26%, а риск смерти или госпитализации по поводу СН — на 27%. Кроме того, ингибиторы АПФ снижали риск ИМ у больных, страдавших и не страдавших СН, независимо от ФВ.

- Ингибиторы АПФ иногда вызывают ухудшение функции почек, гиперкалиемию, гипотонию, кашель и редко ангионевротический отек. Ингибиторы АПФ следует назначать только больным с адекватной функцией почек и нормальным уровнем калия в сыворотке [99].

#### Каким больным следует назначать ингибиторы АПФ?

С учетом результатов контролируемых рандомизированных исследований — всем больным с ФВ  $\leq 40\%$  независимо от наличия симптомов.

#### Противопоказания

- Ангионевротический отек в анамнезе.
- Двусторонний стеноз почечной артерии.
- Концентрация калия в сыворотке более 5,0 ммоль/л.
- Креатинин сыворотки более 220 мкмоль/л (около 2,5 мг%).
- Тяжелый аортальный стеноз.

#### Как применять ингибиторы АПФ при СН (табл. 20)

##### Стартовая терапия

- Определить функцию почек и уровень электролитов в сыворотке.
- Контролировать функцию почек и электролиты сыворотки в течение 1-2 недель после начала лечения.

##### Титрование дозы

- Титровать дозу через каждые 2-4 недели. Не увеличивать дозу при значительном ухудшении функции почек или гиперкалиемии. Определить функцию почек и уровни электролитов в сыворотке через 1 и 4 недели после увеличения дозы. Более быстрое титрование дозы возможно в стационаре или в условиях тщательного наблюдения.

- При отсутствии указанных выше проблем увеличить дозу до целевой (изучавшейся в клинических исследованиях) или максимальной переносимой (см. табл. 20).

Таблица 20. Дозы основных препаратов, применяющихся при лечении СН

|                                 | Стартовая доза, мг |                  | Целевая доза, мг |                  |
|---------------------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                 | Доза               | Кратность приема | Доза             | Кратность приема |
| <b>Ингибиторы АПФ</b>           |                    |                  |                  |                  |
| Каптоприл                       | 6,25               | Три раза в день  | 50-100           | Три раза в день  |
| Эналаприл                       | 2,5                | Два раза в день  | 10-20            | Два раза в день  |
| Лизиноприл                      | 2,5-5,0            | Один раз в день  | 20-35            | Один раз в день  |
| Рамиприл                        | 2,5                | Один раз в день  | 5                | Два раза в день  |
| Трандолаприл                    | 0,5                | Один раз в день  | 4                | Один раз в день  |
| <b>БРА</b>                      |                    |                  |                  |                  |
| Кандесартан                     | 4 или 8            | Один раз в день  | 32               | Один раз в день  |
| Валсартан                       | 40                 | Два раза в день  | 160              | Два раза в день  |
| <b>Антагонисты альдостерона</b> |                    |                  |                  |                  |
| Эплеренон                       | 25                 | Один раз в день  | 50               | Один раз в день  |
| Спиронолактон                   | 25                 | Один раз в день  | 25-50            | Один раз в день  |
| <b>Бета-блокаторы</b>           |                    |                  |                  |                  |
| Бисопролол                      | 1,25               | Один раз в день  | 10               | Один раз в день  |
| Карведилол                      | 3,125              | Два раза в день  | 25-50            | Два раза в день  |
| Метопролол сукцинат             | 12,5/25            | Один раз в день  | 200              | Один раз в день  |
| Небиволол                       | 1,25               | Один раз в день  | 10               | Один раз в день  |

• Контролировать функцию почек и уровень электролитов в сыворотке через 1, 3 и 6 месяцев после достижения поддерживающей дозы, а затем каждые 6 месяцев.

#### Возможные нежелательные эффекты

• **Ухудшение функции почек.** Небольшое повышение уровней мочевины и креатинина является ожидаемым после назначения ингибиторов АПФ и не имеет клинического значения, за исключением тех случаев, когда рост показателей происходит быстро и значительно. Необходимо выяснить, принимает ли пациент нефротоксичные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При необходимости следует снизить дозу ингибитора АПФ или отменить его. Увеличение уровня креатинина на 50% от исходного или до 265 мкмоль/л (около 3 мг%) считают приемлемым. Если уровень креатинина повышается более 265 мкмоль/л (около 3,0 мг%), но в пределах 310 мкмоль/л (около 3,5 мг%), необходимо снизить дозу ингибитора АПФ вдвое и тщательно контролировать биохимические показатели. При повышении уровня креатинина до 310 мкмоль/л (около 3,5 мг%) и более ингибитор АПФ отменяют и тщательно контролируют биохимические показатели крови.

• **Гиперкалиемия.** Исключить прием других препаратов, вызывающих гиперкалиемию, например препаратов калия и калийсберегающих диуретиков, таких как амилорид. Если уровень калия превышает более 5,5 ммоль/л, снизить дозу ингибитора АПФ вдвое и тщательно контролировать биохимические показатели крови. При повышении уровня калия более 6,0 ммоль/л немедленно отменить ингибитор АПФ и контролировать биохимические показатели крови.

• **Симптоматическая гипотония** (например, головокружение) наблюдается часто и нередко уменьшается со временем. Пациентов следует успокоить. Возможно снижение дозы диуретиков или других гипотензивных средств (за исключением БРА/бета-блокаторов/антагонистов альдостерона). Бессимптомная гипотония не требует вмешательства.

• **Кашель.** Если ингибитор АПФ вызывает сильный кашель, перейти на лечение БРА.

#### Бета-блокаторы

При отсутствии противопоказаний бета-блокаторы следует назначать всем больным СН с ФВ ≤ 40%. Они улучшают функцию желудочков и качество жизни, снижают частоту госпитализаций по поводу СН и увеличивают выживаемость. У госпитализированных больных лечение бета-блокатором осторожно начинают перед выпиской.

#### Класс I, уровень доказательств A

##### Основные доказательства

• Эффективность бета-блокаторов при СН изучалась в большем числе исследований, чем эффективность ингибиторов АПФ [100-104].

• В трех основных исследованиях (CIBIS II, COPENICUS и MERIT-HF) были рандомизированы почти 9000 пациентов с СН различной тяжести, которые получали плацебо или бета-блокатор (бисопролол, карведилол или метопролол сукцинат CR). Более 90% больных принимали также ингибиторы АПФ или БРА, а также диуретики и более половины — дигоксин.

• Во всех трех исследованиях лечение бета-блокатором привело к снижению смертности (примерно на 34% в каждом исследовании) и частоты госпитализа-

ций по поводу СН (на 28-36%) в течение примерно года после начала лечения. В исследованиях COPENICUS и MERIT-HF было отмечено также улучшение качества жизни по сравнению со стандартным лечением, включая ингибитор АПФ.

- Снижение абсолютного риска смерти (через 1 год) у больных легкой и средне-тяжелой СН (CIBIS II и MERIT-HF в целом) составило 4,3%, а NNT – 23 (в течение года). У больных тяжелой СН (COPENICUS) абсолютный риск снизился на 7,1%, а NNT составило 14.

- Полученные данные подтверждаются результатами другого плацебо-контролируемого исследования (SENIORS) у 2128 пожилых ( $\geq 70$  лет) пациентов (у 36% из них ФВ превышала 35%). Лечение небивололом привело к снижению относительного риска смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам на 14% [105].

- Результаты этих исследований подтверждаются также результатами исследований карведилола в США, мета-анализом других небольших исследований бета-блокаторов и плацебо-контролируемого исследования у 1959 больных с ФВ  $\leq 40\%$  после острого ИМ, у которых лечение карведилолом в течение в среднем 1,3 лет привело к снижению риска смерти на 23% [103].

- В крупном исследовании (BEST) буциндоллол, обладающий внутренней симпатомиметической активностью, не вызывал значительного снижения смертности, хотя полученные данные были, в целом, сходными с результатами указанных выше исследований [106].

- В исследовании COMET карведилол улучшал выживаемость по сравнению с коротко действующим метопрололом тартратом (отличавшимся от длительно действующего сукцината, который изучался в исследовании MERIT-HF) [107].

- Лечение бета-блокаторами обычно начинают у стабильных больных и осторожно – у пациентов, недавно перенесших декомпенсацию (в последнем случае только в стационаре). Однако в исследовании COPENICUS лечение бета-блокаторами было безопасным у пациентов, недавно перенесших декомпенсацию.

- Больным, госпитализированным в связи с нарастанием СН, может потребоваться снижение дозы бета-блокатора. В тяжелых случаях возможна временная отмена препарата. После стабилизации состояния (предпочтительно перед выпиской) следует возобновить терапию в низких дозах и постепенно титровать их.

#### Каким пациентам следует назначать бета-блокаторы

Показания с учетом результатов рандомизированных контролируемых исследований:

- ФВ  $\leq 40\%$ .
- СН II-IV функционального класса, а также бес-

симптомная систолическая дисфункция левого желудочка после ИМ.

- Оптимальные дозы ингибитора АПФ и/или БРА (и антагониста альдостерона при необходимости).

- Стабильное состояние больного (постоянные дозы диуретиков). У пациентов, перенесших декомпенсацию СН, перед выпиской возможно осторожное назначение бета-блокатора при условиях, что состояние пациента улучшилось на фоне другой терапии, ему не требуется внутривенная инотропная поддержка, возможно наблюдение в стационаре в течение, по крайней мере, 24 ч после назначения бета-блокатора.

#### Противопоказания

- Бронхиальная астма (хроническая обструктивная болезнь легких не относится к противопоказаниям).

- Атрио-вентрикулярная блокада II-III степени, синдромом дисфункции синусового узла (при отсутствии постоянного водителя ритма), синусовая брадикардия менее 50 в минуту.

#### Как применять бета-блокаторы при СН (см. табл. 20)

##### Стартовая терапия

- Стартовые дозы: бисопролол 1,25 мг один раз в день, карведилол 3,125-6,25 мг два раза в день, метопролол CR/XL 12,5-25 мг один раз в день или небиволол 1,25 мг один раз в день под контролем в амбулаторных условиях.

- Лечение бета-блокаторами можно осторожно начать перед выпиской из стационара у больных, недавно перенесших декомпенсацию СН.

##### Титрование дозы

- Дозу бета-блокатора титруют каждые 2-4 недели (в некоторых случаях обоснованно более медленное титрование дозы). Дозу не следует увеличивать при нарастании симптомов СН, появлении симптомов гипотонии (например, головокружения) или выраженной брадикардии (менее 50 в минуту).

- При отсутствии указанных проблем дозу бета-блокатора при каждом визите удваивают до целевой дозы – бисопролол 10 мг один раз в день, карведилол 25-50 мг два раза в день, метопролол CR/XL 200 мг один раз в день или небиволол 10 мг один раз в день или до максимальной переносимой дозы.

##### Возможные нежелательные эффекты

- **Симптоматическая гипотония.** Часто уменьшается со временем. Целесообразно снижение доз других гипотензивных средств (за исключением ингибиторов АПФ/БРА), например диуретиков, нитратов. Бессимптомная гипотония не требует вмешательства.

- **Нарастание СН.** Увеличить дозу диуретиков (часто временно) и по возможности продолжить лечение

бета-блокатором (часто дозу снижают).

- **Выраженная брадикардия.** Зарегистрировать ЭКГ (или провести амбулаторное мониторирование при необходимости) для исключения блокады сердца. Возможна отмена сердечного гликозида. Может потребоваться снижение дозы бета-блокатора или его отмена.

### Антагонисты альдостерона

При отсутствии противопоказаний антагонисты альдостерона в низкой дозе следует назначать всем больным с ФВ  $\leq 35\%$  и тяжелой СН (III-IV функционального класса) при отсутствии гиперкалиемии и выраженного нарушения функции почек. Антагонисты альдостерона снижают частоту госпитализаций по поводу СН и увеличивают выживаемость на фоне стандартной терапии, включая ингибиторы АПФ. У госпитализированных больных лечение следует начинать перед выпиской.

#### Класс I, уровень доказательств B

##### Основные доказательства

- Эффективность спиронолактона у больных тяжелой СН изучалась в одном крупном рандомизированном исследовании (RALES) [108].

- В этом исследовании были рандомизированы 1663 больных с ФВ  $\leq 35\%$  и СН III функционального класса (IV класс в течение последних 6 месяцев), которые получали плацебо или спиронолактон 25-50 мг один раз в день в сочетании со стандартными средствами, включая диуретик, ингибитор АПФ (95%) и дигоксин (74%). Когда проводилось это исследование, бета-блокаторы еще широко не применяли для лечения СН, поэтому доля пациентов, получавших эти препараты, составила всего 11%.

- Лечение спиронолактоном привело к снижению относительного риска смерти на 30% и госпитализации по поводу СН — на 35% в течение в среднем 2-х лет после начала лечения. Кроме того, спиронолактон улучшал функциональный класс СН. Эти эффекты были достигнуты на фоне стандартной терапии, включая ингибитор АПФ.

- Снижение абсолютного риска смерти (в течение, в среднем, 2 лет) у больных тяжелой СН составило 11,4%, NNT — 9.

- Эти данные подтверждаются результатами другого рандомизированного исследования (EPHESUS), в которое были включены 6632 больных с ФВ  $\leq 40\%$  и СН или диабетом через 3-14 дней после острого ИМ [109]. Больные получали плацебо или эплеренон 25-50 мг один раз в день в сочетании со стандартными средствами, включая ингибиторы АПФ/БРА (87%) и бета-блокаторы (75%). Лечение эплереноном привело к снижению относительного риска смерти на 15%.

- Спиронолактон и эплеренон могут вызвать гиперкалиемию и ухудшение функции почек, которые редко встречались в рандомизированных исследованиях, но могут чаще развиваться в обычной клинической практике, особенно у пожилых людей. Оба препарата следует назначать только пациентам с адекватной функцией почек и нормальным уровнем калия в сыворотке. Во время лечения необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке и функцию почек [110].

- Спиронолактон может вызвать дискомфорт в области грудных желез и их увеличение у мужчин (10% в RALES). Этот побочный эффект редко отмечается при лечении эплереноном. Основным показанием к назначению эплеренона является плохая переносимость спиронолактона (дискомфорт в грудных железах и/или их увеличение у мужчин).

#### Каким пациентам следует назначать антагонист альдостерона

Показания на основании результатов рандомизированного контролируемого исследования.

- ФВ  $\leq 35\%$ .
- Умеренно выраженные или тяжелые симптомы СН (III-IV функциональный класс).
- Оптимальные дозы бета-блокатора и ингибитора АПФ или БРА (но не оба последних препарата).

#### Противопоказания

- Концентрация калия в сыворотке более 5,0 ммоль/л.
- Креатинин сыворотки более 220 мкмоль/л (около 2,5 мг%).
- Сопутствующая терапия калийсберегающими препаратами или препаратами калия.
- Комбинация ингибитора АПФ и БРА.

#### Как применять спиронолактон (или эплеренон) при СН (см. табл. 20)

##### Стартовая терапия

- Определить функцию почек и уровни электролитов в сыворотке.
- Стартовая доза: спиронолактон 25 мг один раз в день (или эплеренон 25 мг один раз в день).
- Повторно определить функцию почек и уровни электролитов в сыворотке через 1 и 4 недели после начала лечения.

##### Титрование дозы

- Увеличение дозы возможно через 4-8 недель. Не увеличивать дозы при ухудшении функции почек или гиперкалиемии. После увеличения дозы определить функцию почек и уровни электролитов в сыворотке через 1 и 4 недели.
- При отсутствии указанных проблем увеличить дозу

спиронолактона или эплеренона до целевой (50 мг один раз в день) или максимальной переносимой.

- Повторить исследование функции почек или определение уровней электролитов в сыворотке через 1, 2, 3 и 6 месяцев после достижения поддерживающей дозы, а затем каждые 6 месяцев.

#### Возможные нежелательные эффекты

- **Гиперкалиемия.** При повышении уровня калия более 5,5 ммоль/л уменьшить дозу спиронолактона (или эплеренона) вдвое, т.е. до 25 мг через день, и тщательно контролировать биохимические показатели. Если уровень калия увеличится до 6,0 ммоль/л, отменить спиронолактон (или эплеренон) и контролировать биохимические показатели. Может потребоваться специальное лечение гиперкалиемии.

- **Ухудшение функции почек.** Если уровень креатинина повысится до  $>220$  мкмоль/л (около 2,5 мг%), уменьшить дозу спиронолактона (или эплеренона) вдвое, т.е. до 25 мг через день, и тщательно контролировать биохимические показатели. Если креатинин возрастет более 310 мкмоль/л (3,5 мг%), отменить спиронолактон (или эплеренон) и контролировать биохимические показатели. Может потребоваться специальное лечение дисфункции почек.

- **Боль в грудных железах и/или их увеличение.** Перейти со спиронолактона на эплеренон.

#### Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА)

При отсутствии противопоказаний БРА рекомендуется назначать больным СН и ФВ  $\leq 40\%$ , у которых симптомы сохраняются, несмотря на оптимальную терапию ингибитором АПФ и бета-блокатором (если они не принимают антагонист альдостерона). Лечение БРА улучшает функцию желудочков и качество жизни и снижает частоту госпитализаций по поводу СН.

#### Класс I, уровень доказательств A

Лечение снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин.

#### Класс IIa, уровень доказательств B

- БРА рекомендуются в качестве альтернативы ингибиторам АПФ при их плохой переносимости. У таких больных БРА снижают риск смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН. У госпитализированных больных лечение БРА следует начинать перед выпиской.

#### Класс I, уровень доказательств B

##### Основные доказательства

- В двух основных плацебо-контролируемых исследованиях (Val-HeFT и CHARM-added) были рандомизированы около 7600 больных СН различной тя-

жести, которые получали плацебо или БРА (валсартан или кандесартан) в сочетании с ингибиторами АПФ (у 93% в исследовании Val-HeFT и у всех в исследовании CHARM-Added) [111,112]. Кроме того, 35% и 55% больных в двух исследованиях получали бета-блокаторы, а 5% и 17% — спиронолактон.

- В обоих исследованиях лечение БРА привело к снижению риска госпитализации по поводу нарастания СН (на 24% в Val-HeFT и на 17% в CHARM-Added), но не частоты госпитализации по любым причинам. Относительный риск сердечно-сосудистой смерти при лечении кандесартаном снизился на 16%. Эти эффекты были достигнуты на фоне стандартной терапии, включающей диуретик, дигоксин, ингибитор АПФ и бета-блокатор.

- Снижение абсолютного риска первичной конечной точки у больных легкой и средне-тяжелой СН в исследовании CHARM-Added составило 4,4%, а NNT — 23 (в среднем, в течение 41 месяца), в исследовании Val-HeFT — 3,3% (в среднем, в течение 23 месяцев) и 30, соответственно.

- Исследования CHARM и Val-HeFT показали, что БРА уменьшают симптомы и улучшают качество жизни. В других исследованиях эти препараты увеличивали толерантность к физической нагрузке.

- CHARM-Alternative — плацебо-контролируемое исследование, в котором кандесартан применяли у 2028 больных с ФВ  $\leq 40\%$ , не переносивших ингибиторы АПФ [113]. Лечение кандесартаном привело к снижению относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН на 23% (снижение абсолютного риска на 7%, NNT — 14 в течение, в среднем, 34 месяцев).

- Дополнительным подтверждением эффективности БРА являются результаты исследования VALIANT [114], в котором 14703 больных СН или систолической дисфункцией левого желудочка после острого ИМ получали лечение каптоприлом и/или валсартаном. В этом исследовании валсартан не уступал каптоприлу. Сходное исследование лозартана (OPTIMAAL) не подтвердило, что этот препарат не уступает каптоприлу [115,116].

#### Каким пациентам следует назначать БРА

Показания на основании рандомизированных контролируемых исследований.

- ФВ  $\leq 40\%$ .

- Альтернатива ингибиторам АПФ при их плохой переносимости у больных СН II-IV функционального класса.

- Сохранение симптомов (II-IV функциональный класс), несмотря на лечение ингибитором АПФ и бета-блокатором.

- БРА могут вызвать ухудшение функции почек, ги-

перкалиемию и симптоматическую гипотонию со сходной с ингибиторами АПФ частотой. Они не вызывают кашель.

#### Противопоказания

- Те же, что и для ингибиторов АПФ, за исключением ангионевротического отека.
- Лечение ингибитором АПФ и антагонистом альдостерона.
- БРА следует назначать только больным с адекватной функцией почек и нормальной сывороточной концентрацией калия. Обязательно регулярное мониторирование электролитов сыворотки и функции почек, особенно если БРА применяется в комбинации с ингибитором АПФ.

#### Как применять БРА при СН (см. табл. 20)

##### Стартовая терапия

- Определить функцию почек и уровни электролитов в сыворотке.
- Стартовая доза: кандесартан 4-8 мг один раз в день или валсартан 40 мг два раза в день.
- Повторно определить функцию почек и уровни электролитов в сыворотке через 1 неделю после начала лечения.

##### Титрование дозы

- Увеличение дозы возможно через 2-4 недели. Не увеличивать дозу при ухудшении функции почек или гиперкалиемии. Повторно определить функцию почек и уровни электролитов в сыворотке через 1 и 4 недели после увеличения дозы.
- При отсутствии указанных выше проблем увеличить дозы до целевых — кандесартан 32 мг один раз в день или валсартан 160 мг два раза в день — или до максимальных переносимых.
- Определять функцию почек и уровни электролитов в сыворотке через 1, 3 и 6 месяцев после достижения поддерживающих доз, а затем каждые 6 месяцев.

##### Возможные побочные эффекты

- Те же, что у ингибиторов АПФ, за исключением кашля.

#### Гидралазин и изосорбида динитрат

У больных СН и ФВ  $\leq 40\%$  комбинация гидралазина и изосорбида динитрата может применяться в качестве альтернативы ингибитору АПФ и БРА при их плохой переносимости. Указанная комбинация может быть добавлена к терапии при сохранении симптомов, несмотря на лечение ингибитором АПФ, бета-блокатором и БРА или антагонистом альдостерона. Лечение гидралазином и изосорбида динитратом в таких случаях может снизить риск смерти.

#### Класс IIa, уровень доказательств B

Снижение частоты госпитализаций по поводу СН.

#### Класс IIa, уровень доказательств B

Улучшение функции желудочков и переносимости нагрузки.

#### Класс IIa, уровень доказательств A

##### Основные доказательства

• Комбинация гидралазина и изосорбида динитрата изучалась в двух плацебо-контролируемых исследованиях (V-HeFT-1 и A-HeFT) и одном сравнительном исследовании (V-HeFT-II) [117-119].

• В исследовании V-HeFT-1 были рандомизированы 642 мужчины, которые получали плацебо, празозин или комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата в сочетании с диуретиком и дигоксином. Ни один из пациентов не получал бета-блокатор или ингибитор АПФ. Смертность не отличалась между группами плацебо и празозина. При применении комбинации гидралазина и изосорбида динитрата отмечена тенденция к снижению общей смертности (в среднем, в течение 2,3 лет): снижение относительного риска на 22%, абсолютного риска на 5,3%, NNT=19. Комбинация гидралазина и изосорбида динитрата вызывала улучшение переносимости физической нагрузки и ФВ по сравнению с плацебо.

• В исследовании A-HeFT были рандомизированы 1050 афроамериканцев с СН III-IV функционального класса, которым назначали плацебо или комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата в дополнение к диуретику (90%), дигоксину (60%), ингибитору АПФ (70%), БРА (17%), бета-блокатору (74%) и спиронолактону (39%). Исследование было прекращено досрочно (медиана наблюдения 10 месяцев), учитывая значительное снижение смертности (на 43%, снижение абсолютного риска на 4,0%, NNT 25). Комбинация гидралазина и изосорбида динитрата вызывала также снижение риска госпитализаций по поводу СН (на 33%) и улучшала качество жизни.

• В исследовании V-HeFT-II были рандомизированы 804 мужчины с СН в основном II и III функционального класса, которым назначали эналаприл или комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата в сочетании с диуретиком и дигоксином. Ни один из пациентов не получал бета-блокаторы. В группе гидралазина и изосорбида динитрата отмечена тенденция к увеличению общей смертности (в течение, в среднем, 2,5 лет) на 28%.

• Основными нежелательными эффектами комбинации гидралазина и изосорбида динитрата в этих исследованиях были головная боль, головокружение/гипотония и тошнота. Артралгии были причиной отмены или снижения дозы у 5-10% больных в исследованиях

V-HeFT I и II, а стойкое повышение титров антинуклеарных антител — у 2-3% (однако волчаночноподобный синдром встречался редко).

#### **Кому следует назначать комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата**

Показания на основании рандомизированных контролируемых исследований:

- Альтернатива ингибиторам АПФ/БРА при плохой переносимости препаратов обеих групп.
- Дополнение к ингибитору АПФ при плохой переносимости БРА или антагониста альдостерона.
- Польза наиболее убедительно доказана у афроамериканцев.

#### **Противопоказания**

- Симптоматическая гипотония.
- Волчаночноподобный синдром.
- Тяжелая почечная недостаточность (может потребоваться снижение дозы).

#### **Как применять гидралазин и изосорбида динитрат при сердечной недостаточности**

##### **Стартовая терапия**

- Стартовые дозы: гидралазин 37,5 мг, изосорбида динитрат 20 мг три раза в день.

##### **Титрование доз**

- Дозу увеличивают через 2-4 недели. Ее не следует увеличивать при наличии симптоматической гипотонии.
- При хорошей переносимости дозы увеличивают до целевых — гидралазин 75 мг и изосорбида динитрат 40 мг три раза в день — или до максимальных переносимых.

##### **Возможные нежелательные эффекты**

- Симптоматическая гипотония (например, головокружение) — часто со временем уменьшается. Возможно снижение доз других гипотензивных средств (за исключением ингибиторов АПФ/БРА/бета-блокаторов/антагонистов альдостерона). Бессимптомная гипотония не требует вмешательств.
- Артралгии/миалгии, припухлость суставов, перикардит, плеврит, сыпь или лихорадка — лекарственный волчаночноподобный синдром. Определить антинуклеарные антитела. Отменить гидралазин и изосорбида динитрат.

#### **Дигоксин**

У больных СН и ФП для замедления желудочкового ритма может применяться дигоксин. У больных с ФП и ФВ $\leq$ 40% его следует использовать для контроля частоты сердечных сокращений в дополнение к бета-блокатору или перед назначением последнего.

#### **Класс I, уровень доказательств C**

У больных СН, ФВ $\leq$ 40% и синусовым ритмом лечение дигоксином (в сочетании с ингибитором АПФ) улучшает функцию желудочков и качество жизни, снижает частоту госпитализаций по поводу СН, но не влияет на выживаемость.

#### **Класс IIa, уровень доказательств B**

##### **Основные доказательства**

##### **Дигоксин у больных СН и ФП**

- Дигоксин может быть использован для контроля желудочкового ритма у больных с тахисистолической формой ФП. При декомпенсации СН лечение дигоксином можно начать до назначения бета-блокатора.
- При необходимости длительного лечения у больных с ФВ $\leq$ 40% для контроля частоты сердечных сокращений (и улучшения других клинических исходов) предпочтительно применение бета-блокатора в виде монотерапии или в комбинации с дигоксином.
- Хотя дигоксин снижает частоту сердечных сокращений в покое до целевого значения (<80 в минуту), сам по себе он обычно не обеспечивает адекватный ее контроль при физической нагрузке (целевое значение  $\leq$ 110-120 в минуту).
- У больных с ФВ>40% для контроля частоты сердечных сокращений можно применять верапамил или дилтиазем по отдельности или в комбинации с дигоксином.

##### **Дигоксин у больных СН, ФВ $\leq$ 40% и синусовым ритмом**

- В крупном проспективном исследовании изучалась эффективность дигоксина у больных СН и низкой ФВ.
- В исследовании DIG были рандомизированы 6800 больных с ФВ $\leq$ 45% и СН II-IV функционального класса, которым назначали плацебо или дигоксин (0,25 мг один раз в день) в дополнение к диуретику и ингибитору АПФ. Это исследование проводилось до того, как бета-блокаторы стали широко применять для лечения СН [120].
- Лечение дигоксином не повлияло на общую смертность, но привело к снижению относительного риска госпитализаций по поводу СН на 28%, в среднем, в течение 3 лет после начала лечения. Снижение абсолютного риска составило 7,9%, NNT — 13 (профилактика одной госпитализации в течение 3 лет).
- Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа [121], хотя в самом исследовании DIG не было отмечено улучшения качества жизни [122], а также эффекта у больных с сохранной ФВ.
- Дигоксин может вызвать предсердные и желудочковые аритмии, особенно на фоне гипокалиемии. Необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке и функцию почек.

### Каким больным СН следует назначать дигоксин

Показания на основании рандомизированных исследований:

#### Фибрилляция предсердий

- Частота сердечных сокращений более 80 в минуту в покое и более 110-120 в минуту при нагрузке.

#### Синусовый ритм

- Систолическая дисфункция левого желудочка ( $ФВ \leq 40\%$ ).
- СН II-IV функционального класса.
- Оптимальные дозы ингибитора АПФ и/или БРА, бета-блокатора и антагониста альдостерона (при наличии показаний).

#### Противопоказания

- Атрио-вентрикулярная блокада II-III степени (без постоянного водителя ритма); необходимо соблюдать осторожность при подозрении на синдром слабости синусового узла.
- Синдром преждевременного возбуждения.
- Непереносимость дигоксина.

### Как применять дигоксин при СН

#### Стартовая терапия

- Стартовая доза: нагрузочная доза дигоксина обычно не требуется стабильным больным с синусовым ритмом. У взрослых больных с нормальной функцией почек дигоксин применяют в дозе 0,25 мг/сут. У пожилых пациентов и больных с нарушенной функцией почек доза составляет 0,125 или 0,0625 мг один раз в день.
- У пациентов с нормальной функцией почек на начальном этапе лечения следует определять концентрацию дигоксина. У больных с нарушенной функцией почек может потребоваться больше времени для достижения равновесного состояния.
- Данных о том, что регулярный контроль концентрации дигоксина улучшает исходы, нет. Терапевтические уровни составляют от 0,6 до 1,2 нг/мл (ниже, чем рекомендовалось ранее).
- Некоторые препараты увеличивают уровни дигоксина в плазме (амиодарон, верапамил, некоторые антибиотики, хинидин).

#### Возможные нежелательные эффекты

- Синоатриальная и атрио-вентрикулярная блокада
- Предсердные и желудочковые аритмии, особенно при наличии гипокалиемии (при появлении желудочковых аритмий, вызванных интоксикацией, может потребоваться определение дигоксин-специфических Fab фрагментов антител).
- Признаки интоксикации: дезориентация, тошно-

та, анорексия и нарушение цветного зрения.

### Диуретики (табл. 21)

Диуретики рекомендуются больным СН, у которых имеются клинические проявления застоя крови.

#### Класс I, уровень доказательств В

##### Основные положения

- Диуретики уменьшают симптомы застоя в малом и большом кругу кровообращения у больных СН [123].
- Диуретики вызывают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с легкими проявлениями СН, поэтому их обычно применяют в комбинации с ингибитором АПФ/БРА.
- Дозу следует подбирать индивидуально под тщательным контролем.
- Больным средне-тяжелой и тяжелой СН обычно требуется петлевой диуретик.
- При рефрактерных отеках петлевые диуретики можно применять в комбинации с тиазидами, однако необходимо соблюдать осторожность, учитывая риск развития дегидратации, гиповолемии, гипонатриемии или гипокалиемии.
- Во время лечения диуретиками необходимо контролировать уровни калия, натрия и креатинина.

#### Диуретики и ингибиторы АПФ/БРА/антагонисты альдостерона

- Выведение большого количества жидкости и гипонатриемия при интенсивном диурезе повышают риск развития гипотонии и дисфункции почек при лечении ингибиторами АПФ/БРА.
- Если диуретик применяют в комбинации с ингибитором АПФ/БРА/антагонистом альдостерона, заместительная терапия препаратами калия обычно не требуется.
- При лечении калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты альдостерона в сочетании с ингибиторами АПФ/БРА, может развиваться выраженная гиперкалиемия. Комбинацию антагониста альдостерона и ингибитора АПФ/БРА следует применять только под тщательным наблюдением.

### Как применять диуретики при сердечной недостаточности

#### Стартовая терапия

- Определить функцию почек и уровень электролитов в сыворотке.
- Большинству больных назначают петлевые диуретики, а не тиазиды, учитывая их более высокую диуретическую и натрийуретическую активность.

#### Дозы диуретиков (табл. 22)

- Начать с низкой дозы, которую увеличивают до тех пор, пока не будет достигнуто уменьшение симптомов и признаков застоя крови.

Таблица 21. Практические аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности

| Проблемы                                                                                            | Рекомендуемые меры                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гипокалиемия/гипомагниемия                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличить дозы ингибитора АПФ/БРА</li> <li>• Добавить антагонист альдостерона</li> <li>• Препараты калия</li> <li>• Препараты магния</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Гипонатриемия                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение потребления жидкости</li> <li>• Отменить тиазидный диуретик или перейти на петлевой диуретик, если возможно</li> <li>• Снизить дозу или отменить петлевой диуретик, если возможно</li> <li>• Обсудить возможность назначения антагониста вазопрессина, например толваптана</li> <li>• Внутривенная инотропная поддержка</li> <li>• Ультрафильтрация</li> </ul>                                        |
| Гиперурикемия/подагра                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллопуринол</li> <li>• При наличии симптомов назначают колхицин</li> <li>• Избегать применения НПВП</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Гиповолемия/дегидратация                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить объем циркулирующей крови</li> <li>• Снижение дозы диуретиков</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Недостаточный ответ или резистентность к диуретикам                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проверить приверженность и потребление жидкости</li> <li>• Увеличить дозу диуретика</li> <li>• Перейти с фуросемида на буметанид или торасемид</li> <li>• Добавить антагонист альдостерона</li> <li>• Комбинация петлевого диуретика и тиазида/метолазона</li> <li>• Назначить петлевой диуретик два раза в день перед едой</li> <li>• Обсудить возможность внутривенного введения петлевого диуретика</li> </ul> |
| Почечная недостаточность (увеличение уровней мочевины, остаточного азота мочевины и/или креатинина) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить гиповолемию/дегидратацию</li> <li>• Исключить применение других нефротоксичных препаратов, например, НПВП, триметоприма</li> <li>• Отменить антагонист альдостерона</li> <li>• При сочетанной терапии петлевым и тиазидным диуретиком отменить последний</li> <li>• Уменьшить дозы ингибитора АПФ/БРА</li> <li>• Обсудить возможность ультрафильтрации</li> </ul>                                       |

• Дозу необходимо корректировать, особенно после снижения массы тела, чтобы избежать нарушения функции почек и дегидратации. Необходимо поддерживать «сухой вес» на фоне приема минимальной эффективной дозы.

• Пациентам с СН следует рекомендовать самостоятельно корректировать дозу диуретиков с учетом массы тела и других клинических признаков задержки жидкости.

• Меры по лечению резистентности к диуретикам приведены в табл. 21.

### Другие препараты, предназначенные для лечения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

#### Антикоагулянты (антагонисты витамина К)

Варфарин (или другой пероральный антикоагулянт) рекомендуется больным СН и постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП (при отсутствии противопоказаний к антикоагуляции). Антикоагулянтная терапия снижает риск тромбоэмболических

осложнений, включая инсульт.

#### Класс I, уровень доказательств A

Антикоагуляция рекомендуется также больным с внутрисердечным тромбом или системными эмболиями.

#### Класс I, уровень доказательств C

##### Основные доказательства

• Доказательства эффективности антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболий у больных ФП обобщены в рекомендациях ACC/ANA/ESC [124].

• В ряде рандомизированных исследований у больных ФП, в том числе страдавших СН, варфарин снижал риск инсульта на 60–70%.

• По эффективности в профилактике инсульта варфарин превосходил антитромбоцитарные средства, поэтому его применение предпочтительно у больных высокого риска, таких как пациенты с СН [125].

• Эффективность антикоагулянтов у других больных СН не доказана (исключая пациентов с протезированными клапанами).

Таблица 22. Дозы диуретиков у больных сердечной недостаточностью

| Диуретики                            | Стартовые дозы, мг |           | Обычная суточная доза, мг |           |
|--------------------------------------|--------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| <b>Петлевые диуретики*</b>           |                    |           |                           |           |
| - фуросемид                          | 20-40              |           | 40-240                    |           |
| - буметанид                          | 0,5-10             |           | 1-5                       |           |
| - торасемид                          | 5-10               |           | 10-20                     |           |
| <b>Тиазиды**</b>                     |                    |           |                           |           |
| - бендрофлуметиазид                  | 2,5                |           | 2,5-10                    |           |
| - гидрохлортиазид                    | 25                 |           | 2,5-100                   |           |
| - метолазон                          | 2,5                |           | 2,5-10                    |           |
| - индапамид                          | 2,5                |           | 2,5-5                     |           |
| <b>Калийсберегающие диуретики***</b> |                    |           |                           |           |
|                                      | +ИАПФ/БРА          | -ИАПФ/БРА | +ИАПФ/БРА                 | -ИАПФ/БРА |
| - спиронолактон/эплеренон            | 12,5-25            | 50        | 50                        | 100-200   |
| - амилорид                           | 2,5                | 5         | 20                        | 40        |
| - триамтерен                         | 25                 | 50        | 100                       | 200       |

\* Дозы подбирают с учетом массы тела/задержки жидкости; в больших дозах могут вызвать нарушение функции почек и ототоксичность

\*\* Тиазиды не назначают при СКФ менее 30 мл/мин (только в сочетании с петлевыми диуретиками)

\*\*\* Антагонисты альдостерона следует всегда предпочитать другим калийсберегающим диуретикам

## Антитромбоцитарные средства

### Основные доказательства

- Антитромбоцитарные средства уступают варфарину по эффективности в профилактике тромбозов у больных с ФП.
- По данным мета-анализа двух небольших сравнительных исследований варфарина и аспирина у больных с ФП, риск госпитализации по поводу СН был значительно выше у больных, получавших аспирин [126].
- Эффективность антитромбоцитарных средств в профилактике атеросклеротических осложнений у больных СН не доказана.

## Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

У пожилых больных хронической СН и систолической дисфункцией, связанной с коронарной болезнью сердца, лечение статинами снижает риск госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

### Класс IIb, уровень доказательств B

#### Основные доказательства

- Из большинства исследований статинов исключали больных СН. Только в одном исследовании (CORONA) специально изучалась эффективность статина у больных СН ишемической этиологии и сниженной ФВ. Лечение розувастатином не привело к снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) или общей смертности. Число госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам значительно снизилось [127].
- Польза статинов у больных СН неишемической этиологии не установлена.

## Лечение больных сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса левого желудочка

- Эффективность каких-либо средств в профилактике заболеваемости и смертности у больных СН и сохранной ФВ убедительно не доказана. Для уменьшения задержки натрия и воды, одышки и отеков применяют диуретики. Большое значение имеет адекватное лечение артериальной гипертензии и ишемии миокарда, а также контроль частоты сердечных сокращений у больных с ФП. Два очень небольших исследования (менее 30 пациентов) показали, что верапамил может улучшить переносимость нагрузки и симптомы у таких больных [128, 129].
- В исследовании CHARM-Preserved у 3023 больных не было выявлено достоверного снижения риска первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН), однако отмечено значительное снижение частоты госпитализаций по поводу СН. У 850 больных в исследовании PER-CHF лечение периндоприлом не привело к снижению риска первичной конечной точки, однако наблюдалось достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу СН в течение первого года [131].

(Окончание в следующем номере)

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу [rpc@stic.com](mailto:rpc@stic.com)

## АКАДЕМИКУ Е.И.ЧАЗОВУ 80 ЛЕТ

10 июня 2009 года Генеральному директору Российского кардиологического научно-производственного комплекса академику РАМН и РАН Евгению Ивановичу Чазову — блистательному ученому с мировым именем, выдающемуся специалисту-кардиологу, крупному организатору здравоохранения — исполнилось 80 лет.

Его исследования по целому ряду направлений в области сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь по проблеме тромбоза артериальных сосудов, являются выдающимся вкладом в развитие экспериментальной и клинической кардиологии и становление ее как самостоятельной медицинской дисциплины. Внедренный Е.И.Чазовым в клиническую практику метод растворения тромбов для лечения инфаркта миокарда (тромболизис), безопасность которого он испытал на себе, широко используется во всем мире и позволяет сохранять жизнь миллионам пациентов. В 70-е годы Е.И.Чазовым был впервые применен тромболизис с прямым введением препарата в артерии сердца. Научные и организационные разработки по проблеме инфаркта миокарда легли в основу впервые созданной в мировой практике системы поэтапного лечения этого одного из самых распространенных заболеваний, что позволяет ежегодно возвращать к продуктивному профессиональному труду сотни тысяч больных.

Большое место в научных исследованиях Е.И.Чазова заняли теоретические и практические вопросы в таких областях кардиологии, как атеросклероз, артериальная гипертензия, аритмология, восстановительное лечение, разработка новых антикоагулянтных и фибринолитических лекарственных средств, генотерапевтических препаратов, блокаторов воспалительных процессов при атеросклерозе. Многие исследования, инициированные Е.И.Чазовым и проводимые под его руководством, являются уникальными и пионерскими в России и мире: лечение инфаркта миокарда, изучение креатинфосфатного пути транспорта энергии в мышце сердца, разработка целого ряда принципиально новых лекарственных препаратов и другие.

Созданная под руководством Е.И.Чазова система оказания помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями была признана лучшей в мире и сейчас является основой для совершенствования кардиологической помощи с учетом новых достижений со-



временной науки. В настоящее время Е.И.Чазов в рамках реализации Национального проекта «Здоровье» и Постановления Правительства РФ №1012 от 29.12.2007, как главный кардиолог Минздравсоцразвития России, непосредственно руководит инициированной им программой создания в целом ряде регионов страны современной системы лечения инфаркта миокарда. Являясь инициатором и руководителем подпрограммы «Артериальная гипертензия» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями», он объединяет усилия амбулаторно-поликлинических и стационарных звеньев практического здравоохранения с потенциалом медицинских научно-исследовательских институтов и учреждений в решении задачи по снижению сердечно-сосудистой смертности. По инициативе и под руководством Е.И.Чазова в течение последних нескольких лет разработан и внедрен в практику целый комплекс новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения кардиологических заболеваний, а также отработаны новые высокоэффективные и экономичные стационарзамещающие технологии.

Объединение усилий представителей различных специальностей в созданном им уникальном кардиологическом центре, обеспечение реального взаимодействия в области экспериментальных и клинических исследований, развитие широкого спектра фундаментальных и прикладных научных работ с использованием

последних достижений физики, химии, биологии, генетики, иммунологи и электроники позволило Е.И.Чазову сформировать подлинную школу российской кардиологии и кардиохирургии: под его руководством защищены 61 кандидатская и 38 докторских диссертаций.

Е.И.Чазов является автором более 450 научных трудов и 15 монографий, многие из которых переведены на различные языки мира. Под его руководством создана и развивается сеть Российских научно-исследовательских институтов и центров кардиологии. Е.И.Чазов — руководитель или член редколлегий целого ряда ведущих отечественных и зарубежных научных медицинских журналов.

Вклад Е.И.Чазова в развитие мировой и российской кардиологической науки и практики признан ведущими научными центрами и академиями: он является почетным членом Американской ассоциации сердца, Академий наук Болгарии, Венгрии, Сербии, Таджикистана, Академии медицинских наук Мексики, Колумбии, Польши, Шведского научного медицинского общества, почетным членом национальных обществ кардиологов Болгарии, Венгрии, Сербии, Великобритании, почетным доктором наук Университетов Германии, Чехии, Канады, Болгарии.

Хорошо известна международная деятельность Е.И.Чазова. Он был организатором и президентом IX Всемирного конгресса кардиологов (Москва, 1982 г.) и I Международной конференции по превентивной кардиологии (Москва, 1985 г.), которая стала тради-

ционной и проводится регулярно через каждые 4 года в разных странах мира. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), отмечая заслуги Е.И.Чазова в области «общественной медицины», наградила его медалью «Леона Бернара».

Е.И.Чазов является организатором и сопредседателем международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», за что в 1985 г. ему была присуждена Нобелевская премия мира. Он награжден государственными и общественными наградами ряда стран, в том числе золотой медалью «Выдающийся врач» Международной Академии медицины им. А.Швейцера, специальным международным призом «Золотой Гиппократ».

Самоотверженная и плодотворная научная, лечебная, педагогическая, организаторская и общественная деятельность Е.И.Чазова отмечены государственными наградами: он является лауреатом Ленинской и трех Государственных премий СССР, имеет звание Героя социалистического труда, награжден орденом «За заслуги перед отечеством» II ст., кавалер большого количества других орденов и медалей.

**Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляет Евгения Ивановича с замечательным юбилеем и искренне желает крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов, новых достижений в научной и клинической деятельности и простого человеческого счастья!**

## ЛУЧШИЕ КАРДИОЛОГИ РОССИИ ПОЛУЧИЛИ ПРЕМИЮ «ПУРПУРНОЕ СЕРДЦЕ»

**14 апреля 2009 в Москве в «Президент-отеле» ведущие российские кардиологи собрались на Торжественной церемонии награждения лауреатов национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце». Эта дата стала днем торжества профессии кардиолога, а приверженность специальности и стремление к новым достижениям были в этот день главной темой праздника.**



Организаторы и партнеры Премии ставили перед собой цель не только выбрать и наградить лучших отечественных специалистов-кардиологов, но и определить самые передовые российские медицинские учреждения, работающие в области диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Наиважнейшие цели «Пурпурного сердца» — привлечь внимание широкой общественности к страшной статистике заболеваемости и смертности населения России от сердечно-сосудистых заболеваний, восстановить престиж профессии врач-кардиолог. Решение такой масштабной задачи объединило вместе государство, ведущих специалистов отечественной кардиологии, представителей бизнеса и средств массовой информации.

«Ваша работа пронизана милосердием, самопожертвованием и состраданием. Результаты вашей деятельности по достоинству оценивают не только коллеги, но и вся российская общественность. Совершенствование помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями — это один из важнейших приоритетов развития отечественного здравоохранения», — отметила в своем обращении к участникам первой церемонии награждения лауреатов этой общественной премии Ольга Борзова, председатель Комитета по охране здоровья Государственной Думы ФС РФ.

В этом году в оргкомитет премии поступило более

150 заявок на участие по всем номинациям. Из общего числа соискателей в финал вышли 3 медицинских учреждения, 5 кардиологических проектов, 9 заявок на номинацию «Гордость российской кардиологии» и 4 участника финала претендовали на звание «Будущее российской кардиологии».

Заявки поступали из Калининградской, Мурманской областей, Хабаровского края, республики Башкирия и многих других российских регионов.

Совместно с Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) и при поддержке российского представительства ОАО «Фармацевтический завод Эгис» была сформирована основа проекта — концепция и нормативная база Премии. В Экспертный совет, который возглавил Рафаэль Гегамович Оганов, профессор, президент ВНОК, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росздрава, академик РАМН, вошли еще 20 российских экспертов в сфере кардиологии и здравоохранения. Экспертные оценки выставлялись путём тайного голосования каждым членом экспертного совета в индивидуальном порядке. В зависимости от номинации экспертные листы включали такие критерии оценки, как: реальная научная новизна исследований; социальный или научный эффект от реализации проекта; уровень инновационности внедренных дости-





жений; возможный экономический, социальный эффект исследований и предложений, а также другие не менее важные аспекты.

Конкурсные работы на номинацию «Будущее российской кардиологии» рассматривались без указания личных данных номинантов, для того чтобы обеспечить объективность и беспристрастность выбора финалистов. Подсчет голосов производил оргкомитет Премии при аудите со стороны Национального агентства развития, маркетинговых и информационных технологий.

В своей речи, произнесенной на церемонии награждения, Р.Г. Оганов отметил: «Я не могу не оценить значение этого проекта для тех, чей профессионализм и врачебный талант ежедневно спасает человеческие жизни. Я рад, что сегодня мы не только услышим подтверждение заслуг опытных профессионалов в сфере лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но и узнаем о новых именах, новых проектах. И хочу сказать тем, кто не станет сегодня лауреатом — дорогие коллеги, ни одна работа не осталась без внимания! Все только начинается!»

Функции по координации и организационному обеспечению проекта принял на себя Попечительский совет под председательством д-ра Ласло Почайи — генерального директора представительства ОАО «Фармацевтический завод Эгис» в России.

«Эгис» как одна из старейших компаний, традиционно специализирующихся на производстве современных препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, не могла остаться в стороне от такого глобального события. В свое время нам приходила в голову идея создания чего-либо подобного: от конкурса для врачей-кардиологов до социальных акций, информирующих людей о важности снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Но когда организаторы Премии обратились к нам за поддержкой, мы поняли, что «Пурпурное сердце» объединяет в себе цели и задачи, достижение которых выходит за рамки одной компании, какой бы сильной она ни была. В поддержку премии объединились не только кардиологи, но и представители государственных,

бизнес структур и СМИ. Я убежден, что, благодаря этой всесторонней поддержке, премии «Пурпурное сердце» предстоит долгая и счастливая жизнь в России», — обратился со сцены к лауреатам и гостям д-р Ласло Почайи.

На торжественной церемонии награждения первым лауреатом в номинации «Мэтр кардиологии» был назван Евгений Иванович Чазов, академик РАН и РАМН, член совета по науке при Президенте РФ, вице-президент Всемирной академии медицины им. А.Швейцера, эксперт Всемирной организации здравоохранения, член бюро отделения биологических наук Российской академии наук, почётный президент Ассоциации кардиологов стран СНГ. В ответном слове Евгений Иванович отметил, что ему очень приятно получить такую премию от профессионалов. «Развитие российской кардиологии происходило у меня на глазах. И сейчас мы достигли колоссального прогресса. И обществу необходимо об этом знать», — подчеркнул академик Е.И. Чазов.

Каждый из 21 финалиста конкурса был отмечен почетным дипломом, а лауреаты стали обладателями престижных наручных часов, ставших символом премии. Помимо высокой оценки Экспертного совета, ряд работ лауреатов был удостоен особым вниманием партнеров Премии. Победителя в номинации «Будущее кардиологии» Алену Инжутову из Красноярска генеральный партнер Премии, компания «Эгис» — производитель современных препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний — наградил сертификатом на участие в ежегодном Европейском кардиологическом конгрессе. Еще одной приятной неожиданностью для участников церемонии стал специальный приз: Сибирский федеральный аритмологический центр, лауреат номинации «Лучшее лечебно-профилактическое учреждение», получил сертификат на поставку передового кардио-оборудования на сумму 1 000 000 рублей от официального партнера премии — швейцарской компании SCHILLER AG, ведущего производителя оборудования для функциональной диагностики. Другой официальный партнер «Пурпурного сердца», компания Philips, вручила победителям в номинации «Гордость российской кардиологии» Сергею Якушину и Сергею Попову дефибрилляторы.

Йоост Леефланг, генеральный директор Philips в России, Украине, Беларуси и Центральной Азии, поздравил всех лауреатов конкурса и отметил, что партнерство в этом проекте для компании Philips — это большая честь. «Огромное удовольствие работать с профессионалами высочайшего уровня. Я бы хотел подчеркнуть, что не технологии, а именно люди выступают в качестве локомотива и двигают развитие кардиологии в стране. Нам достается почетная миссия — помогать им в их ежедневной работе. Мы лишь стремим-

ся к тому, чтобы лучшие технологии и инновации позволяли им более эффективно спасать жизни людей», — обратился к присутствующим Йоост Леефланг.

Награды победителям Премии «Пурпурное сердце» вручали ведущие отечественные кардиологи: председатель Экспертного Совета Рафаэль Оганов и члены Экспертного Совета академик Анатолий Мартынов, профессор Евгений Шляхто, профессор Светлана Шальнова, профессор Юрий Поздняков.

Информационными партнерами Премии стали «3 канал» (генеральный информационный спонсор), «MedПортал», «Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии», «Московские аптеки», «Новая аптека», «В мире науки», «Говорит Москва», «Consilium Medicum», «Новая газета», «Вести Пульс».

### Победителями национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» в этом году были объявлены:

#### В номинации «Мэтр кардиологии»:

- Академик Чазов Евгений Иванович, г. Москва.

#### В номинации

##### «Гордость российской кардиологии»:

- Профессор Якушин Сергей Степанович, г. Рязань — подноминация «Лучший врач-терапевт года».
- Профессор Попов Сергей Валентинович, г. Томск — подноминация «Лучший врач-кардиолог года».

#### В номинации

##### «Будущее российской кардиологии»:

- Кандидат медицинских наук Инжутова Алёна Ивановна, г. Красноярск.

#### В номинации

##### «Лучший кардиологический проект года»:

- Подноминация «Социальный проект года» — проект «Факторы сердечно-сосудистого риска у ра-

ботников нефтегазовой отрасли». Открытое акционерное общество «Оренбургнефть» совместно с Государственным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

- Подноминация «Образовательный проект года» — проект «7-ая СПб Школа кардиологов». Кафедра кардиологии Факультета повышения квалификации Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова.
- Подноминация «Научный проект года» — проект «Комплекс аппаратно-программных средств «АКУСТОКАРДИОГРАФ». Научно-исследовательский и испытательный центр биометрической техники Московского государственного технического университета имени Н.Э.Баумана.

#### В номинации

##### «Медицинское учреждение года»:

- Подноминация «Лучший образовательный центр» — Кафедра кардиологии Факультета повышения квалификации Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова.
- Подноминация «Лучшее лечебно-профилактическое учреждение» — Сибирский федеральный аритмологический центр (отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции).

Также совместным решением Экспертного и Попечительского советов в рамках церемонии было принято решение о введении специальной номинации — «За верность профессии». Этот специальный приз получил профессор Королев Борис Алексеевич — Герой Социалистического Труда, заслуженный деятель науки РСФСР, академик РАМН, доктор медицинских наук, почетный гражданин Нижнего Новгорода и Нижегородской области.

Дополнительную информацию о Премии, ее партнерах и участниках вы можете получить на сайте [www.purpleheart.ru](http://www.purpleheart.ru)

Справка о проекте:

«Пурпурное сердце» — ежегодная национальная Премия в области кардиологии. Присуждается руководителям, коллективам и врачам, представляющим российскую кардиологическую науку. Цель Премии заключается в содействии развитию передовых методов диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России. Основная задача Премии — выявление и поощрение лучших специалистов-кардиологов, содействие в привлечении государственных и деловых структур к решению проблем научной кардиологии и практики в этой сфере, привлечение внимания широкой общественности к необходимости профилактики ССЗ. Премия призвана содействовать изучению и внедрению в практику новейших методов лечения ССЗ, профессиональному развитию молодых специалистов-кардиологов, установлению и поддержанию контактов с органами здравоохранения, правительственными структурами и деловыми кругами. Принять участие в Премии может любое физическое или юридическое лицо, работающее в области кардиологии, независимо от формы собственности, специфики деятельности и географического местонахождения. Официальный Партнер Премии — Всероссийское Научное Общество Кардиологов.

## 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, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.**

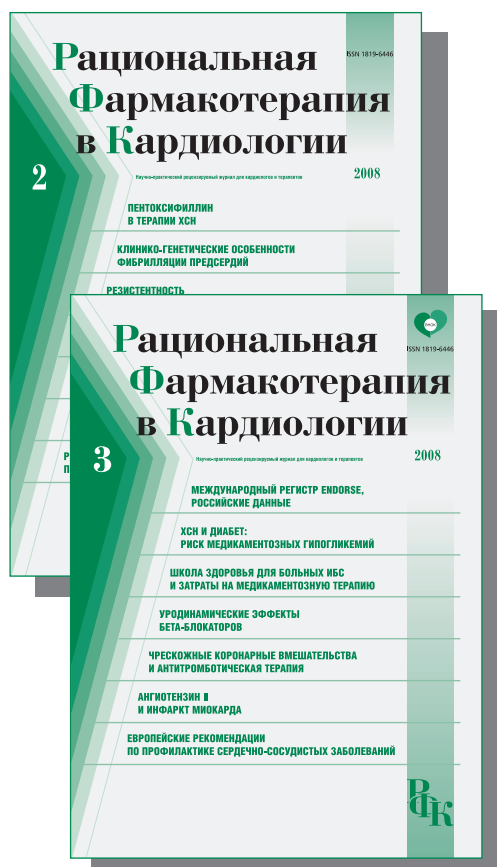
**Тел.: (495) 625-37-49;**

**или по электронному адресу: E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru), [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)**

- 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 пишутся 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.
- Все статьи, основанные на описании результатов оригинальных исследований с участием людей, должны содержать сведения о получении исследователями информированного согласия больных, соответствии исследования требованиям Хельсинкской декларации и одобрении протокола исследования локальным Этическим комитетом.
- 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 заполнений). 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 ответственных 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 небиволола 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.
- Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редакция может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- 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 для собственного использования 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 (4 номера №3-№6) |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| Для индивидуальных подписчиков | 600 руб                                         |
| Для предприятий и организаций  | 960 руб                                         |

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(ИНН получателя платежа)  
(номер счета получателя платежа)  
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716  
БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Кассир \_\_\_\_\_

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(ИНН получателя платежа)  
(номер счета получателя платежа)  
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716  
БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

### Квитанция

Кассир \_\_\_\_\_

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

2009



Столичная Издательская Компания

## 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, Стромынка 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

«*группировка*», адрес плательщика»

### Анкета читателя

Фамилия.....  
Имя.....  
Отчество.....  
Почтовый индекс.....  
Адрес доставки (подробно).....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....



Контактный телефон с кодом города.....  
Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

# Защищая сосуды, продлевает жизнь



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

Регистрационный номер: ЛС-000346 от 03.06.2005.

## ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28



Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва

121108, Москва, ул. Ивана Франко, д. 8  
тел.: (495) 363-3966, факс: (495) 789-6631  
<http://www.egis.ru>, e-mail: [moscow@egis.ru](mailto:moscow@egis.ru)



# КАМЕЛИЯ

16 центров

320 пациентов

24 недели терапии

Достижение целевых

цифр АД - у 96,2% пациентов!<sup>1</sup>



## ВЕДИКАРДОЛ

Эталонный адrenoблокатор с вазодилатирующими свойствами

Дженерик с доказанной терапевтической эквивалентностью<sup>2</sup>

Современный выбор достойного и доступного лечения сердечно-сосудистой патологии!

Полезные дополнительные эффекты - дополнительное положительное влияние!<sup>1,3</sup>

Регистрационный номер: АС - 000820 от 07.10.2005 г.



ОАО Акционерное Курганское общество  
медицинских препаратов и изделий "СИНТЕЗ"  
640008, г. Курган, пр. Конституции, д. 7  
тел. (3522) 48-12-46; факс (3522) 48-16-08  
<http://www.kurgansintez.ru>

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №1, 2009  
2. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е., Белопищевская В.Г., Марцевич С.Ю.. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2-й степени. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №3, 2008  
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №2, 2009