



ISSN 1819-6446

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2009**

**5**

**EFFECT OF MITRAL REGURGITATION ON CHF COURSE /  
ВЛИЯНИЕ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ  
НА ТЕЧЕНИЕ ХСН**

**ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗ ПРИ ХСН:  
РОЛЬ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ПРО-МНП**

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ:  
АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ»**

**ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА ПРИ ХОБЛ:  
ВЛИЯНИЕ БРОНХОЛИТИКОВ**

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ  
И АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ЛЕЧЕНИЮ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

# КОНКОР®

Покоряет сердца!



## 1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Безопасность применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с АГ

## Конкор® Кор – специальная форма для лечения хронической сердечной недостаточности



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

NYCOMED

[www.bisoprolol.ru](http://www.bisoprolol.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.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, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2009; v.5, N 5

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)  
Довгалевский П.Я. (Саратов) Dovgalevsky P.Ya. (Saratov)  
Задюченко 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)  
Шостак Н.А. (Москва) Shostak N.A. (Moscow)  
Якусевич В.В. (Ярославль) Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

### Адрес редакции: *Editorial address:*

101990, Москва, Петроверигский пер., 10 Petroverigsky per. 10. Moscow 101990  
Тел. (495) 925-37-49 Ph. +7 495 625-37-49  
E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru



Столичная Издательская Компания

**Издатель:** ООО "Столичная Издательская Компания"

107076, Москва, Стромьнка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru, prepress@sticom.ru URL: <http://www.rpcardio.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>В НОМЕРЕ</b> .....	4
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<b>Влияние выраженности митральной регургитации на течение хронической сердечной недостаточности и структурно-функциональное состояние сердца</b> В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, М.П. Михайлусова, Б.Н. Мамцев .....	7
<b>Новые возможности оценки тяжести состояния и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью с помощью N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида</b> А.С. Галявич, С.Н. Мерясев, Р.А. Галяви, Р.Ф. Мерясева .....	17
<b>Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста: возможности кардионепротекции и влияние на качество жизни</b> М.Е. Стаценко, Т.Г. Щербакова, С.В. Беленкова, О.Е. Спорова .....	22
<b>Влияние амлодипина и бисопролола на кровоток в брахиоцефальных артериях у пациентов с артериальной гипертонией</b> Е.Д. Голованова, Н.Н. Силаева, Д.Ю. Ковалев .....	29
<b>Сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии</b> С.В. Мальчикова, Е.И. Тарловская .....	35
<b>Эффективность и безопасность вазоактивных бета-адреноблокаторов в условиях острой фармакологической пробы у больных артериальной гипертонией разного возраста</b> О.В. Федоришина, А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, В.А. Протасова, Т.И. Кучерова, Е.Г. Захарова, Д.Д. Басхаева, Т.С. Сухорослова, О.В. Перкова .....	41
<b>Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме</b> А.Л. Аляви, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви .....	46
<b>Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на метаболический профиль и мозговой кровоток у больных метаболическим синдромом</b> Е.М. Идрисова, Т.П. Калашникова, И.Ю. Ефимова .....	53
<b>СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ</b>	
<b>Еще один взгляд на пациента с сахарным диабетом 2-го типа: результаты исследования «ДИАЛОГ»</b> И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева, А.А. Соболев, Е.В. Родыгина .....	59
<b>Влияние бронхолитической терапии на желудочковые нарушения ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких</b> Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко .....	63
<b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>	
<b>Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией</b> Н.В. Егоркина, В.М. Горбунов, Э.С. Абилова .....	67
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ</b>	
<b>Лечение инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST</b> Рабочая группа Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST .....	73
<b>ЮБИЛЕИ</b>	
<b>Академику Е.И. Соколову – 80 лет!</b> .....	90
<b>К юбилею профессора С.А. Шальной</b> .....	92
<b>НОВОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ</b>	
<b>Антиагрегантная терапия расширяет границы.</b> .....	93
<b>Преимущества лечения фиксированной комбинацией для достижения целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертонией (результаты программы КЛИП-АККОРД)</b> Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертонии .....	96
<b>Вниманию авторов</b> .....	98
<b>Подписка на журнал</b> .....	99

# CONTENTS

<b>IN THE ISSUE</b> .....	4
<b>ORIGINAL STUDIES</b>	
<b>Effect of mitral regurgitation on chronic heart failure course and structure-functional heart state</b> V.N. Larina, B.Y. Bart, M.P. Mikhaylusova, B.N. Mamtsev .....	7
<b>New possibilities for evaluation of severity and prognosis in patients with chronic heart failure based on N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level</b> A.S.Galjavich, S.N.Merjasev, R.A.Galjavi, R.F.Merjaseva .....	17
<b>Long-term therapy with indapamide in elderly and senile patients with hypertension: cardiorenoprotective effects and influence on quality of life</b> M.E.Statsenko, T.G.Sherbakova, S.V.Belenkova, O.E.Sporova .....	22
<b>Effects of amlodipine and bisoprolol on carotid and vertebral blood flow in patients with arterial hypertension</b> E.D. Golovanova, N.N. Silaeva, D.Y. Kovalev. ....	29
<b>The comparative cost-efficacy analysis of various antihypertensive therapies</b> S.V. Malchikova, E.I. Tarlovskaya .....	35
<b>Efficacy and safety of vasoactive beta-blockers in acute pharmacological test in hypertensive patients of different ages</b> O.V.Fedorishina, A.A.Dzizinsky, K.V.Protasov, V.A.Protasova, T.I.Kucherova, E.G.Zakharova, D.D.Baskhaeva, T.S.Sukhoroslova, O.V.Perkova. ....	41
<b>Effects of acetylsalicylic acid and clopidogrel on morphofunctional status of erythrocytes in patients with acute coronary syndrome</b> A.L. Alyavi, R.A. Rakhimov, B.A. Alyavi .....	46
<b>Influence of the combined antihypertensive therapy on metabolic profile and cerebral blood flow in patients with metabolic syndrome</b> E.M. Idrisova, T.P. Kalashnikova, I.Yu.Efimova. ....	53
<b>ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY</b>	
<b>Another look at type 2 diabetes patient: "DIALOGUE" study results</b> I.E. Sapozhnikova, E.I. Tarlovskaya, E.N. Anufrieva, A.A. Sobolev, E.V. Rodygina .....	59
<b>Influence of broncholytic therapy on ventricular rhythm disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease</b> Kh.Kh. Shugushev, M.V. Gurizheva, V.M. Vasilenko. ....	63
<b>CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY</b>	
<b>Influence of antihypertensive drugs on arterial stiffness in patients with arterial hypertension</b> N.V. Egorkina, V.M. Gorbunov, E.S. Abirova .....	67
<b>THERAPY GUIDELINES</b>	
<b>Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation</b> The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ....	73
<b>JUBILEES</b>	
<b>Academician E.I. Sokolov – 80 years old</b> .....	90
<b>To Professor S.A. Shalnova jubilee</b> .....	92
<b>PHARMACEUTICAL COMPANY NEWS</b>	
<b>Antiagregant therapy overcomes limits</b> .....	93
<b>Advantages of fix combination therapy for reaching blood pressure target levels in patients with arterial hypertension (results of CLIP-ACCORD program)</b> Information letter of Russian Medical Society of Arterial Hypertension .....	96
<b>To author's attention</b> .....	98
<b>Subscription to the journal</b> .....	99

## Оригинальные исследования

### Effect of mitral regurgitation on chronic heart failure course / Влияние митральной регургитации на течение ХСН (с. 7)

В.Н. Ларина и соавторы изучили особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и структурно-функционального состояния сердца в зависимости от степени выраженности митральной регургитации. Авторы наблюдали 104 больных ХСН (II-IV функционального класса по NYHA) с относительной митральной регургитацией 3-й степени и выше и с митральной регургитацией 1-2-й степени. Показано, что митральная регургитация у пациентов с ХСН может рассматриваться в качестве одного из чувствительных предикторов изменений геометрии и функции левого желудочка и играет важную роль в развитии клинической симптоматики.

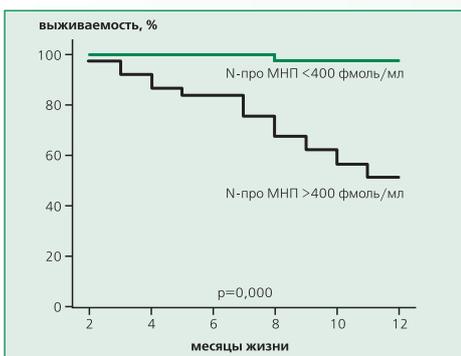


Рисунок 1. Выживаемость больных в зависимости от уровня N-проМНП

### Тяжесть состояния и прогноз при ХСН: роль N-терминального про-МНП (с. 17)

В исследовании А.С. Галявича и соавторов изучена роль N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида в оценке тяжести и прогнозе больных ХСН ишемического генеза у 77 больных. Обнаружено, что уровень N-терминального про-МНП в плазме прямо связан с клиническими показателями (толерантность к физическим нагрузкам, уровень АД, ЧСС), эхокардиографическими размерами сердца и влияет на прогноз больных ХСН. На основании полученных данных авторами разработан клинко-лабораторный индекс тяжести состояния и прогноза больных ХСН на основе уровня N-терминального про-МНП.

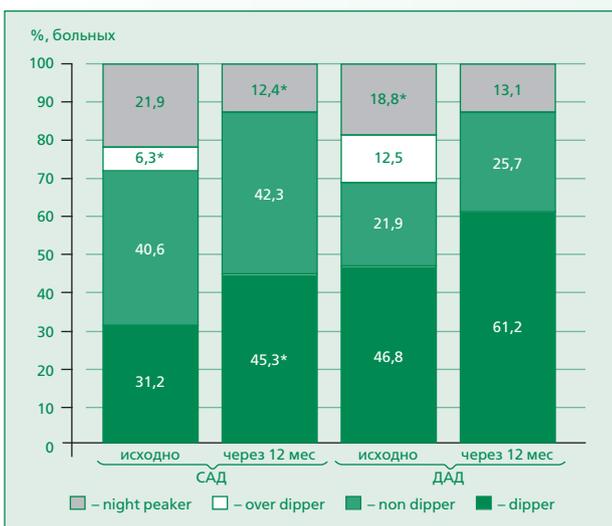


Рисунок 1. Влияние длительной терапии индапамидом на суточный профиль САД и ДАД у больных АГ пожилого и старческого возраста  
\* различия значимы (p<0,05)

### Длительная терапия АГ индапамидом в пожилом и старческом возрасте (с. 22)

М.Е. Стаценко и соавторы оценили нефро- и кардиопротективные эффекты 12-месячной терапии индапамидом (в дозе 2,5 мг, при необходимости добавляли лизиноприл) у 40 больных АГ пожилого и старческого возраста и ее влияние на качество жизни. Целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов. Показано, что 12-месячная терапия индапамидом благоприятно влияет на суточный профиль АД, снижает массу миокарда левого желудочка, улучшает функциональное состояние почек и положительно влияет на качество жизни больных АГ.

### Амлодипин и бисопролол: влияние на брахиоцефальный кровоток при АГ (с. 29)

В работе Е.Д. Головановой и соавторов изучено влияние амлодипина и бисопролола на периферическое сосудистое сопротивление в брахиоцефальных позвоночных артериях у 135 мужчин пожилого и старческого возраста с АГ и ИБС. Показано, что терапия амлодипином привела к снижению индексов периферического сопротивления в брахиоцефальных и позвоночных артериях. Монотерапия бисопрололом не увеличила тонус экстракраниальных сосудов.

### Антигипертензивная терапия: анализ «затраты-эффективность» (с. 35)

С.В. Мальчикова и Е.И. Тарловская провели сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии больных АГ. 140 больных с анамнезом неэффективной антигипертензивной терапии были рандомизированы в 4 группы, получавшие терапию индапамидом ретард/периндоприлом; индапамидом ретард/амлодипином; амлодипином/лизиноприлом и амлодипином/бисопрололом в течение 12 недель. По данным авторов, наиболее целесообразно использование комбинации периндоприл + индапамид ретард у больных АГ с выраженными органными поражениями, в частности нефропатией, а комбинация лизиноприл + амлодипин – у пациентов без значимого поражения органов мишеней.

Таблица 3. Параметры СМАД на фоне приема первой суточной дозы препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста; Me (ИИ)

Среднесуточные показатели	Карведилол		Небиволол	
	Исходно	ОФП	Исходно	ОФП
САД-24, мм рт.ст.	134,4 (112-163)	127,1 (108-175)***	134,6 (108-167)	131,3 (102-175)
ДАД-24, мм рт.ст.	74,5 (56-102)	70,5 (59-97)***	71,9 (61-96)	68,3 (57-94)**
ПАД-24, мм рт.ст.	60,2 (43-88)	58,7 (43-94)***	63 (42-86)	60,9 (41-92)
ЧСС-24, уд/мин	71,9 (55-114)	67,5 (55-89)***	71,9 (55-87)	66,8 (46-81)**
ИВГ САД - 24, %а	0,3±1,2	0,7±1,6**	1,1±3,0	1,5±4,3
ИВГ ДАД - 24, %а	27,5±19,5	38,5±22,4***	30,0±22,4	38,3±27,1*

\*-p<0,05; \*\*-p<0,01; \*\*\*-p<0,001 – значимость различий по сравнению с исходными различиями; а – для наглядности приведены среднеарифметические значения (M±m), так как все медианы равны нулю

### Вазоактивные бета-блокаторы при АГ — острая фармакологическая проба (с. 41)

О.В. Федоришина и соавторы оценили краткосрочную эффективность и безопасность небиволола и карведилола у 119 больных АГ 2-3 ст. в возрасте от 33 до 89 лет в условиях острой фармакологической пробы. Применяли 48-часовое мониторирование АД. Обнаружено, что у больных АГ в возрасте старше 60 лет депрессорное влияние стартовой дозы карведилола на систолическое и пульсовое АД более выражено по сравнению с небивололом. Выявленное увеличение индекса времени гипотонии диастолического АД под влиянием обоих препаратов может ограничивать их использование у лиц с исходно низким диастолическим АД.

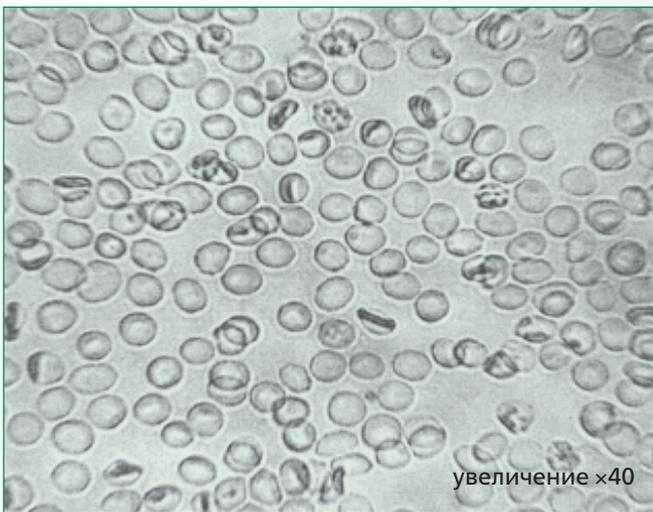


Рисунок 5. Доминирование дискоцитов и снижение числа дискоцитов с гребнем на фоне комбинированной антиагрегантной терапии у больных ОКС. ЭМТК

### Эффекты ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на состояние эритроцитов при ОКС (с. 46)

В работе А.Л. Аляви и соавторов изучены агрегационная активность и морфология эритроцитов у 98 больных острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от его типа, клинического течения, а также их изменение под влиянием терапии ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и комбинированной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел). Высокая эффективность антиагрегантной терапии выявлена в группе, получавшей антиагреганты в комбинации. Достигнуты наибольшее снижение агрегационной активности эритроцитов и уменьшение содержания патологических форм клеток в периферической крови уже к 3-м суткам исследования, с возрастанием эффекта к 7-м суткам.

### Антигипертензивная терапия при метаболическом синдроме (с. 53)

Е.М. Идрисова и соавторы изучили влияние комбинированной антигипертензивной терапии (верапамил SR + индапамид ретард или верапамил SR + эналаприл) на АД, состояние углеводного, липидного обмена и мозговой кровотока у 60 больных метаболическим синдромом. Показано, что комбинация верапамила SR с эналаприлом оказывает более выраженный гипотензивный эффект, улучшает углеводный обмен, мозговой кровоток, однако ухудшает суточный профиль АД. Комбинация верапамила SR с индапамидом ретард не влияет на циркадный ритм АД, повышает уровень гликемии натощак в пределах нормальных значений, способствует незначительному улучшению мозгового кровотока. Обе комбинации препаратов улучшают липидный профиль.

Таблица 2. Частота хронических осложнений у пациентов с СД 2-го типа

Осложнение	Частота, %
<b>Диабетические макроангиопатии</b>	
Стенокардия напряжения	17
Постинфарктный кардиосклероз	3
ОНМК в анамнезе	3,5
<b>Диабетические микроангиопатии</b>	
Диабетическая ретинопатия	27,5
Диабетическая нефропатия	6,5
Диабетическая полинейропатия	44

**Смежные проблемы кардиологии****Результаты исследования «ДИАЛОГ» (с. 59)**

И.Е. Сапожникова и соавторы представляют результаты первого – наблюдательного – этапа программы «ДИАЛОГ» («Эффективность средневысоких доз препарата ДИАБетон в Лечении пациентОв с сахарным диабетом 2-го типа в Городе Кирове»). Авторы оценили факторы, влияющие на компенсацию углеводного обмена при сахарном диабете (СД) 2-го типа в условиях реальной клинической практики. Отмечена низкая частота диагностированных осложнений СД, в первую очередь диабетической нефропатии. У 68% пациентов имела место декомпенсация углеводного обмена вследствие неадекватной частоты самоконтроля гликемии или его отсутствия, недостаточной информированности о заболевании и назначенной терапии, пропусках при приеме препаратов, высокой частоты назначения нерациональных схем сахароснижающей терапии.

**Желудочковые нарушения ритма при ХОБЛ: влияние бронхолитиков (с. 63)**

Х.Х. Шугушев и соавторы оценили влияние бронхолитической терапии на структуру желудочковых нарушений ритма и показатели ЭКГ высокого разрешения у 144 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). На фоне терапии теофиллином пролонгированного действия и комбинацией салметерола/флутиказона отмечено снижение частоты желудочковых аритмий. Лечение теофиллином пролонгированного действия пациентов с тяжелой ХОБЛ сопровождалось увеличением среднего количества желудочковых экстрасистол. На фоне терапии салметеролом/флутиказоном среднее число желудочковых экстрасистол существенно не менялось. Бронхолитическая терапия оказывала положительное влияние на процессы деполяризации желудочков, что проявлялось улучшением показателей ЭКГ высокого разрешения желудочкового комплекса и снижением частоты поздних потенциалов желудочков.

**Актуальные вопросы клинической фармакологии****Антигипертензивная терапия и артериальная ригидность (с. 67)**

В обзоре Н.В. Егоркиной и соавторов представлены результаты исследований влияния различных групп антигипертензивных препаратов на артериальную ригидность у больных АГ. Несомненные преимущества продемонстрированы при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II, а также комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.

**Рекомендации по лечению****Европейские рекомендации по лечению инфаркта миокарда (с. 73)**

Первая часть перевода Рекомендаций Европейского общества кардиологов 2008 года по лечению инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST.

## EFFECT OF MITRAL REGURGITATION ON CHRONIC HEART FAILURE COURSE AND STRUCTURE-FUNCTIONAL HEART STATE

V.N. Larina\*, B.Y. Bart, M.P. Mikhaylusova, B.N. Mamtsev

Russian State Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

### Effect of mitral regurgitation on chronic heart failure course and structure-functional heart state

V.N. Larina\*, B.Y. Bart, M.P. Mikhaylusova, B.N. Mamtsev

Russian State Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

**Aim.** To evaluate chronic heart failure (CHF) course, functional and structural heart changes in patients with functional mitral regurgitation (MR) of various degrees.

**Material and methods.** A total of 104 outpatients (60-85 y. o.) with CHF of functional class II-IV by NYHA and functional MR of I-II degrees and MR of III-IV degrees were included into the study groups.

**Results:** Patients in both groups were comparable in sex, age, CHF duration, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, clinical state by the clinical state scale, quality of life, anxious and depressive status. The majority of patients with MR III had significant left ventricle (LV) systolic dysfunction ( $p=0,029$ ), severe CHF course ( $p=0,034$ ), received furosemide ( $p=0,004$ ) and digoxin ( $p=0,004$ ). They had significant increase in end-diastolic dimension ( $p<0,001$ ), end-systolic dimension ( $p<0,001$ ), left atrium ( $p=0,004$ ), end-diastolic volume ( $p<0,001$ ), end-systolic volume ( $p<0,001$ ), pulmonary artery pressure ( $p<0,001$ ), decrease in LV relative wall thickness ( $p=0,021$ ) and LV ejection fraction ( $p<0,001$ ). Patients of this group were hospitalized because of CHF decompensation and ischemic heart disease exacerbation more often ( $p=0,045$ ).

**Conclusion.** MR can be considered as one of sensitive predictors of LV geometry and function alteration in CHF patients and play an important role in symptoms development.

**Key words:** chronic heart failure, mitral regurgitation.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:7-16**

### Влияние выраженности митральной регургитации на течение хронической сердечной недостаточности и структурно-функциональное состояние сердца

В.Н. Ларина\*, Б.Я. Барт, М.П. Михайлузова, Б.Н. Мамцев

Российский Государственный Медицинский Университет. 117997 Москва, ул.Островитянова, д.1

**Цель.** Выявить особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и структурно-функционального состояния сердца у больных ХСН с различной степенью выраженности митральной регургитации (МР).

**Материал и методы.** Наблюдали 104 больных ХСН II-IV функционального класса по NYHA в возрасте от 60 до 85 лет с относительной МР 3-й степени и выше и с МР 1-2-й степени.

**Результаты.** Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности ХСН, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического артериального давления, клиническому состоянию по ШОКС, качеству жизни и степени выраженности тревожного и депрессивного статуса. Большинство пациентов с МР 3-й степени имели выраженную систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) ( $p=0,029$ ), тяжелое течение ХСН ( $p=0,034$ ), принимали фуросемид ( $p=0,004$ ) и дигоксин ( $p=0,004$ ). У них имелись значимое увеличение конечно-диастолического размера ( $p<0,001$ ), конечно-систолического размера ( $p<0,001$ ), левого предсердия (ЛП) ( $p=0,004$ ), конечно-диастолического объема ( $p<0,001$ ), конечно-систолического объема ( $p<0,001$ ), давления в легочной артерии ( $p<0,001$ ), уменьшение относительной толщины стенки ЛЖ ( $p=0,021$ ) и фракции выброса ЛЖ. ( $p<0,001$ ). Также пациентов этой группы чаще госпитализировали по поводу декомпенсации ХСН и обострения ишемической болезни сердца ( $p=0,045$ ).

**Заключение.** МР у пациентов с ХСН может рассматриваться в качестве одного из чувствительных предикторов изменений геометрии и функции ЛЖ и играет немаловажную роль в развитии клинической симптоматики.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, митральная регургитация.

**РФК 2009;5:7-16**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

Mitral regurgitation (MR) is one of the factors contributory to chronic heart failure (CHF) decompensation and progress, that is why it has great clinical importance. Functional competence of mitral valve depends on coordinated interaction of such structures as atrioventricular ring, valve leaflets, chords, papillary muscles, left atrium and left ventricle (LV). This interaction is known as "valve-ventricular complex". Normal LV geometry, papillary muscles and chords correct functioning ensure adequate leaflets contiguity and prevent regurgitation during ventricle systole. Dysfunction of one or more components can lead to MR development [1]. Main reasons of such dysfunction are: ischemic heart disease (with ischemic MR development), dilated cardiomyopathy (with functional MR development), rheumatic valve lesion, infective endocarditis, myxomatous change (in congenital diseases with dysplasia and damage of mitral valve connective tissue) and some other states.

Different lesions of mitral valve apparatus lead to MR development. MR can be registered with normal leaflets move-

Среди факторов, способствующих декомпенсации и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН), важное клиническое значение имеет сопутствующая митральная регургитация (МР). Функциональная полноценность митрального клапана зависит от координированного взаимодействия атриовентрикулярного кольца, створок клапана, хорд, папиллярных мышц, левого предсердия и левого желудочка (ЛЖ). Это взаимодействие определяют как «клапанно-желудочковый комплекс». Нормальная геометрия ЛЖ, функционирование папиллярных мышц и хорд способствует нормальному соприкосновению створок и предотвращает возникновение обратного тока крови во время систолы желудочков. Дисфункция одного или более компонентов данного комплекса может приводить к развитию МР [1]. Основными причинами являются ишемическая болезнь сердца (с развитием ишемической МР), дилатационная кардиомиопатия (с развитием функциональной МР), ревматическое поражение клапанов, инфекционный эн-

ment as a result of their defective contact, or it can result from atrioventricular ring dilatation, which is connected with LV dysfunction and dilatation. Up to 40% of patients with CHF due to dilated cardiomyopathy have concomitant MR [2]. Contemporary conception considers that MR not only appears as a consequence of LV remodeling but it can worsen already existing changes itself. [3]. As LV enlarges taking a spherical shape, correlation between papillary muscles and mitral leaflets is changed. This results in limitation of leaflets opening, reinforcement of chords tension and subsequent mitral apparatus deformation. MR appearance leads to increase in volume overload which stimulates LV remodeling and heart failure (HF) symptoms progress even more [4,5].

There are some isolated reports in literature devoted to features of disease progress and life quality of ambulant CHF patients with various MR degree [6].

The aim of this work was to detect features of clinical course and heart structure-functional state in patients with CHF of II-IV functional class (FC) by NYHA classification.

## **Material and methods**

A total of 104 patients aged 60 to 85 years (32 women and 72 men) with CHF of II-IV FC (NYHA) were included in the study. The majority had ischemic heart disease (IHD) (n=92, 88,5%) and 12 patients had an arterial hypertension (HT) without clinical or electrocardiographic signs of IHD. Patients were divided into two groups according to functional MR degree detected with the help of Doppler echocardiographic examination. The first group included 41 patients: 27 (65%) men and 14 (35%) women, 60-82 years old (on average 70,3±6,7 years) with MR degree III and above. HT was the reason of CHF in 4 of 41 patients (10%) and IHD (previous myocardial infarction) – in 37 (90%). 27 (13%) of 37 patients with IHD had undergone anterior myocardial infarction with chronic LV aneurism development in 20 (48,8%) patients. 9 (22%) patients had persistent atrial fibrillation, 30 (73%) – concomitant HT, 11 (26,8%) – left bundle branch block, 10 (24,4%) – acute cerebral circulation impairment in anamnesis, 8 (19,5%) patients – diabetes mellitus type 2. In accordance with NYHA classification 4 (9,8%) patients were referred to II FC, 24 (58,5%) – to III FC, 13 (31,7%) – to IV FC.

The second group included 63 patients with MR of I-II degree: 45 (71%) men and 18 (29%) women aged 60-85 (on average 69,7±6,5 years). HT was the reason of CHF in 8 (12,7%) patients, and IHD (previous myocardial infarction) – in 55 (87,3%). 33 (60%) of 55 patients had undergone anterior myocardial infarction, it was complicated by chronic LV aneurism development in 22 (34,9%) patients. Persistent atrial fibrillation was registered in 10 (15,8%) patients. 43 (68,3%) patients had concomitant HT, 21 (33,3%) - left bundle branch block, 12 (19%) - diabetes mellitus type 2, 3 (4,8%) - acute cerebral circulation impairment in anamnesis. In accordance with NYHA classifi-

докардит, миксоматозная дегенерация (при врождённых пороках по типу дисплазии с нарушением структуры соединительной ткани митрального клапана) и ряд других состояний.

Выделяют различные типы структурного изменения аппарата митрального клапана, при которых может возникнуть МР. Она может быть с нормальным движением створок как результат их неполноценного соприкосновения, может быть результатом расширения атриовентрикулярного кольца, что, как правило, происходит вторично вследствие дисфункции и дилатации ЛЖ. До 40% больных с ХСН, причиной которой является дилатационная кардиомиопатия, имеют сопутствующую МР [2]. Согласно современным представлениям, не только процессы ремоделирования ЛЖ способствуют развитию МР, но и сама по себе МР может усугублять уже существующие изменения [3]. По мере того как ЛЖ при сердечной недостаточности расширяется и принимает сферическую форму, изменяется соотношение между папиллярными мышцами и митральными створками, ограничивается открытие створок, усиливается натяжение хорд и происходит деформация митрального аппарата. Развитие МР приводит к возрастанию объёмной нагрузки на перегруженный ЛЖ, которая ещё больше стимулирует процесс ремоделирования и прогрессирование симптомов [4,5].

В литературе имеются единичные сообщения, посвящённые особенностям течения заболевания и качества жизни у больных ХСН с различной степенью выраженности МР, наблюдающихся в поликлинических условиях [6].

Цель настоящей работы – выявление особенностей клинического течения и структурно-функционального состояния сердца у больных ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

## **Материал и методы**

В исследование включено 104 (32 женщины и 72 мужчины) больных ХСН II-IV ФК (NYHA) в возрасте от 60 до 85 лет. Причиной ХСН у большинства больных (n=92, 88,5%) была ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 12 (11,5%) – артериальная гипертензия (АГ) без клинико-электрокардиографических признаков ИБС. В зависимости от степени относительной МР, выявляемой с помощью доплер-эхокардиографического исследования, пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу был включен 41 пациент - 27 (65%) мужчин и 14 (35%) женщин в возрасте от 60 до 82 (в среднем 70,3±6,7 лет) с МР 3-й степени и выше. Причиной ХСН у 4 из 41 (10%) пациента была АГ, у 37 (90%) - ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе). Среди пациентов с ИБС 27 (73%) из 37 пациентов перенесли инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ, который у 20 из них (48,8%) осложнился развитием хронической аневризмы ЛЖ. Фибрилляция предсердий постоянной формы регистрировалась у 9 (22%) пациентов,

cation 20 (32%) patients were referred to II FC, 34 (54%) – to III FC, 9 (14%) – to IV FC.

Degree of disease clinical manifestation was determined with the help of clinical state scale (CSS) in V.Yu. Mareev's modification [7]. Quality of life was estimated using questionnaire «Living with heart failure» elaborated by Minnesota University [8].

All the patients underwent 6-min walking test to determine their exercise tolerance [9]. To evaluate presence and magnitude of anxiety and depression the standard estimating scale "Hospital Anxiety and Depression Scale" consisting of anxiety and depression subscales was used [10]. Summary index of each of the subscales was taken into account for results interpretation.

Plasma levels of electrolytes, creatinine and urea were evaluated in all the patients. Renal glomerular filtration rate (GFR) was calculated using MDRD equation [11,12].

Structural and functional heart parameters were examined at the Hewlett-Packard apparatus, 77030R model (USA) with the help of 2,5 MHz transducer in one-dimensional (M-regime), two-dimensional (B-regime) and Doppler-regimes (pulse- and continuous-wave) at standard positions in accordance with generally accepted H. Feigenbaum's procedure (1986). Ejection fraction (EF) was determined using Simpson's method from 2- and 4-chambers apical position [13]. Heart failure with LV systolic dysfunction was diagnosed in patients with LV EF  $\leq 45\%$  and HF with preserved LV systolic function in patients with EF  $> 45\%$  in combination with LV filling impairment. End-diastolic volume (EDV, ml) and end-systolic volume (ESV, ml) of LV were calculated using modified Simpson's model [13]. Volumes were indexed to body surface area (iEDV and iESV, respectively). To estimate LV remodeling process relative wall thickness (RWT) was determined. It was calculated as a ratio of summary posterior wall and interventricular septum thickness (in diastole) to LV end-diastolic dimension (EDD). Sphericity index (SI) was computed as a ratio of EDD to LV longitudinal dimension (L) in diastole. Anterior-posterior dimension of left atrium (LA) was measured as well. Pulmonary artery systolic pressure (SPPA) was determined as a sum of tricuspid regurgitation maximal gradient estimated in continuous-wave regime and systolic pressure in right atrium (RA) which depended on central venous pressure and extent of inferior vena cava collapse. Mean pressure in pulmonary artery (MPPA) was calculated with the help of Mahan formula (1983):  $MPPA = 0,45 \times AT + 79$ , where AT is pulmonary flow accelerating time. MR was estimated using color Doppler. Measurements were carried out using four-chamber apical position. MR was considered mild (I degree) when MR area to LA area ratio was below 20%, moderate (II degree) - when area ratio was 20-40%, significant (III degree) - at area ratio 40-80% and severe (IV degree) - at area ratio more than 80%.

Patients received standard medical therapy in accordance

сопутствующая АГ - у 30 (73%), полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) - у 11 (26,8%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе - у 10 (24,4%), сахарный диабет 2-го типа - у 8 (19,5%) больных. В соответствии с классификацией NYHA 4 (9,8%) пациента были отнесены ко II, 24 (58,5%) - к III и 13 (31,7%) – к IV ФК.

Во вторую группу были включены 63 пациента, из которых 45 (71%) были мужчины и 18 (29%) - женщины в возрасте от 60 до 85 (в среднем  $69,7 \pm 6,5$  лет) с МР 1-2-й степени. Причиной ХСН у 8 (12,7%) больных была АГ, у 55 (87,3%) - ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе). Инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ перенесли 33 (60%) из 55 пациентов, у 22 (34,9%) пациентов он осложнился развитием хронической аневризмы ЛЖ. Фибрилляция предсердий постоянной формы регистрировалась у 10 (15,8%) пациентов. Сопутствующая АГ имела у 43 (68,3%) пациентов, полная блокада ЛНПГ - у 21 (33,3%), сахарный диабет 2-го типа - у 12 (19%), острое нарушение мозгового кровообращения - у 3 (4,8%) пациентов. В соответствии с классификацией NYHA 20 (32%) больных были отнесены ко II, 34 (54%) - к III и 9 (14%) - к IV ФК.

Выраженность клинических проявлений заболевания определяли с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [7]. Оценку качества жизни (КЖ) пациентов проводили при помощи опросника «Жизнь больных с хронической сердечной недостаточностью» Миннесотского университета [8].

У всех пациентов определяли толерантность к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбой [9]. Для оценки наличия и выраженности уровня тревоги и депрессии использовалась стандартная оценочная «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS), состоящая из подшкал тревоги и депрессии [10]. При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой из подшкал.

Всем пациентам проводилось определение в сыворотке крови электролитов, креатинина, мочевины. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) почек рассчитывали по формуле MDRD [11,12].

Структурно-функциональное состояние сердца определялось на аппарате Hewlett-Packard (США), модель 77030R, с помощью датчика 2,5 Мгц в одномерном (М-режиме), двумерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом), в стандартных позициях по общепринятой методике Н. Feigenbaum (1986). У пациентов определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ методом Симпсона из верхушечной позиции на 4 и 2 камеры [13]. Сердечная недостаточность с систолической дисфункцией ЛЖ определялась при значении ФВЛЖ  $\leq 45\%$ , с сохранённой систолической функцией ЛЖ - при значении ФВЛЖ  $> 45\%$  в сочетании с нарушением наполнения ЛЖ. Конечно-диастолический объём ЛЖ (КДО, мл) и конечно-систолический

with National Guidelines of CHF diagnostics and treatment (2007, second review). This therapy included ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers,  $\gamma$ -blockers, diuretics, aldosterone antagonists, digoxin.

Statistical analysis was conducted by variational statistics methods using Student's t-test and nonparametric methods. SPSS 13.0 and Statistica 6.0 programs were applied. Data are presented as a mean and its standard deviation ( $M \pm SD$ ) or as a median (Me) and 25, 75 percentiles for quantitative and ordinal variables. For categorical variables results are presented as proportion of all cases. Distinction was considered as significant at  $p < 0,05$ .

## Results

Initial characteristics of CHF patients are presented in Table 1. Patients in both groups were comparable in sex, age, heart failure duration, body mass index, level of systolic and diastolic blood pressure. Patients in the first group had more frequent heart rate ( $p=0,023$ ), the majority of them had significant LV systolic dysfunction ( $p=0,029$ ) and severe heart failure course ( $p=0,034$ ). They received digoxin ( $p=0,004$ ) and furosemide ( $p=0,004$ ) more frequently than patients in the second group. Average dose of furosemide was higher in the first group ( $50 \pm 37,4$  mg per day) compared

**Table 1. Baseline clinical data and treatment of CHF patients according to MR degree**

Index	Group 1 n=41	Group 2 n=63
Sex (men/women) <sup>c</sup>	27 (65%)/14(35%)	45 (71%)/18 (29%)
Age, years <sup>a</sup>	70,3 $\pm$ 6.7	69,7 $\pm$ 6.5
Smoking <sup>c</sup>	12 (29,2%)	19 (30)
FC (NYHA) <sup>c</sup>		
II	4 (9,8%)	20 (32%)**
III	24 (58,5%)	34 (54%)
IV	13 (31,7%)	9 (14%)*
CHF duration, years <sup>a</sup>	2,16 $\pm$ 1,44	2 $\pm$ 1.36
Apical systolic murmur <sup>c</sup>	25 (61%)	23 (37%)*
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	25 (23-27,7)	26 (23,9-29)
Systolic blood pressure, mm Hg <sup>b</sup>	120 (110-130)	130 (118-140)
Diastolic blood pressure, mm Hg <sup>b</sup>	80 (70-90)	80 (70-88)
Heart rate per min <sup>b</sup>	80 (73-88)	72 (65-84)*
LV EF $\leq$ 45% <sup>c</sup>	32 (78%)	36 (57%)*
LV EF $>$ 45% <sup>c</sup>	9 (22%)	29 (46%)*
LV EF $\leq$ 35% <sup>c</sup>	25 (60,9%)	19 (30%)
Anxiety <sup>b</sup>	7 (5-10)	7,5 (4-9)
Depression <sup>b</sup>	9 (6-10)	7 (4-9)
Treatment		
Furosemide <sup>c</sup>	34 (82,9%)	37 (58,7%)**
Without diuretics <sup>c</sup>	1 (2,4%)	9 (14,3%)*
Digoxin <sup>c</sup>	11 (26,8%)	4 (6,3%)**

Data are shown as: <sup>a</sup> -  $M \pm SD$ , <sup>b</sup> - the median of 25 and 75 percentiles, <sup>c</sup> - absolute number of patients (%). \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  as compared to the opposite group

объём ЛЖ (КСО, мл) рассчитывали по модифицированной модели Симпсона [13]. Использовали расчётные, индексированные к площади поверхности тела показатели КДО и КСО (ИКДО и ИКСО, соответственно). Для оценки процессов ремоделирования ЛЖ рассчитывали относительную толщину его стенок (ОТС) в диастолу в виде отношения суммы толщины задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (в диастолу) к конечно-диастолическому размеру (КДР) ЛЖ. Оценивали индекс сферичности (Исф) как отношение КДР к продольному размеру ЛЖ в диастолу (L), а также линейный параметр передне-заднего размера левого предсердия (ЛП). Систолическое давление в лёгочной артерии (Рсис ЛА) рассчитывали по максимальному градиенту трикуспидальной регургитации в постоянно-волновом доплеровском режиме, прибавляя систолическое давление в правом предсердии (ПП), которое зависело от центрального венозного давления и состояния коллабироваия нижней полой вены. Среднее давление в лёгочной артерии (РсрЛА) рассчитывали по формуле Mahan (1983): РсрЛА=0,45хАТ+79, где АТ - время ускорения лёгочного потока. МР оценивалась с помощью цветового доплера ЭхоКГ. Измерения проводились в позициях на 4 камеры сердца из верхушечного доступа и длинной оси ЛЖ из парастернального доступа. При соотношении площадей МР (SMP) и ЛП (СЛП)  $< 20\%$  МР расценивалась как незначительная (I степень), при SMP/СЛП  $< 20-40\%$  - как умеренная (II степень), при SMP/СЛП  $> 40-80\%$  (III степень) - как значительная, при SMP/СЛП  $> 80\%$  (IV степень) - тяжёлая.

Пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2007, второй пересмотр). Она включала ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, дигоксин.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и непараметрических методов. Применяли компьютерные программы SPSS 13.0 и Statistica 6.0. Результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или как медиана (Me) и 25-й и 75-й перцентили для количественных величин, медиана и 25-й и 75-й перцентили для порядковых данных, процент от общего числа больных для категориальных переменных. Различие считали значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В табл. 1 представлены исходные характеристики больных ХСН в каждой из групп. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности сердечной недостаточности, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического артериального

**Таблица 1. Исходные клинические данные и лечение больных ХСН в зависимости от степени митральной регургитации**

Показатель	1 группа n=41	2 группа n=63
Пол (муж/жен) <sup>с</sup>	27 (65%)/14(35%)	45 (71%)/18 (29%)
Возраст, годы <sup>а</sup>	70,3±6,7	69,7±6,5
Курение <sup>с</sup>	12 (29,2%)	19 (30)
ФК (NYHA) <sup>с</sup>		
II	4 (9,8%)	20 (32%)**
III	24 (58,5%)	34 (54%)
IV	13 (31,7%)	9 (14%)*
Продолжительность ХСН, годы <sup>а</sup>	2,16±1,44	2±1,36
Систолический шум на верхушке ЛЖ <sup>с</sup>	25 (61%)	23 (37%)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <sup>б</sup>	25 (23-27,7)	26 (23,9-29)
САД, мм рт. ст. <sup>б</sup>	120 (110-130)	130 (118-140)
ДАД, мм рт. ст. <sup>б</sup>	80 (70-90)	80 (70-88)
ЧСС, уд./мин <sup>б</sup>	80 (73-88)	72 (65-84)*
ФВЛЖ≤45% <sup>с</sup>	32 (78%)	36 (57%)*
ФВЛЖ>45% <sup>с</sup>	9 (22%)	29 (46%)*
ФВЛЖ≤35% <sup>с</sup>	25 (60,9%)	19 (30%)
Тревожность <sup>б</sup>	7 (5-10)	7,5 (4-9)
Депрессия <sup>б</sup>	9 (6-10)	7 (4-9)
Лечение		
Фуросемид <sup>с</sup>	34 (82,9%)	37 (58,7%)**
Без диуретиков <sup>с</sup>	1 (2,4%)	9 (14,3%)*
Дигоксин <sup>с</sup>	11 (26,8%)	4 (6,3%)**

Данные указаны: а - в виде М±SD, б - в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей, с - в виде абсолютного числа больных (%).  
\* - p<0,05; \*\* - p<0,01 по сравнению с противоположной группой

to the second group (25,3±15,4 mg per day, p=0,02).

Distribution of patients in both groups depending on FC and LV EF is shown in Table 2.

**Table 2. Distribution of CHF patients depending on functional class and LV ejection fraction**

FC (NYHA)	Group 1 n=41	Group 2 n=63
LV EF>45%		
II	4 (9,8%)	15 (23,8%)
III	5 (12,2%)	12 (19%)
IV	0	0
LV EF≤45%		
II	0	5 (7,9%)
III	20 (48,8%)	22 (34,9%)
IV	12 (29,3%)	9 (14,3%)

Data are shown as the absolute number of patients (%)

Patients in both groups had comparable CHF severity. In the first group patients with depressed LV EF more often had III and IV NYHA class whereas patients in the second group with preserved LV EF – II NYHA class, but these distinctions were not significant.

давления. В то же время, у пациентов 1 группы была более высокая частота сердечных сокращений (p=0,023), большинство из них имело выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ (p=0,029), тяжёлое течение сердечной недостаточности (p=0,034). Они чаще пациентов 2 группы принимали дигоксин (p=0,004) и фуросемид (p=0,004). Необходимо отметить, что средняя доза последнего была выше у пациентов 1 группы (50±37,4 мг в сутки), по сравнению с пациентами 2 группы (25,3±15,4 мг в сутки, p=0,02).

Распределение больных двух групп по функциональным классам в зависимости от фракции выброса ЛЖ представлено в табл. 2.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести течения ХСН при наличии у них как сохранённой, так и сниженной ФВЛЖ. Пациенты 1 группы со сниженной ФВЛЖ чаще соответствовали IV и III ФК по NYHA, а пациенты 2 группы с сохранённой ФВЛЖ - II ФК, хотя эти отличия не были значимыми.

**Таблица 2. Распределение больных ХСН по функциональным классам в зависимости от фракции выброса ЛЖ**

ФК (NYHA)	1 группа n=41	2 группа n=63
ФВЛЖ>45%		
II	4 (9,8%)	15 (23,8%)
III	5 (12,2%)	12 (19%)
IV	0	0
ФВЛЖ≤45%		
II	0	5 (7,9%)
III	20 (48,8%)	22 (34,9%)
IV	12 (29,3%)	9 (14,3%)

Данные указаны в виде абсолютного числа больных (%)

Выраженность симптомов ХСН (в баллах по ШОКС) была сопоставима в обеих группах (8 (5-9) и 6 (4-8) баллов, соответственно, p=0,168), однако пациенты 1 группы чаще жаловались на «перебои» в работе сердца (p=0,046) и при осмотре у них чаще выявлялись набухшие шейные вены (p=0,025). При аускультации сердца у 25 (61%) из 41 пациента 1 группы и у 23 (37%) из 63 пациентов 2 группы (p=0,015) выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

Нами не было отмечено значимых отличий в качестве жизни между пациентами 1 и 2 групп (34 (23,5-55,5) и 35,5 (24-56) баллов, соответственно, p=0,855). Уровень проходимой дистанции за 6 минут у пациентов 1 группы (247 (189-329) метров) был меньше по сравнению с таковой у пациентов 2 группы (300 (210-369) метров). Однако эти различия не были значимыми (p=0,430).

При определении степени выраженности тревожного и депрессивного статуса значимого различия между пациентами обеих групп выявлено не было.

Лабораторные данные пациентов были практически одинаковы в каждой группе, что представлено в табл. 3.

CHF symptoms severity (CSS points) was comparable in both groups (8 [5-9] and 6 [4-8] points respectively,  $p=0,168$ ). However patients in the first group complained of heartbeating irregularity ( $p=0,046$ ) and had engorged neck veins more often ( $p=0,025$ ). Apical systolic murmur was auscultated in 25 (61%) of 41 patients in the first group and in 23 (37%) of 63 patients in the second group ( $p=0,015$ ).

We did not observed any significant distinctions in quality of life between patients of both groups (34 [23,5-55,5] and 35,5 [24-56] points, respectively,  $p=0,855$ ). Patients in the first group had lower walking distance (6-min walking test) compared to patients in the second group (247 [189-329] and 300 [210-369] meters, respectively). However these distinctions were not significant ( $p=0,430$ ).

Significant differences in state of anxiety and depression between patients of both groups were not revealed as well.

Laboratory data were similar in both groups, they are shown in Table 3.

**Table 3. Laboratory data of CHF patients**

Laboratory data	Group 1 n=41	Group 2 n=63
Potassium, mmol/l	4,65 (4,3-5,0)	4,8 (4,4-5,0)
Sodium, mmol/l	142 (138,7-143)	142,7 (140-144)
Urea, mmol/l	8,2 (7-9,6)	7,6 (6,3-8,9)
Creatinin, mmol/l	109 (94-121)	108,8 (100-125,8)
GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	55,5 (47-64)	54 (47-64)
Iron, m mol/l	14,7 (10-16)	13,9 (11,9-19,9)
Hemoglobin, g/dl	13,45 (12,6-14,4)	13,75 (13-14,8)
Data are shown as the median of 25 and 75 percentiles		

**Таблица 3. Лабораторные данные больных ХСН**

Лабораторные данные	1 группа (n=41)	2 группа (n=63)
Калий, ммоль/л	4,65 (4,3-5,0)	4,8 (4,4-5,0)
Натрий, ммоль/л	142 (138,7 - 143)	142,7 (140-144)
Мочевина, ммоль/л	8,2 (7-9,6)	7,6 (6,3-8,9)
Креатинин, ммоль/л	109 (94 - 121)	108,8 (100-125,8)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	55,5 (47-64)	54 (47-64)
Железо, мкмоль/л	14,7 (10-16)	13,9 (11,9-19,9)
Гемоглобин, г/дл	13,45 (12,6-14,4)	13,75 (13-14,8)
Данные в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей		

Patients in the first group had significantly lower EF than patients in the second group according to ultrasound examination results ( $p<0,001$ ). They had LV systolic dysfunction ( $EF \leq 45\%$ ) and severe dysfunction ( $EF \leq 35\%$ ,  $p=0,052$ ) more often. Dimensions and volumes of LV and LA, mean and systolic pressure in pulmonary artery, LV end-diastolic pressure were also higher in patients of the first group compared to patients of the second one.

We estimated previous hospitalization frequency (including

По результатам эхокардиографического исследования (табл. 4), ФВ у пациентов 1 группы была существенно ниже таковой во 2 группе ( $p<0,001$ ). Кроме того, среди них чаще встречались пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ ( $ФВ \leq 45\%$ ) и с тяжёлой систолической дисфункцией ЛЖ ( $ФВ \leq 35\%$ ,  $p=0,052$ ). Размеры и объёмы ЛЖ и левого предсердия, систолическое и среднее давление в лёгочной артерии, конечно-диастолическое давление в ЛЖ у них также оказались больше по сравнению с пациентами 2 группы.

Мы оценили частоту госпитализаций больных, в том числе и повторных, с момента постановки им диагноза «хроническая сердечная недостаточность» до поступления под наше наблюдение. Оказалось, что пациенты 1 группы чаще госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН и обострения ишемической болезни сердца ( $p=0,045$ ) по сравнению с пациентами 2 группы. Что касается повторных госпитализаций, их частота была сопоставима среди пациентов обеих групп ( $p=0,172$ ).

## Обсуждение

Проведённое нами исследование показало, что у 37 (40,2%) из 92 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, выявлялась относительная МР 3-й степени и выше. Об этом же сообщается в работах других исследователей [2, 14]. Согласно Т. Коеллинг с соавт. [15], тяжёлая степень МР наблюдается у 18,9% больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ ( $ФВЛЖ \leq 35\%$ ), в то время как по нашим данным тяжёлая МР выявлялась у большего числа пациентов (34%) с систолической дисфункцией ЛЖ ( $ФВ \leq 35\%$ ). Высокий процент встречаемости тяжёлой МР, возможно, объясняется не только большим количеством пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, но и часто сопутствующей артериальной гипертензией, являющейся одним из факторов ремоделирования сердца. Растяжимость миокарда прямо и опосредованно влияет на структуру и функцию перегруженного объёмом или давлением сердца. Повышенное напряжение стенки и последующее нарастание растяжимости кардиомиоцитов способствует удлинению саркомеров, которые являются ключевыми патофизиологическими факторами развития гипертрофии миокарда, что в свою очередь способствует дилатации ЛЖ. Согласно экспериментальным данным, тяжёлая МР приводит не только к значимому снижению сократимости, сократительного резерва, но и к изменению гомеостаза в кардиомиоцитах [16]. Изменение напряжения стенки миокарда имеет большое воздействие на экспрессию местных нейроэндокринных систем. Механическое растяжение миокарда приводит к высвобождению ангиотензина II из изолированных неонатальных и зрелых миоцитов и увеличивает экспрессию других компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) по механизму обратной связи. Растяжимость миокарда увеличивает активацию рецепторов к ангио-

Table 4. Structure-functional heart parameters in patients with CHF

Index	Group 1 n=41	Group 2 n=63	p
LV EF (%)	34 (29-40)	44 (35-55)***	<0,001
EDD (cm)	6,3 (5,8-6,8)	5,88 (4,9-6,4)***	<0,001
ESD (cm)	4,7 (4,4-5,5)	4,35 (3,7-4,8)***	<0,001
LA (cm)	4,55 (4,2-4,8)	4,3 (4,1-4,4)**	0,004
LAV (ml)	83 (69-127)	59 (49,8-67,5)***	<0,001
iLAV (ml/m <sup>2</sup> )	45 (38,9-63,4)	31,9 (27,9-37,2)***	<0,001
EDV (ml)	180 (152-221)	156,5 (112-200)	0,058
ESV (ml)	114 (89-148,5)	87,5 (50-126)*	0,014
iEDV (ml/m <sup>2</sup> )	102 (85-116)	87,5 (58,8-108,7)*	0,029
iESV (ml/m <sup>2</sup> )	65 (45,4-77,9)	47 (26,7-68,5)*	0,014
IVS (cm)	1,1 (1,02-1,15)	1,13 (1-1,2)	0,240
LVPW (cm)	1,1 (1-1,13)	1,05 (1-1,1)	0,469
MPPA (mm Hg)	27,8 (25-35)	24 (20,5-27,5)***	<0,001
SPPA (mm Hg)	40,9 (34-54)	31 (27,8-35,5)***	<0,001
RWT	0,34 (0,32-0,38)	0,38 (0,3-0,45)*	0,021
SI	0,72 (0,68-0,78)	0,7 (0,65-0,75)	0,053
L (cm)	8,5 (7,9-9,0)	8,3 (7,7-8,96)	0,178
EDP (mm Hg)	14 (13-15)	13,2 (13-14)*	0,015

Data are shown as the median of 25 and 75 percentiles.

\*- p<0.05; \*\*- p<0.01; \*\*\*- p<0.001 as compared to the opposite group

EF - ejection fraction; EDD - end-diastolic dimension; ESD - end-systolic dimension; LA - left atrium; LAV - left atrium volume; iLAV - LAV indexed to body surface area; EDV - end-diastolic volume; ESV - end-systolic volume; iEDV - EDV indexed to body surface area; iESV - ESV indexed to body surface area; IVS - interventricular septum; LVPW - LV posterior wall; MPPA - mean pressure in pulmonary artery; SPPA - systolic pressure in pulmonary artery; RWT - relative wall thickness; SI - sphericity index; L - LV longitudinal dimension; EDP - end-diastolic pressure.

repeated hospitalizations) from the moment when CHF was diagnosed first time. It was revealed that patients in the first group were hospitalized more often than patients in the second one, which was due to CHF decompensation and ischemic heart disease exacerbation. As for repeated hospitalizations, their frequency was comparable in both groups (p=0,172).

## Discussion

Our study revealed that 37 (40,2%) of 92 patients with previous myocardial infarction had functional MR III-IV degree. It is in line with other researchers' results [2, 14]. According to data received by T. Koelling with co-authors [15] 18,9% of CHF patients with LV systolic dysfunction (LV EF<35%) have severe MR. At the same time we demonstrated higher prevalence of severe MR (34%) in patients with LV systolic dysfunction (LV EF<35%). Such high proportion of severe MR can be explained not only by large quantity of patients with LV systolic dysfunction but also by frequent concomitant hypertension, which is one of the heart remodeling factors. Myocardium distensibility directly or indirectly affects structure and function of heart overlaid by volume or pressure. Wall increased exertion and following growth of cardiomyocytes stretchability lead to lengthening of sarcomeres,

Таблица 4. Структурно-функциональные показатели сердца у больных ХСН

Показатель	1 группа n=41	2 группа n=63	p
ФВЛЖ (%)	34 (29-40)	44 (35-55)***	<0,001
КДР (см)	6,3 (5,8-6,8)	5,88 (4,9-6,4)***	<0,001
КСР (см)	4,7 (4,4-5,5)	4,35 (3,7-4,8)***	<0,001
ЛП (см)	4,55 (4,2-4,8)	4,3 (4,1-4,4)**	0,004
ВЛП (мл)	83 (69-127)	59 (49,8-67,5)***	<0,001
ИОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	45 (38,9-63,4)	31,9 (27,9-37,2)***	<0,001
КДО (мл)	180 (152-221)	156,5 (112-200)	0,058
КСО (мл)	114 (89-148,5)	87,5 (50-126)*	0,014
ИКДО (мл/м <sup>2</sup> )	102 (85-116)	87,5 (58,8-108,7)*	0,029
ИКСО (мл/м <sup>2</sup> )	65 (45,4-77,9)	47 (26,7-68,5)*	0,014
МЖП (см)	1,1 (1,02-1,15)	1,13 (1-1,2)	0,240
ЗСЛЖ (см)	1,1 (1-1,13)	1,05 (1-1,1)	0,469
Рср ЛА (мм рт.ст)	27,8 (25-35)	24 (20,5-27,5)***	<0,001
Рс ЛА (мм рт.ст)	40,9 (34-54)	31 (27,8-35,5)***	<0,001
ОТС	0,34 (0,32-0,38)	0,38 (0,3-0,45)*	0,021
Исф	0,72 (0,68-0,78)	0,7 (0,65-0,75)	0,053
L (см)	8,5 (7,9-9,0)	8,3 (7,7-8,96)	0,178
КДД (мм рт.ст)	14 (13-15)	13,2 (13-14)*	0,015

Данные в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей. \*- p<0,05; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,001 по сравнению с противоположной группой

ФВЛЖ – фракция выброса ЛЖ; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ЛП – левое предсердие; ВЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ИКСО – индекс конечно-систолического объема; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; Рср ЛА – среднее давление в легочной артерии; Рс ЛА – систолическое давление в легочной артерии; ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ; Исф – индекс сферичности; L – продольный размер ЛЖ в диастолу; КДД – конечно-диастолическое давление.

тензину I, усиливая высвобождение ангиотензина II, что способствует не только росту, но и апоптозу миокарда, внутреннему истончению и прогрессивной дилатации ЛЖ [17-19]. Анализ биохимического спектра створок показал, что при МР в них содержится большее количество дезоксирибонуклеиновой кислоты, гликозаминогликанов, коллагена и меньшее количество воды [20]. Помимо этого, жёсткость радиально ориентированных волокон передней створки митрального клапана при сердечной недостаточности на 50% выше, а гибкость на 35% ниже, чем у здоровых лиц [21].

До настоящего времени вопрос о взаимосвязи между локализацией перенесенного инфаркта миокарда и частотой возникновения МР остаётся дискуссионным. По данным разных авторов [22-24], МР развивается у 15% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда передней стенки ЛЖ и у 40% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда задней стенки. В нашей работе в 1 группе МР 3-й степени и выше встречалась у 73% пациентов, перенесших инфаркт миокарда передней

which are crucial physiopathologic factor of myocardium hypertrophy development. The latter promotes LV enlargement. According to experimental data severe MR leads not only to contractility and retractive reserve significant reduction but also to cardiomyocytes homeostasis changes [16].

Alteration of myocardium wall exertion significantly influences local neuro-endocrine systems expression. Mechanical stretching of myocardium leads to release of angiotensin II from isolated and mature myocytes and increases other renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) components expression by feedback principle. Myocardial stretching increases angiotensin I receptors activation which intensifies angiotensin II release. This contributes not only to growth but also to apoptosis of cardiomyocytes and consequently to wall thinning and progressive LV dilatation [17-19]. Biochemical test of mitral valves showed higher quantity of deoxyribonucleic acid, glycosaminoglycans, collagen and lower amount of water in cases when MR was present [20]. Moreover rigidity of radially directed fibers of mitral anterior leaflet is 50% higher and its flexibility is 35% lower in patients with heart failure compared to healthy people [21].

Correlation between previous myocardial infarction location and frequency of MR development remains disputable. According to different authors' data [22-24] 15% of patients with previous anterior myocardial infarction and 40% of patients with inferior myocardial infarction develop MR. In our research III-IV degree MR was noted in 73% of patients with previous anterior myocardial infarction and in 27% of those with inferior myocardial infarction. We did not mark any significant difference in frequency of anterior location of previous myocardial infarction in two groups ( $n=27$ , 73% and  $n=33$ , 60%, respectively,  $p=0,2$ ). Groups also did not differ in frequency of inferior location of myocardial infarction ( $n=10$ , 24,4% and  $n=22$ , 34,9%, respectively,  $p=0,255$ ).

Some research data demonstrate that patients with mild and moderate MR did not have any clinical symptoms for long time. It is connected with adaptation of LV to volume overload, so it can keep normal heart function [25]. We agree with D. Messika-Zeitoun and co-authors who explained significant symptoms absence by fall of pressure in dilated left atrium due to increase in its compliance in patients with MR [26]. It takes time for symptoms reflecting decline in heart work such as weakness, fatigue, palpitation, breathlessness to develop [1]. Results of the study show that heart failure course was more severe in patients of the first group. Patients of the second group predominantly had heart failure of FC II. We did not mark any difference between the groups in SCS points. It can be probably explained by short and nearly similar heart failure course in patients of these groups. However, patients in the first group complained of irregular heartbeating more often, and engorged neck veins were revealed during physical examination more frequently. Apical systolic murmur was auscultated in only 61% of these patients. It is connected with depressed LV function which leads to fall of atrioventricular

стенки ЛЖ, и у 27% пациентов, перенесших инфаркт миокарда задней стенки. Мы не отметили значимой разницы по частоте встречаемости инфаркта миокарда передней локализации среди пациентов в сравниваемых группах ( $n=27$ , 73% и  $n=33$ , 60%, соответственно,  $p=0,200$ ). Также пациенты обеих групп не различались по частоте встречаемости инфаркта миокарда задней локализации ( $n=10$ , 24,4% и  $n=22$ , 34,9%, соответственно,  $p=0,255$ ).

Данные ряда исследователей свидетельствуют о том, что пациенты с лёгкой и умеренной МР на протяжении длительного времени не имеют клинических проявлений, поскольку ЛЖ адаптируется к перегрузке объёмом и способен поддерживать нормальную функцию сердца [25]. Нельзя не согласиться с мнением D. Messika-Zeitoun с соавторами, объяснявших отсутствие выраженных клинических симптомов у пациентов с МР уменьшением давления в дилатированном левом предсердии при увеличении его податливости [26]. Только по прошествии определённого времени у пациентов развиваются такие симптомы, как слабость, усталость, сердцебиение, одышка при нагрузке, отражающие снижение работы сердца [1]. Результаты нашего исследования показали, что тяжесть течения сердечной недостаточности была более выражена у пациентов 1 группы. У пациентов 2 группы она чаще соответствовала II ФК. Оценивая выраженность симптомов ХСН в баллах по ШОКС, мы не отметили разницы между сравниваемыми группами. Отсутствие различий, возможно, объясняется непродолжительным и практически одинаковым течением сердечной недостаточности у пациентов этих групп. Однако пациенты 1 группы чаще жаловались на «перебои» в работе сердца и при физикальном осмотре у них чаще выявлялись набухшие шейные вены. У них же при аускультации сердца систолический шум на верхушке выслушивался только в 61% случаев. Последнее объясняется последствиями сниженной функции ЛЖ, приводящей к уменьшению атриовентрикулярного градиента, потоку регургитации и, следовательно, уменьшению интенсивности шума [14,27]. Необходимо принимать во внимание, что выслушиваемый на верхушке систолический шум обладает небольшой диагностической ценностью в плане наличия МР. Это делает необходимым использование инструментальных методов исследования (доплер ЭхоКГ) в выявлении МР и определении степени её выраженности [24]. Показано, что ХСН оказывает негативное воздействие на качество жизни пациентов, особенно в пожилом возрасте. Качество жизни представляет собой интегральный показатель, отражающий наиболее важные функции человека и их изменение при развитии болезни. Необходимо отметить, что с помощью понятия КЖ мы оценивали не тяжесть течения заболевания, а то, как пациент переносит своё заболевание. У всех наших пациентов мы оценивали качество жизни в баллах. Полученные нами результаты показали, что у пациентов с выраженной МР и без таковой качество жизни было сопо-

gradient and consequently to decrease in regurgitation flow and murmur intensity [14,27]. Apical systolic murmur does not have any significant diagnostic value for MR. That is why instrumental methods (Doppler echocardiography) are necessary to estimate MR presence and extent [24].

CHF has negative impact on quality of life especially in elderly patients. Quality of life is an integral index which reflects the most important human functions and their modifications during disease development. Using the "quality of life" concept we evaluated how a patient withstands the disease but not the severity of disease course. We estimated quality of life in points in all patients. Our results demonstrate that quality of life was comparable in patients with and without severe MR. Absence of distinctions can be probably explained by the fact that when disease is long-lasting some patients get used to it and stop paying attention to it. We also did not register any difference in physical exercise tolerance on walking test results. It is possibly explained by prevalence of CHF patients with FC III in both groups. Concomitant diseases, geriatric syndromes aggravating HF course [28] and the same depressive status estimated using "Hospital Anxiety and Depression Scale" explain absence of distinctions in symptoms extent (CSS points) and exercise tolerance. As shown above presence of CHF symptoms is connected not only with physiological and hemodynamic processes but also with depressive state which is not rare in CHF patients [29,30]. Psychological features of a patient are of great importance as predictors of heart failure symptoms development, in particular fatigue and dyspnoea [31]. No difference in the systolic and diastolic pressure level was noted between patients in both groups when estimating hemodynamic parameter but patients in the first group had more frequent heart rate. Left atrium dilates and begins to function as a cavity with low resistance (because there is small muscular mass at this stage) due to shoves of regurgitating waves. This leads to passive pulmonary hypertension development (Kitaev's reflex). Persisting volume overload results in increase in LV filling pressure [32]. LV effective stroke volume decreases in patients with MR and is accompanied by cardiac index lowering and consequent chronic activation of neurohumoral systems responsible for optimal blood pressure and vascular tone maintenance. This leads to compensatory augmentation of heart rate. CHF patients with MR often have low cardiac output, enlarged LA [33,34] and LV volumes, with LV getting more spherical [34-36]. LV specific volume increases because of simultaneous evacuation in aorta (effective cardiac output) and in left atrium (regurgitation volume). When vascular tone and afterload get higher LV ability to evacuate in aorta decreases even more. At that MR extent rises. This is followed by left atrium dilatation sometimes up to atriomegaly development. After that passive pulmonary hypertension is gradually formed [26,37]. We revealed such changes in patients with MR of III degree and above. Beside changes of LA and LV structure and function (EDV, ESV, SI) patients in

ставимо. Вероятно, отсутствие различий в качестве жизни пациентов можно объяснить тем, что при длительном течении заболевания многие из них привыкают к своему состоянию и перестают обращать на него внимание. Нами также не была отмечена разница в переносимости физической нагрузки пациентами обеих групп по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Это, возможно, объясняется преобладанием пациентов с III ФК ХСН в двух группах. Немаловажная роль в отсутствие различий по выраженности симптомов (по ШОКС) и переносимости нагрузок принадлежит сопутствующей патологии, появлению гериатрических синдромов, усугубляющих течение сердечной недостаточности [28], и одинаковому депрессивному статусу, оцениваемому нами по шкале HADS. Как было показано ранее, наличие симптомов ХСН обусловлено не только физиологическими и гемодинамическими процессами, но и депрессивным состоянием, которое нередко встречается у больных ХСН [29,30]. Большое значение имеют и личностные (психологические) особенности пациента как предикторы развития симптомов при сердечной недостаточности, в частности усталости и одышки [31]. При оценке гемодинамических изменений нами не было отмечено различий по уровням систолического и диастолического АД между пациентами двух групп, однако у пациентов 1 группы была более высокая частота сердечных сокращений. Под влиянием толчков регургитационных волн развивается выраженная дилатация левого предсердия, которое начинает функционировать как полость с низким сопротивлением (т.к. на этом этапе нет большой мышечной массы). Это ведёт к развитию пассивной лёгочной гипертензии (рефлекс Китаева). Со временем длительная перегрузка объёмом левых отделов сердца приводит к повышению давления заполнения ЛЖ [32]. У пациентов с МР снижается эффективный ударный объём ЛЖ, что сопровождается снижением величины сердечного индекса и хронической активацией нейрогуморальных систем, ответственных за поддержание оптимального уровня АД и сосудистого тонуса. Это ведёт к компенсаторному увеличению частоты сердечных сокращений. У больных ХСН с МР нередко снижен сердечный выброс, увеличены объёмы левого предсердия [33,34] и ЛЖ, форма которого становится более сферичной [34-36]. В связи с одновременным опорожнением левого желудочка в аорту (эффективный сердечный выброс) и в левое предсердие (объём регургитации) его удельный объём увеличивается. Сосудистый тонус и посленагрузка постепенно возрастают, что ещё больше снижает способность ЛЖ опорожняться в аорту. При этом начинает возрастать величина МР и со временем увеличивается её объём. В дальнейшем происходит дилатация левого предсердия, достигая иногда степени атриомегалии, и постепенно формируется пассивная лёгочная гипертензия [26,37]. Подобные изменения были выявлены нами у пациентов с МР 3-й степени и выше. Помимо изменения

the first group had increased systolic and mean pressure in pulmonary artery, which is typical for patients with moderate or severe CHF with MR. High frequency of hospitalizations with CHF decompensation or IHD exacerbation can be explained by more severe disease course. This happened more often in the first group.

## Conclusion

MR detected using Doppler echocardiographic examination can be considered as one of sensitive predictors of LV geometry and function alteration in CHF patients. Our results witness that MR plays an important role in clinical symptoms development and in sustaining the quality of life in CHF patients. Timely detection of MR and estimation of its extent must determine such patients treatment tactics to slow down worsening of their functional state and to diminish hospitalization frequency.

структуры и функции ЛЖ (КДО, КСО, Исф) и левого предсердия у пациентов 1 группы выявлялось повышенное систолическое и среднее давление в лёгочной артерии, что характерно для больных ХСН средне-тяжёлого и тяжёлого течения с МР. Высокую частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН или обострения ИБС можно объяснить более тяжёлым течением заболевания, что имело место чаще среди пациентов 1 группы.

## Заклучение

МР, выявляемая с помощью доплер ЭхоКГ исследования, у больных ХСН может рассматриваться в качестве одного из чувствительных предикторов изменений геометрии и функции ЛЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что МР играет немаловажную роль в развитии клинической симптоматики и состояния качества жизни у больных ХСН. Своевременное выявление МР и оценка степени её тяжести должны определять тактику ведения и лечения такой категории пациентов с целью замедления ухудшения их функционального состояния и уменьшения частоты госпитализаций.

## References/Литература

- Fann J.I., Ingels N.B. Jr, Miller D.C. Pathophysiology of Mitral Valve Disease. In: Cohn L.H., ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2008. P.973-1012.
- Ngaage D., Schaff H. Mitral valve surgery in non-ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Surg (Torino) 2004;45(5):477-86.
- Enomoto Y., Gorman J.H. 3rd, Moainin S.L. et al. Surgical treatment of ischemic mitral regurgitation might not influence ventricular remodeling. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129(3):504-11.
- Bizzi C., Malfatto G., Branzi G. et al. Diastolic dysfunction and functional mitral regurgitation are the main determinants of abnormal cardiopulmonary stress test in elderly patients with systolic heart failure. Eur J Heart Fail Suppl 2007; 6: 37-38.
- Mirabel M., lung B., Baron G. et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? Eur Heart J 2007;28(11):1358-65.
- Cioffi G., Tarantini L., De Feo S. et al. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7(7):1112-7.
- Belenkov U.N., Mareev V.U. Principles of heart failure rational treatment. M.: Media Medica; 2000 / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2000 (in Russian).
- Rector T., Kubo S., Cohn J. Patients self assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability, and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart Failure 1987;3:198-209.
- Guyatt G.H., Thompson P.J., Berman L.B. et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? J Chronic Dis 1985;38(6):517-24.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361-70.
- Levey A.S., Coresh J., Greene T. et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem 2007;53(4):766-72.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
- Shiller N., Osipov M.A. Clinical echocardiography. M.: Praktika; 2005 / Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика; 2005 (in Russian).
- Lamas G.A., Mitchell G.F., Flaker G.C. et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Circulation 1997;96(3):827-33.
- Koelling T., Aaronson K., Cody R. et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2002;144(3):524-9.
- McGinley J.C., Berretta R.M., Chaudhary K. et al. Impaired contractile reserve in severe mitral valve regurgitation with a preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2007;9(9):857-64.
- Bott-Flugel L., Weig H.J., Uhllein H. et al. Quantitative analysis of apoptotic markers in human end-stage heart failure. Eur J Heart Fail 2008;10(2):129-32.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Cardiovascular continuum. Serdecnaya nedostatochnost 2002;3(1):7-11 / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002;3(1):7-11. (in Russian).
- De Winter O., Van de Veire N., Van Heuverswijn F. et al. Relationship between QRS duration, left ventricular volumes and prevalence of nonviability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2006;8(3):275-7.
- Grande-Allen K.J., Borowski A.G., Troughton R.W. et al. Apparently normal mitral valves in patients with heart failure demonstrate biochemical and structural derangements: an extracellular matrix and echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2005;45(1):54-61.
- Grande-Allen K.J., Barber J.E., Klatka K.M. et al. Mitral valve stiffening in end-stage heart failure: Evidence of an organic contribution to functional mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130(3):783-90.
- Kumanohoso T., Otsuji Y., Yoshifuku S. et al. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125(1):135-43.
- Lehmann K.G., Francis C.K., Dodge H.T. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. TIMI Study Group. Ann Intern Med 1992;117(1):10-7.
- Bursi F., Enriquez-Sarano M., Nkomo V.T. et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. Circulation 2005;111(3):295-301.
- Ling L.H., Enriquez-Sarano M., Seward J.B. et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. N Engl J Med 1996;335(19):1417-23.
- Messika-Zeitoun D., Bellamy M., Avierinos J.F. et al. Left atrial remodelling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. Eur Heart J 2007;28(14):1773-81.
- Desjardins V.A., Enriquez-Sarano M., Tajik A.J. et al. Intensity of murmur correlates with severity of valvular regurgitation. Am J Med 1996;100(2):149-56.
- Rich M. Heart Failure in the oldest patients: the impact of comorbid conditions. Am J Geriatr Cardiol 2005;14(3):134-41.
- Yu D.S., Lee D.T., Woo J., Thompson D.R. Correlates of psychological distress in elderly patients with congestive heart failure. J Psychosom Res 2004;57(6):573-81.
- Sullivan M., Levy W.C., Russo J.E., Spertus J.A. Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. J Card Fail 2004;10(5):390-6.
- Smith O.R., Michielsen H.J., Pelle A.J. et al. Symptoms of fatigue in chronic heart failure patients: clinical and psychological predictors. Eur J Heart Fail 2007;9(9):922-7.
- Kovalenko V.N., Nesukai E.G. Uncoronary heart diseases. Kiev: Morion; 2001 / Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца. Киев: Морсион; 2001 (in Russian).
- Amigoni M., Meris A., Thune J.J. et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. Eur Heart J 2007;28(3):326-33.
- Pérez de Isla L., Zamorano J., Quezada M. et al. Functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: contribution to congestive heart failure. Eur Heart J 2007;28(23):2866-72.
- D'Cruz I.A., Shroff S.G., Janicki J.S. et al. Differences in the shape of the normal, cardiomyopathic, and volume overloaded human left ventricle. J Am Soc Echocardiogr 1989;2(6):408-14.
- Otto C.M. Clinical practice. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N Engl J Med 2001;345(10):740-6.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures by Cardiology. M.: GEOTAR-Media; 2006. / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2006 (in Russian).

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ПРО-МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА

А.С. Галявич<sup>1\*</sup>, С.Н. Мерясев<sup>2</sup>, Р.А. Галяви<sup>1</sup>, Р.Ф. Мерясева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет. Республика Татарстан, 420012, Казань, Бултерова ул., 49.

<sup>2</sup> Нижнекамская центральная районная больница. Республика Татарстан, 423570, Нижнекамск, Ахтубинская ул., 11.

## Новые возможности оценки тяжести состояния и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью с помощью N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида

А.С. Галявич<sup>1\*</sup>, С.Н. Мерясев<sup>2</sup>, Р.А. Галяви<sup>1</sup>, Р.Ф. Мерясева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет. Республика Татарстан, 420012, Казань, Бултерова ул., 49,

<sup>2</sup> Нижнекамская центральная районная больница. Республика Татарстан, 423570, Нижнекамск, Ахтубинская ул., 11.

**Цель.** Изучить значение N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (N-проМНП) в оценке тяжести и прогнозе больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

**Материал и методы.** В исследование включено 77 больных (60 мужчин и 17 женщин; возраст  $59,4 \pm 10,7$  года) ХСН ишемического генеза с сохранённым синусовым ритмом. Все пациенты перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q. Пациентам проведено стандартное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование. Также определялись уровень N-проМНП в плазме крови и годовичная выживаемость больных ХСН.

**Результаты.** Уровень N-проМНП в плазме прямо связан с клиническими показателями (толерантность к физическим нагрузкам, уровень АД, ЧСС), эхокардиографическими размерами сердца и влияет на прогноз больных ХСН. У умерших пациентов с ХСН исходный уровень N-проМНП в плазме увеличен более чем в 2 раза. При увеличении уровня N-проМНП более 400 фмоль/мл (выше 15% от норматива данной лаборатории) годовичная выживаемость больных ХСН ишемического генеза составляет 51,3%. Разработан клиничко-лабораторный индекс тяжести состояния и прогноза больных ХСН на основе уровня N-проМНП.

**Заключение.** Клиничко-лабораторный индекс на основе уровня N-проМНП в плазме является простым в использовании и может найти применение в амбулаторных и в стационарных условиях.

**Ключевые слова:** N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, выживаемость.

**РФК 2009;5:17-21**

## New possibilities for evaluation of severity and prognosis in patients with chronic heart failure based on N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level.

A.S.Galjavich<sup>1\*</sup>, S.N.Merjasev<sup>2</sup>, R.A.Galjavi<sup>1</sup>, R.F.Merjaseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University. Butlerova ul. 49, Kazan, Republic of Tatarstan, 420012 Russia

<sup>2</sup> Nizhnekamsk Central District Hospital. Akhtubinskaya ul. 11, Nizhnekamsk, Republic of Tatarstan, 423570 Russia

**Aim.** To study an importance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-proBNP) in evaluation of severity and prognosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis.

**Material and methods.** 77 patients (60 men and 17 women;  $59,4 \pm 10,7$  y.o.) with CHF of ischemic genesis were included in the study. All patients had sinus rhythm and history of Q wave myocardial infarction. Standard examination was performed to all patients. Besides N-proBNP plasma level and patients yearly survival were evaluated.

**Results.** N-proBNP plasma level had direct correlation with clinical indices (exercise tolerance, blood pressure, heart rate) and echocardiographic heart sizes. N-proBNP plasma level had relationship with prognosis of CHF patients. Baseline N-proBNP level was more than 2 times higher in died patients in comparison with survived patients. The yearly survival rate of CHF patients was 51,3% if N-proBNP level had been more than 400 fmol/ml (>15% of normal value). The clinico-laboratory index (based on N-proBNP plasma level) of severity and prognosis in CHF patients was developed.

**Conclusion.** The clinico-laboratory index based on N-proBNP plasma level is easy to use and can improve medical practice.

**Key words:** N-terminal pro-brain natriuretic peptide, chronic heart failure, survival rate.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:17-21**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): galyavich@inbox.ru

Материалы настоящего исследования частично опубликованы в журнале *Сердечная недостаточность* (2009;10(4):188-191)

Своевременные и адекватные оценка тяжести состояния и определение прогноза больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют большое клиническое значение. При ХСН активизируется ряд нейрогормональных систем, способствующих ухудшению состояния больных. К последним можно отнести систему натрийуретических пептидов. Имеются данные о том, что мозговые натрийуретические пептиды тесно коррелируют с размерами, функцией и массой левого желудочка [1]; имеют большое значение в диагностике ХСН и прогнозе этих больных [2,3]. Однако вопрос о значении N-терминального про-мозгового нат-

рийуретического пептида (N-проМНП) в оценке тяжести и прогнозе больных ХСН изучен недостаточно.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение значения N-проМНП в оценке тяжести и прогнозе больных ХСН ишемического генеза.

## Материал и методы

В исследование было включено 77 пациентов (60 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 45 до 77 лет (средний возраст  $59,4 \pm 10,7$  года), перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q. У всех пациентов имелись клинические проявления ХСН различной тяжести. Все паци-

енты имели сохранённый синусовый ритм.

Критерии исключения из исследования:

- ХСН другой этиологии (нарушения ритма сердца, приобретённые и врождённые пороки сердца, кардиомиопатии);
- фибрилляция предсердий; нарушения проводимости;
- острый коронарный синдром (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия);
- почечная или печеночная недостаточность, выраженные электролитные нарушения, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, в т.ч. определение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{площадь поверхности тела в м}^2$ .

Также оценивался функциональный резерв пациента по тесту 6-минутной ходьбы (максимальное расстояние, которое пациент может пройти за 6 минут). Проводилось электрокардиографическое обследование в 12-ти общепринятых отведениях. Лабораторное обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней креатинина, глюкозы. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась по общепринятой методике с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по формуле Симпсона. При помощи Эхо-КГ также оценивались размеры левого предсердия (ЛП), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечные систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры.

Уровень N-проМНП определялся иммуноферментным методом на приборе EL 808 (Bio-Tek, США) с помощью реактивов фирмы BIOMEDICA. Результаты выражались в фемтомоль на миллилитр (фмоль/мл). За нормальный уровень принималась величина не более 350 фмоль/мл.

Обработку полученных результатов проводили с помощью табличного редактора MS Excel 7.0 с использованием пакета программ GraphPadInStat 3.0. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по Уилкоксоу. Межгрупповое сравнение проводили по методу Манн-Уитни с применением точного критерия Фишера. Для выявления взаимосвязи между показателями применяли метод корреляционного анализа по Спирмену. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  – выборочное стандартное отклонение. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Выживаемость больных определялась по методу Каплана-Мейера.

## Результаты

Проведён корреляционный анализ уровня N-проМНП у всех 77 пациентов с клинико-гемодинамическими показателями (возраст, ИМТ, САД, ДАД, функциональный резерв), показателями ЭКГ (длительность интервалов QRS, QT), креатинином, показателями ЭхоКГ (ЛП, ЗСЛЖ, ТМЖП, КСР, КДР, ФВ).

Положительная достоверная связь была выявлена между возрастом больных и уровнем N-проМНП ( $r=0,35$ ,  $p=0,0013$ ), а также между ИМТ и уровнем N-проМНП ( $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ). Подобные взаимоотношения были выявлены и между уровнем N-проМНП и ЧСС ( $r=0,25$ ,  $p=0,04$ ); уровнем N-проМНП и показателями ЭКГ: с QRS ( $r=0,19$ ,  $p=0,07$ ) и QT ( $r=0,37$ ,  $p=0,0011$ ); а также между уровнем N-проМНП и уровнем креатинина ( $r=0,28$ ,  $p=0,015$ ).

Отрицательная высоко достоверная связь была выявлена между функциональным резервом пациентов (по тесту 6-минутной ходьбы) и уровнем N-проМНП ( $r=-0,77$ ,  $p<0,0001$ ), а также уровнем N-проМНП с САД и ДАД ( $r=-0,47$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ , соответственно).

Между показателями ЭхоКГ и уровнем N-проМНП были выявлены различные взаимоотношения. Так, имелась положительная высоко достоверная связь уровня N-проМНП с размерами ЛП, КСР и КДР ( $r=0,59$   $p<0,0001$ ;  $r=0,82$   $p<0,0001$ ;  $r=0,86$   $p<0,0001$ , соответственно) и отрицательная высоко достоверная связь с ТЗСЛЖ, ТМЖП и ФВ (соответственно,  $r=-0,39$ ,  $p=0,0004$ ;  $r=-0,33$ ,  $p=0,0034$ ;  $r=-0,87$   $p<0,0001$ ).

За время нашего наблюдения из 77 больных с ХСН умерло 19 человек – летальность составила 24,7%. Была проанализирована выживаемость всех больных в зависимости от пола, уровней САД и ДАД, ЧСС и N-проМНП в течение 12 месяцев наблюдения.

Среди умерших было 5 женщин и 14 мужчин. Учитывая, что в исследование было включено 17 женщин, годовая выживаемость у них составила 70,6% (95% доверительный интервал – ДИ – 9,8-12,1). Мужчин за данный период умерло 14 человек из 60 – годовая выживаемость составила 76,7% (95% ДИ – 10,1-11,4) ( $p=0,71$ ).

Для определения выживаемости больных в зависимости от уровня САД все пациенты были разделены на 2 подгруппы – более 110 мм рт.ст. и менее 110 мм рт.ст. В подгруппе пациентов с уровнем САД более 110 мм рт.ст. ( $n=57$ ) умерло в течение 12 месяцев 5 человек. Годичная выживаемость больных с уровнем САД более 110 мм рт.ст. составила 91,2% (95% ДИ – 11,2-11,9). В подгруппе пациентов с уровнем САД менее 110 мм рт.ст. ( $n=20$ ) умерло 14 чел. Годичная выживаемость больных с уровнем САД менее 110 мм рт.ст. составила 30% (95% ДИ – 6,9-10) ( $p<0,0001$ ).

Для определения выживаемости больных в зави-

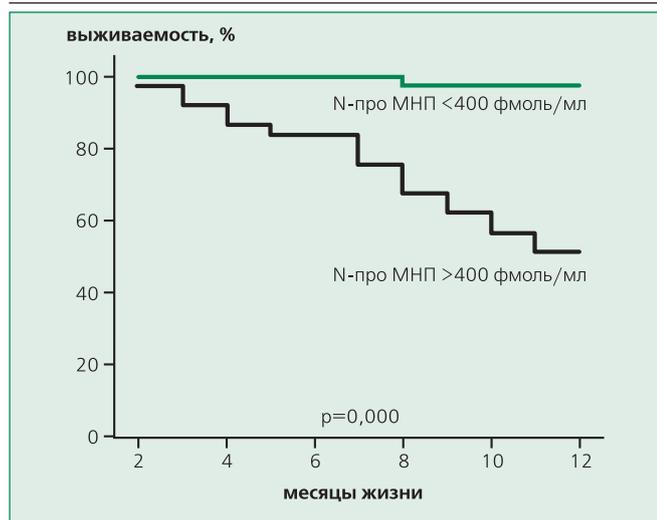


Рисунок. Выживаемость больных в зависимости от уровня N-проМНП

симости от уровня ДАД пациенты были также разделены на 2 подгруппы – более 80 мм рт. ст. и менее 80 мм рт.ст. В первой подгруппе (n=28) умер 1 человек, поэтому годовичная выживаемость составила 96,4% (95% ДИ – 11,5-12,2). Во второй подгруппе (n=49) умерло 18 человек, вследствие чего годовичная выживаемость составила 63,3% (95% ДИ – 9,3-11) (p=0,002).

Для определения выживаемости больных в зависимости от ЧСС пациенты аналогично были разделены на 2 подгруппы – более 80 уд/мин и менее 80 уд/мин. В подгруппе пациентов с ЧСС > 80 уд/мин (n=35) умерло 14 человек. Годовичная выживаемость в этой группе составила 60% (95% ДИ – 8,8-10,9). Во второй подгруппе (n=37) умерло 5 человек. Годовичная выживаемость больных с ЧСС менее 80 составила 86,5% (95% ДИ – 10,8-12) (p=0,004).

Для определения выживаемости больных в зависимости от уровня N-проМНП пациенты были разделены на 2 подгруппы – более 400 фмоль/мл и менее 400 фмоль/мл. В первой подгруппе (n=37) умерло 18 человек, при этом годовичная выживаемость составила 51,3% (95% ДИ – 8,5-10,6). Во второй подгруппе (n=40) умер 1 человек, а годовичная выживаемость составила 97,5% (95% ДИ – 11,7-12,1) (p<0,0001) (рис.).

На основании полученных данных мы составили так называемый рейтинг влияния изученных нами параметров на показатели выживаемости больных ХСН ишемического генеза:

1. САД менее 110 мм рт.ст. – 30%.
2. N-проМНП более 400 фмоль/мл – 51,3%.
3. ЧСС более 80 в минуту – 60%.
4. ДАД менее 80 мм рт.ст. – 63,3%.
5. ЧСС менее 80 в минуту – 86,5%.
6. САД более 110 мм рт.ст. – 91,2%.
7. ДАД более 80 мм рт.ст. – 96,4%.
8. N-проМНП менее 400 фмоль/мл – 97,5%.

Таблица. Критерии индекса ПДП

Критерий	1 балл	0 баллов
ЧСС	> 80 уд/мин	≤ 80 уд/мин
САД	< 110 мм рт. ст.	≥ 110 мм рт.ст.
уровень N-проМНП	> 15% от нормы*	< 15% от нормы*

\*-400 фмоль/мл и более

В настоящее время имеется ряд показателей оценки тяжести состояния больных с ХСН и неблагоприятного прогноза. Нами также был разработан клинко-лабораторный индекс тяжести состояния и неблагоприятного прогноза больных ХСН ишемического генеза с сохранённым синусовым ритмом с использованием уровня N-проМНП. Данный индекс был назван нами «пульс-давление-пептид» («ПДП»).

Индекс ПДП включает 3 критерия (табл.):

Таким образом, для более тяжёлого состояния больного и неблагоприятного прогноза данный индекс будет равен 3, для состояния средней тяжести – 2, для менее тяжёлого состояния – 1 или 0.

Эти показатели были выбраны нами по следующим соображениям.

1. Пульс (ЧСС) является одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза. По нашим данным, пульс был умеренно связан с уровнем N-проМНП (r=0,25), однако эта корреляция была достоверной. Кроме того, в группе умерших пациентов величина ЧСС была равна в среднем 85,6±9,9 уд/мин и достоверно выше, чем ЧСС в группе выживших. Годовичная выживаемость больных с ЧСС более 80, по нашим данным, составила 60%.

2. Давление. Уровень САД относится к предикторам неблагоприятного прогноза. По нашим данным, годовичная выживаемость больных с уровнем САД менее 110 мм рт.ст. была минимальной в сравнении с другими изученными нами параметрами (пол, ДАД, ЧСС) – 30%. Кроме того, в группе умерших корреляция уровня N-проМНП с САД была достоверно отрицательной (r = -0,52, p=0,013).

3. Пептид. Высокий уровень N-проМНП является неблагоприятным прогностическим признаком, и применение данного показателя является предпочтительным в сравнении с ЭхоКГ. По нашим данным, годовичная выживаемость больных с уровнем N-проМНП более 400 фмоль/мл составила 51,3%.

Кроме того, ЧСС и АД являются наиболее простыми и доступными для определения клиническими характеристиками состояния больного. Не менее важным аргументом является то, что определение уровня N-проМНП в сравнении с ЭхоКГ более точно и лишено субъективизма исследователя.

Нами был рассчитан индекс ПДП во всей группе больных. 0 баллов было определено у 27 человек (35,1%) – умер 1 человек (3,7%), 1 балл – у 21 человека

(27,3%), 2 балла — у 16 человек (20,8%) — умерло 8 человек (50%), 3 балла — у 13 человек (16,8%) — умерло 10 человек (76,9%). Эти данные убедительно демонстрируют, что в подгруппе больных с количеством баллов 3 имеется более высокая смертность.

Далее нами был рассчитан индекс ПДП у больных в группах, разделённых по 50-перцентилю N-проМНП. В группе больных с уровнем N-проМНП более 400 фмоль/мл (37 чел.) 3 балла имели 13 пациентов (35,1%), из них умерло 10 (76,9%); 2 балла — у 16 пациентов (43,2%), из них умерло 8 (50%); 1 балл — у 8 пациентов (21,6%), умерших не было. 0 баллов в данной группе не было ни у одного пациента. В общей сложности 3 и 2 балла в данной группе имели 29 человек (78,4%), из них умерло 62,1%. С 1 баллом умерших не было. Эти данные показывают, что у больных с уровнем N-проМНП более 400 фмоль/мл и количеством баллов 3 более высокая смертность, чем у больных с количеством баллов 2.

В группе пациентов с уровнем N-проМНП менее 400 фмоль/мл ( $n=40$ ) 0 баллов было у 27 (67,5%) пациентов; 1 балл — 13 (32,5%) пациентов. Из этой группы умер 1 пациент с баллом 0 (2,5%).

## Обсуждение

Целью нашего исследования стало изучение уровня N-проМНП и выживаемости больных ХСН ишемического генеза с сохранённым синусовым ритмом. Мы попытались определить взаимосвязь уровня N-проМНП у больных ХСН ишемического генеза с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями. Наряду с этим нами был проведён анализ выживаемости больных ХСН в связи с уровнем N-проМНП.

Известно, что исход у больных ХСН зависит от ряда факторов, в том числе от уровня натрийуретических пептидов [2]. Мы проанализировали уровни N-проМНП в зависимости от клинического исхода, наблюдая пациентов в течение 12 месяцев. Анализировались исходные уровни N-проМНП в группах выживших и умерших. Среди выживших уровень N-проМНП был равен в среднем  $362,1 \pm 130,2$  фмоль/мл. Среди умерших лиц уровень N-проМНП оказался выше в 2,4 раза —  $872,2 \pm 393,3$  фмоль/мл ( $p < 0,0001$ ).

Годичная смертность больных в изучаемой группе оказалась равной 24,7% (из 77 умерло 19 пациентов). Группы умерших и выживших достоверно отличались по всем показателям, кроме возраста и продолжительности интервала QRS. В группе умерших были ниже уровни САД (на 20,1%) и ДАД (на 21,5%), ФВ ЛЖ (на 36,1%), тест 6-минутной ходьбы (на 53,2%), а выше оказались показатели ЧСС (на 8,9%), ряд показателей ЭхоКГ (размер ЛП, КДР, КСР — на 7,8%, 25,1%, 32,6%, соответственно). В группе умерших больных уровень N-проМНП был выше в 2,4 раза. В

этом отношении наши данные вполне сопоставимы с результатами других исследований [2,4,5].

В последующем мы проанализировали выживаемость наших больных в течение 12 месяцев по известным параметрам (пол, уровень САД, ДАД, ЧСС) и сравнили её с выживаемостью в зависимости от уровня N-проМНП. Для этого был использован метод Каплана-Мейера.

Достоверной разницы в выживаемости больных в течение года по полу мы не выявили ( $p=0,71$ ) — выживаемость женщин составила 70,6% (95% ДИ — 9,8-12,1), а мужчин 76,7% (95% ДИ — 10,1-11,4). Несмотря на отсутствие достоверной разницы в выживаемости больных по полу, более высокую смертность в подгруппе женщин следует объяснить тем, что средний возраст женщин был выше среднего возраста мужчин. По-видимому, этот возрастной аспект, в первую очередь, и повлиял на выживаемость женщин.

Была выявлена высоко достоверная разница в 12-месячной выживаемости больных ХСН по показателю САД, ДАД, ЧСС и уровню N-проМНП.

САД менее 110 мм рт. ст., N-проМНП более 400 фмоль/мл и ЧСС более 80 в минуту существенно отрицательно влияют на выживаемость больных в течение года. САД более 110 мм рт. ст., ДАД более 80 мм рт. ст. и N-проМНП менее 400 фмоль/мл увеличивают шансы больных ХСН ишемического генеза на выживаемость.

В настоящее время имеется ряд показателей оценки тяжести состояния больных ХСН и неблагоприятного прогноза: потребление кислорода на максимуме нагрузки [6], определение уровня нейrogормонов в крови [7-11], подсчёт длительности интервала QT [12,13], запись сигнал-усреднённой ЭКГ [14], различные индексы [15,16]. Однако они являются либо достаточно сложными и трудоёмкими для повседневной практики, либо дорогостоящими и требующими применения специального оборудования, либо недостаточно информативными.

Учитывая достоверную разницу во многих изученных нами показателях у выживших и умерших больных, а также высоко достоверную корреляцию ряда параметров с уровнем N-проМНП, нами был разработан клинико-лабораторный индекс тяжести состояния и неблагоприятного прогноза больных ХСН с синусовым ритмом.

Предложенный нами индекс ПДП значительно отличается от имевшихся ранее своей простотой. Предложенные ранее индексы, на наш взгляд, достаточно громоздки. Так, комбинированный индекс выживаемости больных HFSS [15] включает 7 независимых переменных — причина ХСН, ФВ ЛЖ, среднее АД, уровень натрия, ЧСС в покое, задержка внутрижелудочкового проведения, пиковое потребление кислорода. Данный индекс требует определения как простых анамнестических

показателей (причина ХСН), так инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ, пиковое потребление кислорода) и лабораторных (уровень натрия плазмы). У этого индекса, на наш взгляд, есть несколько недостатков:

1. В определении ЭхоКГ показателей возможен субъективизм исследователя, приводящий к занижению или завышению ФВ ЛЖ.

2. Определение пикового потребления кислорода не всегда выполнимо у больных ХСН, к тому же достаточно дорогостоящее.

3. Необходимо определять большее количество показателей. Видимо, по этой причине данный индекс не получил широкого распространения на практике.

Другой прогностический индекс основан на анализе 8 независимых предикторов смертности, связанных с размерами сердца, электрической и автономной функциями сердца, функцией почек и биохимическими показателями плазмы. Среди них — уровень натрия, уровень креатинина, кардиоторакальный индекс, варибельность сердечного ритма, данные ЭКГ, параметры суточного мониторинга ЭКГ (корректированный QT, дисперсия QRS, наличие неустойчивой ЖТ, вольтажные критерии ГЛЖ) [16]. К недостаткам этого индекса, на наш взгляд, следует отнести:

1. Большое количество показателей.

2. Необходимость проведения разноплановых исследований — рентгенологического (КТИ), лабораторных (натрий, креатинин) и инструментальных (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ).

3. Значительная стоимость исследований.

4. Большие затраты по времени.

Возможно, в связи с этими недостатками данный индекс также не получил широкого применения на практике.

Предложенный нами индекс ПДП отличает ряд преимуществ:

1. Меньшее количество анализируемых показателей — всего 3 (из них 2 клинических, 1 лабораторный).

2. Простота определения таких показателей, как пульс и САД.

3. Отсутствие субъективизма в определении уровня N-проМНП (в отличие от ФВ ЛЖ по ЭхоКГ).

4. Дешевизна (из относительно дорогостоящих методик — только определение уровня N-проМНП).

5. Минимальные затраты по времени.

Разработанный нами индекс ПДП позволяет использовать его в любой клинике, где имеется иммуноферментный анализатор. Относительная дешевизна и простота подсчёта могут способствовать распространению данного индекса в широкой практике.

## Заключение

Таким образом, мы показали, что у больных ХСН ишемического генеза с сохранённым синусовым ритмом уровень N-проМНП увеличен. Он прямо связан с клиническими показателями (толерантность к физическим нагрузкам, уровень АД, ЧСС), эхокардиографическими размерами сердца и влияет на прогноз больных ХСН. У умерших больных ХСН исходный уровень N-проМНП был увеличен более чем в 2 раза. При увеличении уровня N-проМНП более 400 фмоль/мл (выше 15% от норматива данной лаборатории) выживаемость больных ХСН ишемического генеза составляет 51,3%. На основании анализа ряда показателей годичной выживаемости нами был разработан клинико-лабораторный показатель тяжести состояния и прогноза больных ХСН ишемического генеза — индекс пульс-давление-пептид (ПДП). Данный индекс является простым и относительно дешёвым и может быть применён как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

## Литература

1. Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002;143(5):923-9.
2. Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24(19):1735-43.
3. Gustafsson F., Badskjær J., Hansen F.S. et al. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-6.
4. Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.T. et al. for the Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107(9):1278-83.
5. Kirk V., Bay M., Parner J. et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):335-41.
6. Mancini D., Eisen H., Kussmaul W. et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83(3):778-86.
7. Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311(13):819-23.

8. Cohn J.N., Johnson G.R., Shabetai R. et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI-5-16.
9. Francis G.S., Goldsmith S.R., Levine T.B. et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101(3):370-7.
10. Packer M. Neurohumoral interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988;77(4):721-30.
11. Remes J., Tikkanen I., Fyhrquist F., Pyörälä K. Neuroendocrine activity in untreated heart failure. *Br Heart J* 1991;65(5):249-55.
12. Brooksby P., Batin P., Nolan J. et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The united kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-HEART). *Eur Heart J* 1999;20(18):1335-41.
13. Spargias K.S., Lindsay S.J., Kawar G.I. et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 1999;20(16):1158-65.
14. Mancini D.M., Wong K.L., Simson M.B. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87(4):1083-92.
15. Aaronson K.D., Schwartz J.S., Chen T.M. et al. Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation. *Circulation* 1997;95(12):2660-7.
16. Kearney M.T., Nolan J., Lee A.J. et al. A prognostic index to predict long-term mortality in patients with mild to moderate chronic heart failure stabilized on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2003;5(4):489-97.

# ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНДАПАМИДОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОНЕФРОПРОТЕКЦИИ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

М.Е. Стаценко<sup>1\*</sup>, Т.Г. Щербакова<sup>1</sup>, С.В. Беленкова<sup>1</sup>, О.Е. Спорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №3. 400005 Волгоград, ул. Советская, 47

**Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста: возможности кардионефропротекции и влияние на качество жизни**

М.Е. Стаценко<sup>1\*</sup>, Т.Г. Щербакова<sup>1</sup>, С.В. Беленкова<sup>1</sup>, О.Е. Спорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №3. 400005 Волгоград, ул. Советская, 47

**Цель.** Оценить нефрокардиопротективный эффект 12-месячной терапии индапамидом больных артериальной гипертензией (АГ) пожилого и старческого возраста и ее влияние на качество жизни.

**Материал и методы.** Обследованы 40 пациентов с АГ пожилого и старческого возраста. 70% больных получали монотерапию индапамидом в суточной дозе 2,5 мг; 30% пациентов находились на комбинированной терапии (индапамид + лизиноприл). Период наблюдения составил 12 мес. Исходно и в конце наблюдения всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографическое исследование, определяли липиды, глюкозу, мочевую кислоту и калий в крови, оценивали скорость клубочковой фильтрации и альбуминурию, качество жизни.

**Результаты.** Целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов уже к 6-8-й нед наблюдения и поддерживался в на протяжении всего времени наблюдения. При этом отмечены снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением, уменьшение скорости утреннего подъема АД, отсутствие отрицательного влияния на вариабельность АД. Выявлены благоприятные изменения в суточном профиле АД. Показано, что 12-месячная терапия индапамидом достоверно снижает массу миокарда левого желудочка, улучшает функциональное состояние почек, оказывает благоприятное влияние на упругоэластические свойства магистральных сосудов и качество жизни больных АГ пожилого и старческого возраста. У больных АГ не было отмечено негативного влияния длительной терапии индапамидом на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов и уровень калия сыворотки крови.

**Заключение.** Индапамид является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для долгосрочного лечения пациентов пожилого и старческого возраста с АГ 1-2-й степени.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пожилой и старческий возраст, индапамид, кардионефропротекция, качество жизни.

**РФК 2009;5:22-28**

**Long-term therapy with indapamide in elderly and senile patients with hypertension: cardiorenoprotective effects and influence on quality of life**

М.Е. Statsenko<sup>1\*</sup>, Т.Г. Sherbakova<sup>1</sup>, С.В. Belenkova<sup>1</sup>, О.Е. Sporova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of Internal Medicine, Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

<sup>2</sup> City Hospital N3. Sovetskaya ul. 47, Volgograd, 400005 Russia

**Aim.** To estimate cardiorenoprotective effect of 12-month therapy by indapamide in elderly and senile patients with arterial hypertension (HT) and its influence on quality of life.

**Material and methods.** 40 elderly and senile patients with HT were examined. 70% of patients received monotherapy by indapamide 2,5 mg once daily and 30% of patients were treated with indapamide and lisinopril combination. Duration of observation was 12 months. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring, echocardiography, plasma lipid profile, glycemia and uricemia levels and potassium serum level was evaluated initially and after 12 months of therapy. Glomerular filtration rate and albuminuria as well as patient quality of life also was evaluated.

**Results.** Target BP level was reached in all patients during 12 month therapy. Reduction of average 24-hour, day and night BP, BP load, rate of morning BP rising was observed. Negative influence on BP variability was not found. Improvement of daily BP profile also was found. The indapamide reduced left ventricle mass, improved renal function, vessel resistance and quality of life. Negative influence of long-term therapy with indapamide on lipid, glucose, purine metabolism and serum potassium level was not observed.

**Conclusion.** Indapamide is an effective antihypertensive drug for long-term treatment of elderly and senile patients with HT of 1-2 degree.

**Key words:** arterial hypertension, elderly and senile patients, indapamide, cardiorenoprotective effects, quality of life.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:22-28**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): statsenko@vistcom.ru

Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистых нарушений в настоящее время продолжает интенсивно изучаться. Исследования последних лет показали, что это взаимодействие гораздо сложнее обычных представлений о почке лишь как о причине и органе-мишени при артериальной гипертензии (АГ) [1]. Известно, что даже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность значительно повышены, причем они продолжают нарастать по мере усугубления дисфункции почек, независимо от действия других факторов риска сердеч-

но-сосудистых заболеваний [2-7]. У лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск смерти от сердечно-сосудистых причин увеличивается на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при снижении СКФ на 20 мл/мин [8]. Еще более значимое влияние функции почек на прогноз отмечается у пациентов с исходными сердечно-сосудистыми нарушениями и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [3]. Таким образом, образуется порочный круг – патофизиологическое состояние, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункций приво-

дит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности.

Выявление у больных АГ микроальбуминурии (МАУ), а тем более явных клинических признаков поражения почек (снижения СКФ менее 60 мл/мин.), рассматривается как показание к интенсивной нефропротективной терапии. Целями последней являются снижение повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, профилактика развития хронической почечной недостаточности, продление и улучшение качества жизни пациентов [9, 10]. В связи с этим на первый план выходит подбор адекватной антигипертензивной терапии с акцентом на нефропротективные свойства используемых препаратов. Особенно такой подход актуален для больных старшей возрастной группы, так как инволютивные изменения структуры почки влекут за собой снижение функциональных возможностей органа.

В соответствии с международными и национальными рекомендациями по лечению АГ у пациентов пожилого возраста препаратами первого выбора являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики [11, 12]. Среди всех диуретиков, применяемых для лечения АГ, только для индапамида в ряде исследований продемонстрирована способность оказывать как кардио-, так и нефропротективное действие. Так, в рамках исследования LIVE (Left ventricular hypertrophy regression, Indapamide Versus Enalapril, 2000) проводилось сравнительное изучение влияния 12-месячной терапии индапамидом (индапамид ретард) и эналаприлом на уровень артериального давления (АД) и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [13]. Исследователями отмечено более выраженное воздействие индапамида на степень ГЛЖ (достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ), чем у эналаприла, несмотря на сходную антигипертензивную эффективность оцениваемых лекарственных режимов [13]. В международном многоцентровом исследовании NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with Microalbuminuria, 2002) было установлено сходное влияние 12-месячной терапии индапамидом (индапамид ретард) и эналаприлом на снижение уровня МАУ у пациентов с АГ и сахарным диабетом II типа [14]. В то же время, на сегодня мы не встретили сведений по комплексной оценке влияния на сердце и почки длительной терапии неретардным препаратом индапамида у пациентов АГ пожилого и старческого возраста.

Цель исследования – оценить возможности нефрокардиопротекции при 12-месячной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста и ее влияние на качество жизни.

## Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет с АГ 1-2-й степени с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Число больных, n	40
Мужчины/женщины, n (%)	7 (17,5%) / 33 (82,5%)
Средний возраст, лет	74,9±0,9
Давность АГ, лет	17,5±1,7
Изолированная систолическая АГ, n (%)	19 (47,5%)
Систолю-диастолическая АГ, n (%)	21 (52,5%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	28,9±0,8
АГ 1 степени, n (%)	13 (32,5%)
АГ II степени, n (%)	27 (67,5%)
Стенокардия напряжения I-II ФК, n (%)	12 (30%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (5%)
Наличие экстрасистолии, n (%)	5 (12,5%)
Сердечная недостаточность I ФК (NYHA), n (%)	27 (67,5%)
Сердечная недостаточность II ФК (NYHA), n (%)	13 (32,5%)
Число пациентов, потребовавших назначения лизиноприла, n (%)	12 (30%)

Исключались пациенты с симптоматической АГ, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до включения в исследование, с гемодинамически значимыми пороками сердца, хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК, частой экстрасистолией, сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими и гематологическими заболеваниями, гипо- и гиперкалиемией (калий сыворотки крови ниже 3,5 ммоль/л или выше 5,5 ммоль/л), аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, непереносимостью индапамида, сульфаниламидов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в анамнезе.

На скрининговом визите проводилось общее клиническое обследование пациентов, определение уровня офисного артериального давления (АД), подписывалось информированное согласие пациента на участие в исследовании. На проведение данного клинического исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета. Пациентам, ранее принимавшим антигипертензивные препараты, перед включением в исследование их отменяли на 5-7 дней (при необходимости допускался прием капто-

прила). Всем пациентам назначался индапамид (Индап; ПРО. МЕД. ЦС Прага, Чехия) в суточной дозе 2,5 мг однократно в сутки (утром). Пациентам (n=14), которые до исследования принимали бисопролол 2,5-5,0 мг/сутки, дозы бета-адреноблокаторов в течение 12 месяцев наблюдения не изменяли. Для купирования приступа стенокардии допускался приём быстродействующих нитратов.

В течение периода наблюдения на 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделе пациентам проводили физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. В случае недостаточного антигипертензивного эффекта монотерапии индапамидом на 4-й неделе наблюдения дополнительно назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл в суточной дозе 5-20 мг, однократно. Общий период наблюдения за лечением больных АГ составил 12 месяцев.

Исходно и через 1 год терапии всем пациентам пожилого и старческого возраста с АГ оценивали функциональное состояние почек, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), выполняли эхокардиографию. С целью исследования влияния длительной терапии индапамидом на метаболические показатели выполнялся биохимический анализ крови (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза, калий). Дополнительно на фоне лечения изучалась динамика качества жизни (КЖ) и когнитивно-мнестических функций, что является важным аспектом терапевтической тактики в отношении пациентов пожилого возраста.

Изучение функционального состояния почек включало определение уровня креатинина в сыворотке крови и экскрецию альбуминов с мочой. Выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD [15]. Снижение СКФ < 60 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> свидетельствовало о клинически значимых нарушениях функции почек, даже при нормальном уровне креатинина крови [11].

Суточное мониторирование АД проводили при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. СМАД выполняли в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок [16]. Показатели СМАД регистрировали в дневное время каждые 15 мин, в ночное время — каждые 30 мин. Анализировали параметры систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД за сутки, день и ночь, показатели вариабельности АД, индексы времени и площади гипертензии, суточный индекс, пульсовое АД (ПАД), а также величину и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД. Критерием эффективности антигипертензивной терапии при офисном измерении АД считали достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. По данным СМАД, в качестве це-

левого среднесуточного АД при длительной терапии принимали уровень АД < 125-130/80 мм рт.ст. [11].

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводили на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Оценивали конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, размеры левого предсердия, фракцию выброса (ФВ), по формуле R.V. Devereux рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). О наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 125 г/м<sup>2</sup> и более у мужчин, 110 г/м<sup>2</sup> и более у женщин. Индекс аортальной жесткости (ИАЖ, мм рт.ст./мл) определяли как соотношение ПАД к ударному объему крови [17].

Оценку качества жизни производили при помощи опросника MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивались с использованием краткой шкалы исследования психического статуса — MMSE (Mini-mental scale examination), включающей в себя оценку ориентировки во времени, месте, восприятия, концентрации внимания, памяти, речи до и после проведенной терапии [18].

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием MS Excel 2003. Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В течение одного года наблюдения у больных, включенных в исследование, не выявлено новых осложнений АГ, таких как инсульт, инфаркт миокарда, нарастание тяжести сердечной недостаточности. Не было также госпитализаций в стационар в связи с развитием гипертонических кризов или по поводу неэффективности лечения АГ. Среди обследованных пациентов пожилого и старческого возраста летальных исходов за 12 месяцев терапии не было. У двух пациентов в связи с усилением тяжести коронарной недостаточности потребовалось временное (до 1,5 месяцев) назначение длительно действующих нитратов. В первые три недели приёма индапамида у двух пациентов отмечались симптомы желудочной диспепсии (изжога и лёгкая тошнота), которые прошли самостоятельно.

У 70% пациентов пожилого и старческого возраста с АГ 1-2-й степени монотерапия индапамидом оказалась эффективной в течение всего периода наблюдения (12 месяцев). Перевод на комбинированную терапию (после 4-х недель терапии индапамидом) потребовался 12 больным (30%), которым дополнительно был назначен лизиноприл в дозе 5-20 мг в сутки. В итоге у всех включённых в исследование пациентов уже к 6-8-й неделе наблюдения был достигнут целевой уровень АД.

Феномен «ускользания» эффекта терапии индапамидом был отмечен у лиц с исходно более высокими значениями АД, длительным стажем АГ, ХСН II ФК и избыточной массой тела. При анализе антигипертензивной эффективности индапамида было выявлено, что нарастание антигипертензивного эффекта наблюдалось в течение первых 4-х недель приема препарата и стойко сохранялось в течение 1 года наблюдения. Через 12 месяцев терапии произошло статистически значимое снижение «офисного» АД с 155,8±2,3/91,6±1,9 до 126,7±4,9/78,2±3,2 мм рт.ст. (p<0,05).

По данным СМАД, на фоне 12 месяцев терапии индапамидом у пациентов АГ пожилого и старческого возраста выявлено значимое снижение САД в течение 24 ч (с 135,5±1,9 до 123,2±5,2 мм рт.ст.; p<0,05), в равной степени выраженное в дневные и ночные часы. Уменьшение ДАД (24 ч) носило недостоверный характер. Однако установлено значимое снижение ДАД в ночное время (с 71,2±1,7 до 65,2±2,5; p<0,05).

После лечения отмечена положительная динамика ряда показателей СМАД: вариабельности САД за сутки (-10,6%, p<0,1), индекса времени, площади САД и ДАД за все временные периоды, величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД (-29,5% и 21,2%, соответственно) (табл. 2). Выявлена значительная благоприятная тенденция в изменении суточного профиля САД и ДАД (рис. 1). Полученные по данным СМАД результаты позволяют прогнозировать снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ пожилого и старческого возраста при длительной терапии индапамидом.

Установлено, что 12-месячная терапия индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне длительной терапии индапамидом у больных АГ пожилого и старческого возраста

Показатель	Исходно	Через 12 мес терапии	Δ%
САД сут., мм рт.ст.	135,5±1,9	123,2±5,2	- 9*
ДАД сут., мм рт.ст.	76,8±1,6	72,7±2,1	- 5,3
САД день, мм рт.ст.	138,6±1,8	125,5±3,4	- 9,5*
ДАД день, мм рт.ст.	79,6±1,7	75,4±2,3	- 5,3
САД ночь, мм рт.ст.	129±2,7	116,3±4,1	- 9,8*
ДАД ночь, мм рт.ст.	71,2±1,7	65,2±2,5	- 8,4*
ВСАД сутки, мм рт.ст.	15,9±0,6	14,3±0,7	- 10,6**
ВДАД сутки, мм рт.ст.	10,8±0,4	11,5±1,2	6,5
ИВСАД сутки, %	60,7±4,0	25,7±5,2	- 57,7*
ИВДАД сутки, %	37,5±4,5	18,2±4,7	- 51,5*
ИВСАД день, %	55,7±4,2	22,8±5,9	- 59,1*
ИВДАД день, %	31,5±4,7	15,9±4,2	- 49,5*
ИВСАД ночь, %	68,1±5,1	36,1±6,3	- 47*
ИВДАД ночь, %	46,9±6,1	23,1±5,5	- 50,8*
ИПСАД сутки, %	241,3±27,5	75,6±21,3	- 68,7*
ИПДАД сутки, %	80,5±12,5	38,3±14,7	- 52,4*
ВУП САД, мм рт.ст.	50,0±2,8	43,1±4,6	- 13,8
ВУП ДАД, мм рт.ст.	36,3±2,7	35,2±4,1	- 3,03
СУП САД, мм рт.ст./час	33,2±8,7	23,4±4,8	- 29,5
СУП ДАД, мм рт.ст./час	20,3±2,7	16,0±4,2	- 21,2

\* – различия значимы (p<0,05);  
 \*\* – различия на уровне тенденции (p<0,1)  
 САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ВСАД – вариабельность САД;  
 ВДАД – вариабельность ДАД; ИВСАД – индекс времени САД; ИВДАД – индекс времени ДАД; ИПСАД индекс площади САД; ИПДАД – индекс площади ДАД; ВУПСАД – время утреннего подъема САД; ВУПДАД – время утреннего подъема ДАД; СУПСАД – скорость утреннего подъема САД; СУПДАД – скорость утреннего подъема ДАД

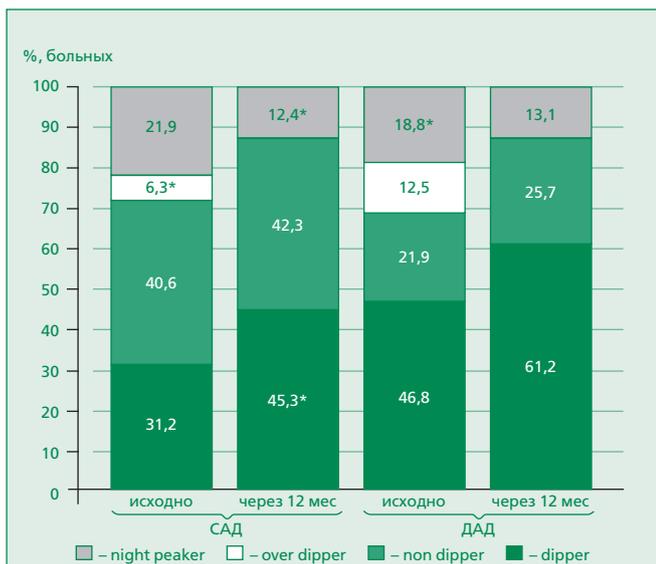


Рисунок 1. Влияние длительной терапии индапамидом на суточный профиль САД и ДАД у больных АГ пожилого и старческого возраста  
 \* различия значимы (p<0,05)

приводила к улучшению функционального состояния почек. Уровень креатинина крови снизился на 12,9% (p>0,05), что сопровождалось ростом среднего значения СКФ на 15,8% (62,1±3,4 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> – исходно, 71,9±4,5 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> – после лечения). Отмечено достоверное уменьшение (на 17,7%) количества пациентов с клинически значимым снижением СКФ < 60 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> (рис. 2). Установленный факт нефропротекции свидетельствует как о стабильном контроле АД, так и о благоприятном влиянии индапамида на внутриклубочковую гемодинамику при его длительном применении у больных АГ старшей возрастной группы.

На сегодня микроальбуминурию рассматривают не только как доступно определяемый ранний маркер начала патологического процесса в клубочках почки, но и как показатель системной эндотелиальной дисфункции, за которым скрываются серьезные нарушения гомеостаза организма [19-24]. Наличие МАУ расценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования почеч-

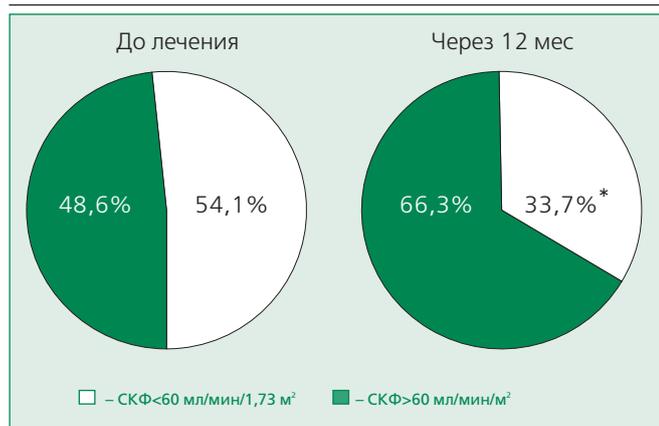


Рисунок 2. Доля (%) больных АГ пожилого и старческого возраста со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на фоне 12-месячной терапии индапамидом  
\* различия значимы (p < 0,05)

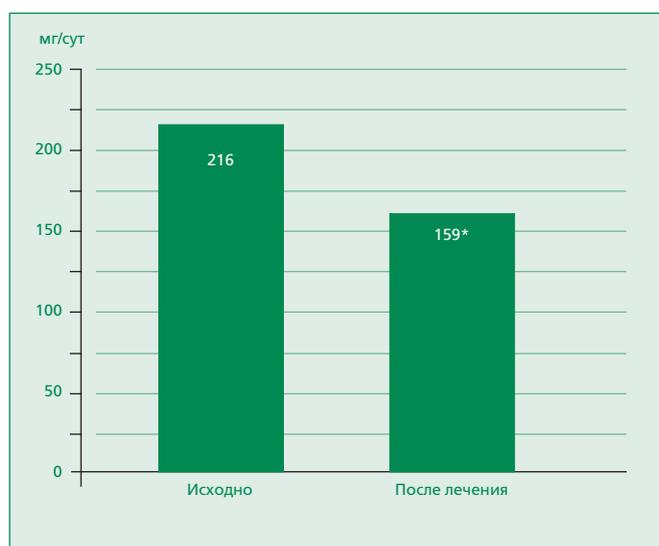


Рисунок 3. Суточная микроальбуминурия на фоне 12-месячной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста  
\* различия значимы (p < 0,05)

ной недостаточности [25-26]. 12-месячное лечение индапамидом в нашем исследовании приводило к значимому снижению уровня суточной микроальбуминурии на 26,4% (рис. 3). Этот очень значимый факт нефропротекции, установленный при длительной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста, является и важнейшим компонентом кардиопротекции.

Одним из значимых и в то же время простых и доступных параметров оценки гемодинамики у больных пожилого и старческого возраста с АГ является пульсовое АД (ПАД). В ряде исследований показано, что повышение ПАД, отражающее рост жесткости артериальной стенки, является независимым фактором кардиоваскулярного риска, тесно взаимосвязано с увеличением МАУ и опаснее для лиц старших возрастов [27-33]. На-

Таблица 3. Влияние длительной терапии индапамидом на типы ремоделирования левого желудочка у больных АГ пожилого и старческого возраста

Тип ремоделирования левого желудочка, % больных	Исходно	Через 12 мес
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	15,2	12,1
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	51,5	48,1
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	3	9,5
Нормальная геометрия ЛЖ	30,3	30,3

Таблица 4. Биохимические показатели крови на фоне длительной терапии индапамидом у больных АГ пожилого и старческого возраста

Показатель	Исходно	Через 12 мес	Δ%
Общий холестерин, ммоль/л	5,98 ± 0,16	6,10 ± 0,43	2,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,10	1,30 ± 0,16	8,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,80 ± 0,20	3,56 ± 0,31	-6,3
Триглицериды, ммоль/л	1,57 ± 0,12	1,62 ± 0,19	3,2
Глюкоза крови, ммоль/л	5,00 ± 0,13	5,10 ± 0,3	2,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	351,0 ± 15,5	397,5 ± 21,4	13,3
Калий, ммоль/л	4,58 ± 0,09	4,20 ± 0,14	-8,3

Различия незначимы (p > 0,05)  
ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности  
ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ряду с ПАД показателем, отражающим упругоэластические свойства магистральных сосудов, является индекс жесткости крупных артерий (ЖКА) [17]. На фоне долгосрочной терапии индапамидом у лиц пожилого и старческого возраста с АГ отмечено значимое снижение уровня ПАД (на 14,9% за сутки, день и на 12,2% ночью, p < 0,05) и величины ЖКА (на 20,8%, p < 0,05). Это отражает уменьшение вероятности сердечно-сосудистых осложнений, нарушения почечных функций и смертности у данной категории пациентов.

Особенности ремоделирования ЛЖ у пожилых больных АГ, характеризующиеся высокой частотой и степенью ГЛЖ, его концентрической формой, нарушениями диастолической функции, определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Также они коррелируют со степенью выраженности почечной дисфункции. По результатам ультразвукового исследования сердца, через 12 месяцев терапии индапамидом выявлено значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 12,7% (от 134,3 ± 4,9 г/м² до 117,2 ± 5,7 г/м²; p < 0,05), а также сокращение толщины задней стенки ЛЖ (на 7,6%; p < 0,1). Неблагоприятные типы ремоделирования – концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ –

исходно выявлялись у 15,2% и 51,5% пациентов с АГ, соответственно. По окончании лечения частота встречаемости концентрической и эксцентрической ГЛЖ существенно уменьшилась (табл. 3). Выявленные в нашем исследовании благоприятные изменения в ремоделировании сердца при длительной терапии индапамидом также подтверждают его стабильный антигипертензивный эффект у пациентов АГ пожилого и старческого возраста. 12-месячная терапия индапамидом приводила к положительной динамике показателей систолической и диастолической функций сердца, но эти изменения не были значимыми (исходно ФВ –  $58,7 \pm 1,2\%$ , после лечения ФВ –  $60,1 \pm 1,9\%$ ). Таким образом, длительная антигипертензивная терапия индапамидом уменьшает выраженность дисфункции почек, способствует кардиопротекции и ведёт к снижению риска кардиоваскулярных нарушений.

Известно, что у больных АГ пожилого и старческого возраста особое значение имеет метаболическая нейтральность проводимого лечения, а выбранный режим фармакотерапии не должен усугублять имеющиеся у этих пациентов нарушения липидного, пуринового, углеводного и электролитного обменов. В ряде работ ранее было отмечено, что индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов [34,35]. В нашем исследовании на фоне 12-месячной терапии индапамидом больных АГ пожилого и старческого возраста уровни липопротеидов низкой и высокой плотности, индекса атерогенности достоверно не изменились (табл. 4). У пациентов с АГ повышение уровня мочевой кислоты в крови может рассматриваться как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и коррелировать с наличием нефроангиосклероза [11]. При этом большое значение имеет как уровень мочевой кислоты до назначения лекарственных препаратов, так и его динамика на фоне лечения [36]. Уровень мочевой кислоты через 12 месяцев терапии индапом в нашем исследовании

не превысил нормальные значения этого показателя. Уровень глюкозы крови на фоне 12-месячной терапии индапом также значимо не изменился (см. табл. 4). Клинически важным эффектом длительно применяемых диуретиков является их возможность вызывать гипокалиемию. Среднее значение уровня калия сыворотки крови в исследованной нами группе через год от начала терапии осталось в пределах нормальных величин.

Качество жизни считают одним из ключевых параметров при изучении конечных результатов лечения. Отмечено положительное влияние проводимой терапии индапом на уровень КЖ у пациентов АГ пожилого и старческого возраста (опросник MOS SF-36). Прирост общего балла оценки составил 23% ( $p < 0,05$ ). Терапия индапамидом преимущественно улучшала оценочный балл по шкалам ролевого, физического, социального и эмоционального функционирования, общего здоровья, шкале боли и жизнелюбия. Это является особенно важным для лиц пожилого и старческого возраста. На фоне 12-месячной терапии индапамидом больных АГ по данным краткой шкалы исследования психического статуса (MMSE) отмечался прирост суммарного оценочного балла состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее выраженная динамика наблюдалась со стороны шкал внимания и счета, а также отсроченного воспроизведения.

## Заключение

Таким образом, индапамид является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для долгосрочного лечения пациентов пожилого и старческого возраста с АГ 1-2-й степени, оказывающим нефропротективное и кардиопротективное действие. Кроме того, длительная терапия индапамидом ассоциируется с улучшением качества жизни и показателей когнитивно-мнестических функций, что особенно актуально для больных АГ пожилого и старческого возраста.

## Литература

- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15.
- Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Швецов М.Ю., Кушнир В.В. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на диализной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2006;78(5):45-50.
- Anavekar N.S., Pfeffer M.A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S11-5.
- Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up study outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63.
- Mann J.F. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *Presse Med* 2005;34(18):1303-8.
- Nitsch D., Felber Dietrich D., von Eckardstein A. et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):935-44.
- Ritz E. Heart and kidney: fatal twins? *Am J Med* 2006;119(5 Suppl 1):S31-9.
- Henry R.M., Kostense P.J., Bos G. et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62:1402-7.
- Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Жежа В.В. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для  $\alpha$ -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов I1-имидазолиновых рецепторов? *Нефрология* 2006;10(2):18-2
- Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. Кардиоренальные взаимоотношения и функциональное состояние почек при лечении сердечной недостаточности. Волгоград: ВолГМУ; 2008.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и ВНОК (третьей пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6) приложение 2:2-32.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18(10):1465-75.
- Marre M., Puig J.G., Kokot F., Fernandez M. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22(8):1613-22.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(4):8-20.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: 1999.
- Логачёва И.В., Иванова И.В., Цыпляшова И.В. Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертензией в связи с использованием нолипрела. *Артериальная гипертензия* 2004;10(4):206-10.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа 2003.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром. *РМЖ* 2003;11(12):699-702.
- Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005;77(6):87-92.
- Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Гайдамакина Н.Е. и др. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4(3 ч. II):4-10.
- Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия. *Тер арх* 2004;76(9):78-84.
- Ritz E., Dikow R., Ruilope L.M. Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 2002;4(5):365-8.
- Romundstad S., Holmen J., Kvenild K. et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):466-73.
- Verhave J.C., Hillege H.L., Burgerhof J.G. et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1330-
- Одинцова Н.Ф. Функция почек и показатели суточного мониторирования АД у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. Клиническая геронтология 2006;(10):17-22.
- Хан Х.Н., Шутов А.М. Артериальная гипертензия и почки (по материалам 9-й Европейской конференции по кардионефрологии, Ассиси, Италия, 11-13 апреля 2002 года). *Нефрология и диализ* 2002;4(3):113-4.
- Blacher J., Staessen J.A., Girend X. et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1085-9.
- Dart A.M., Kingwell B.A. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):975-84.
- Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A. et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34(3):375-80.
- Vaccarino V., Berger A.K., Abramson J. et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88(9):980-6.
- Vaccarino V., Holford T., Krumholz H. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1):130-8.
- Белокопытова Н.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М. Исследование гипотензивной эффективности индапамида и его влияния на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий. Российский кардиологический журнал 2004;(2): 60-3.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краугольный камень современной антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал 2004;(4):5-13.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная Гипертензия У лиц Старших возрастных групп. М.: МИА; 2002.

# Индап®

Индапамид, капс. 2,5 мг

**Победитель во всех номинациях**



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

**БЕЗОПАСНОСТЬ**

**КАЧЕСТВО**

**ЦЕНА**



Препарат участвует  
в закупках по системе  
**ОНЛС**

## Эффективная терапия артериальной гипертензии

- Доказаны высокая эффективность и безопасность, а также био- и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату
- Удобство применения - одна капсула в сутки
- Стандарты качества Европейского Союза
- Фармакоэкономические преимущества

20  
ЛЕТ

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

Представительство в Москве:  
тел./факс: (495) 679-07-03  
(495) 679-56-05  
e-mail: promedcs@promedcs.ru

\* Приказ № 665 от 18.09.2006  
Министерства здравоохранения и социального развития РФ



Всероссийский научно-образовательный форум

# Профилактическая КАРДИОЛОГИЯ



# 2010

**Организаторы:**

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Росмедтехнологий  
Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»  
ЗАО «МЕДИ Экспо»

**Международная  
специализированная выставка**

**24-26 февраля**

МОСКВА, Конгресс-центр ЦМТ



**МЕДИ Экспо**



Тел./Факс: (495) 721-88-66

[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

# ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА И БИСОПРОЛОЛА НА КРОВОТОК В БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Е.Д. Голованова\*, Н.Н. Силаева, Д.Ю. Ковалев

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

## Влияние амлодипина и бисопролола на кровоток в брахиоцефальных артериях у пациентов с артериальной гипертонией

Е.Д. Голованова\*, Н.Н. Силаева, Д.Ю. Ковалев

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

**Цель.** Изучить влияние амлодипина и бисопролола на периферическое сосудистое сопротивление в брахиоцефальных позвоночных артериях у мужчин пожилого и старческого возраста с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Исследовали параметры церебрального кровотока методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) у 135 мужчин в возрасте 35-90 лет. Дополнительно изучали структурно-функциональное состояние сосудов мышечного, эластического и смешанного типов объемной сфигмографией с определением скорости распространения пульсовой волны и индексом жесткости CAVI. Провели сравнительную оценку эффективности стартовой монотерапии амлодипином и бисопрололом в дозах 2,5-5 мг на показатели УЗДГ у 54 пациентов пожилого и старческого возраста с изолированной систолической АГ 1-2 степени и ИБС.

**Результаты.** Терапия амлодипином привела к снижению индексов периферического сопротивления в брахиоцефальных и позвоночных артериях у мужчин старческого и пожилого возраста с изолированной систолической АГ и ИБС. Монотерапия бисопрололом не увеличила тонус экстракраниальных сосудов.

**Заключение.** Амлодипин - эффективный антигипертензивный препарат, влияющий на патогенетический механизм формирования АГ в пожилом и старческом возрасте.

**Ключевые слова:** амлодипин, бисопролол, периферическое сопротивление в брахиоцефальных артериях, артериальная гипертония пожилых.

**РФК 2009;5:29-34**

## Effects of amlodipine and bisoprolol on carotid and vertebral blood flow in patients with arterial hypertension

E.D. Golovanova\*, N.N. Silaeva, D.Y. Kovalev

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

**Aim.** To compare influence of amlodipine and bisoprolol on peripheral vascular resistance (PVR) in carotid and vertebral arteries in elderly and senile men with arterial hypertension (HT) and ischemic heart disease (IHD).

**Material and methods.** 135 patients aged 35-90 y.o. were examined. PVR was determined by Doppler ultrasound in common (CCA) and internal (ICA) carotid arteries as well as vertebral artery (VA). Vascular remodeling was evaluated by volume sphygmography. The influence of the monotherapy with amlodipine or bisoprolol (2,5-5 mg once daily) on PVR in 54 patients of elderly and senile age with isolated systolic HT 1-2 degrees and IHD.

**Results.** Therapy with amlodipine decreased of peripheral resistance of CCA, ICA in elderly and senile men with isolated systolic HT 1-2 stages and IHD. Monotherapy with bisoprolol did not increase in PVR of CCA, ICA.

**Conclusion.** Amlodipine is effective antihypertensive drug with positive influence on pathogenetic mechanism of isolated systolic HT in elderly and senile patients.

**Key words:** amlodipine, bisoprolol, peripheral vascular resistance, arterial hypertension.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:29-34**

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

Цель лечения артериальной гипертонии (АГ) в любых возрастных группах — не только снижение АД, но и предотвращение поражения органов-мишеней, что влияет на продолжительность жизни и ее качество. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ в возрастной группе 30-60 лет достигает 40%, а в старческом возрасте три четверти популяции имеют повышенный уровень АД [1].

АГ вызывает поражения органов-мишеней, включая церебральные и брахиоцефальные артерии, что является одной из главных причин цереброваскулярных заболеваний, в том числе и инсультов, у лиц пожилого и старческого возраста. Наиболее важным фактором, влияющим на мозговой кровоток (МК) у лиц пожилого и старческого возраста, являются изменения механических свойств сосудов — потеря эластичности и увеличение жесткости, а также снижение чувствительности барорецепторов. Это наряду с задержкой натрия и воды ведет к усилению вазоконстрикции и повышению общего периферического сопротивления [2].

Наиболее часто встречающимся нарушением со стороны экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий является атеростеноз, начинающийся в возрасте 40 лет и старше, причем значительно чаще у мужчин. В литературе этот процесс обозначают термином «болезнь внутренней каротиды», придавая ему черты нозологической определенности и важность в развитии нарушений мозгового кровообращения [3].

Одним из наиболее доступных и информативных методов исследования МК является ультразвуковая доплерография (УЗДГ), которая может применяться с целью выявления нарушений церебрального кровотока и динамического наблюдения эффективности терапии.

Препараты, используемые у пожилых пациентов, должны воздействовать на основные патогенетические механизмы формирования АГ в этом периоде онтогенеза: артериальную жесткость, повышенное периферическое сосудистое сопротивление, особенно в брахиоцефальных и церебральных сосудах, гипертрофию левого желудочка и гиперсимпатикотонию. У

пожилых больных, как правило, проводят ступенчатую антигипертензивную терапию [4].

Наряду с диуретиками международные руководства в качестве монотерапии рекомендуют антагонисты кальция 2-3 поколения как препараты первого ряда у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ. В России был зарегистрирован и изучен при «мягкой» и «умеренной» гипертонии один из дженериков оригинального препарата амлодипина (Кардилопин, Эгис). Проведенные исследования по терапевтической эквивалентности продемонстрировали его соответствие оригинальному препарату [5].

Как правило, у большинства больных старше 60 лет помимо АГ имеется и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Для лечения больных ИБС необходимы  $\alpha$ -адреноблокаторы. В Российских и Европейских рекомендациях у больных с ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе  $\alpha$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция могут применяться в качестве стартовой терапии [6,7]. Причем в клинической практике, по мнению ряда авторов, предпочтение должно отдаваться суперселективным  $\alpha$ -блокаторам, к которым относится бисопролол [8]. Однако в литературе имеются противоречивые данные о влиянии  $\alpha$ -блокаторов на МК у пациентов с АГ [9,10].

Цель исследования – сравнить влияние антагониста кальция амлодипина и  $\alpha$ -блокатора бисопролола на гемодинамические показатели, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление в брахиоцефальных сосудах у пациентов старших возрастных групп с АГ и ИБС.

## Материал и методы

Обследовано 135 пациентов мужского пола в возрасте от 35 до 90 лет, находящихся на лечении в госпитале Ветеранов Войн. При формировании групп использовали возрастную периодизацию, рекомендованную Европейским бюро ВОЗ: зрелый возраст – с 35 до 59 лет, пожилой возраст – с 60 до 74 лет, старческий возраст – с 75 до 89 лет. Контрольную группу составили 48 пациентов с АД < 140/90 мм рт.ст., основную – 87 пациентов с АГ.

Больные, включенные в исследование, ранее не принимали антагонисты кальция 2-3 поколения и  $\alpha$ -адреноблокаторы и дали информированное согласие на участие.

Критерии исключения: 1) противопоказания к приему антагонистов кальция или  $\alpha$ -адреноблокаторов; 2) обострение сопутствующих хронических заболеваний; 3) тяжелые нарушения ритма сердца и ХСН III-IV ФК; 4) наличие инфаркта миокарда в анамнезе.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, длительности заболевания, среднему уровню АД, ИМТ и сопутствующей патологии.

Группы различались по исходной ЧСС: 1 группа –  $73,4 \pm 3,5$  уд. в мин; 2 группа –  $66,2 \pm 2,3$  уд. в мин. ( $p < 0,05$ ).

Диагностику АГ, ее формы и степени проводили согласно рекомендациям ВНОК (2004 г). Офисное АД вычисляли как среднее из 3-х измерений на каждой руке в положении сидя после 15 минут отдыха. Наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ее функциональный класс диагностировали по шкале оценки клинического состояния (модификация В.Ю. Мареева, 2000). Диагностику ИБС у больных зрелого возраста проводили с помощью клинических методов (опросник Роуза), данных велоэргометрии и/или холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ); у больных пожилого и старческого возраста – с помощью клинических данных и ЭКГ критериев (ХМ-ЭКГ).

Периферическое сосудистое сопротивление в брахиоцефальных и позвоночных артериях (ПА) исследовали с помощью ультразвуковой доплерографии общих (ОСА), наружных (НСА), внутренних сонных (ВСА) артерий в экстракраниальном отделе и терминальном отделе ВСА – надблоковых артериях (НБА) с обеих сторон. Использовался аппаратно-программный ультразвуковой диагностический комплекс «АНГИО-ДИН» (Россия), постоянный волновой режим датчиком 4 МГц из передне-шейного доступа после 5-минутной адаптации больного. Качественную оценку доплерограмм осуществляли визуально по характеру огибающей кривой и концентрации частот вблизи максимума. Количественный анализ спектра доплеровского сдвига частот проводился в спектральном режиме с помощью определения параметров линейной скорости кровотока: пиковой систолической ( $V_s$ ), диастолической ( $V_d$ ) и средневзвешенной ( $V_m$ ) с расчетом индексов периферического сопротивления: пульсационного (PI) по формуле  $V_s - V_d / V_m$  и резистивного (IR) по формуле  $V_s - V_d / V_s$ .

С помощью дуплексного сканирования оценивались извитость сонных артерий, наличие атеросклеротических бляшек.

Оценка структурно-функционального состояния (степени ремоделирования) других сосудов проводилась с помощью объемной сфигмографии плече-лодыжечным методом на аппарате «VaSera-1000» (Fucuda Denshi, Япония). Определяли показатели скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), характеризующие состояние сосудов: преимущественно мышечного типа (B-PWV – плечевая артерия); смешанного типа (магистральные сосуды нижних конечностей) – СРПВ между правым плечом и правой (R-PWV) и левой (L-PWV) голенью с расчетом индексов жесткости CAVI 1 (R и L); эластического типа – СРПВ по аорте (A-PWV) и с расчетом индекса жесткости аорты (CAVI2).

Влияние стартовой монотерапии амлодипином в су-

Таблица 1. Показатели УЗДГ в контрольной группе в зависимости от возраста (M±SD)

Сосуд	Параметр	Зрелый возраст (n=20)		Пожилой и старческий возраст (n=28)	
		слева	справа	слева	справа
ОСА	Vs м/с	39,35±6,57	39,35±4,83	39,95±3,42	39,1±4,43
	Vd м/с	15,63±6,5	16,64±7,05	14,63±9,81	12,76±7,15
	IR	0,72±0,28	0,69±0,27	0,58±0,28	0,65±0,18
НСА	Vs м/с	41,61±1,8	40,34±3,2	41,67±1,8	40,34±3,2
	Vd м/с	18,38±9,4	13,38±9,3	10,5±4,7	13,66±9,57
	IR	0,67±0,27	0,69±0,25	0,77±0,14	0,69±0,23
ВСА	Vs м/с	40,23±3,7	39,58±2,6	38,66±4,63	38,02±5,23
	Vd м/с	13,35±2,2	18,69±6,8	16,22±6,9	15,72±8,1
	IR	0,53±0,19	0,52±0,17	0,52±0,15	0,61±0,18
ПА	Vs м/с	37,75±2,8	43,15±5,5	39,92±3,4	45,08±3,23
	Vd м/с	21,27±7,7	18,55±6,8	16,14±6,9	17,72±6,9
	IR	0,49±0,08	0,51±0,17	0,59±0,08	0,59±0,02
НБА	Vs м/с	29,04±2,8	25,65±1,5	23,29±3,4	22,08±2,23
	Vd м/с	13,87±7,8	10,69±4,8	7,89±2,6*	9,03±3,8
	IR	0,63±0,5	0,56±0,1	0,57±0,18	0,61±0,15

ОСА – общие сонные артерии, НСА – наружные сонные артерии, ВСА – внутренние сонные артерии, НБА – надблоковые артерии, ПА – позвоночные артерии;  
\*-p < 0,05 в сравнении с зрелым возрастом

точных дозах 2,5-5 мг или бисопрололом в суточных дозах 2,5-5 мг на показатели УЗДГ было оценено у 54 пациентов (средний возраст 77,2±6,1 лет) с изолированной систолической гипертензией (ИСГ) 1-2 степени, осложненной ХСН I-II ФК по NYHA, с сопутствующей ИБС I-III ФК. Проведено открытое сравнительное нерандомизированное клиническое исследование.

После недельного «отмывочного периода» (при повышении АД > 160/90 мм рт.ст. использовался каптоприл 25-50 мг per os) 12 пациентам из 1 группы (подгруппа 1а) был назначен бисопролол (Конкор, Никомед) в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки, а 14 пациентам из 2 группы (подгруппа 2а) – амлодипин (Кардилопин, Эгис) в дозе 2,5 мг. Бисопролол в дозе 5 мг однократно в сутки был назначен 13 пациентам из 1 группы (подгруппа 1б), а амлодипин в дозе 5 мг в сутки 15 пациентам из 2 группы (подгруппа 2б).

Исследование продолжалось в течение 3-х недель. В начале и в конце исследования проводилось определение параметров УЗДГ (Vs, Vd, PI, IR) и «офисного» клинического АД с помощью автоматического электронного тонометра в положении сидя на одном и том же плече рабочей руки после 15-минутного отдыха с 1-2-минутными интервалами между измерениями.

Если в конце исследования (через 3 недели) АД не достигало целевых значений, больным в качестве второго препарата назначали гипотиазид в дозе 25 мг или периндоприл в дозе 4 мг однократно утром.

Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах была использована программа Statgraphics Plus 5.0 для Windows XP. Вычисляли среднюю величину и стан-

дартное отклонение (M±SD). Сравнение в исследуемых группах проводилось при помощи параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Различия считались значимыми при p<0,05. Для выявления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену.

## Результаты и обсуждение

При дуплексном сканировании экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов не выявлено грубых анатомических изменений, оказывающих значимое влияние на гемодинамику (аневризмы церебральных сосудов и артериоловенозные мальформации). Макрососудистые изменения были представлены в виде С- и S-образной извитости общей сонной артерии у 5 (10%) пациентов контроля и у 10 (13%) пациентов с АГ. Явления ангиоспазма ОСА и НСА обнаружены у 30% больных АГ в зрелом возрасте.

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика показателей УЗДГ каротидных и позвоночных артерий у лиц с АД < 140/90 мм рт.ст. в зрелой (средний возраст 43,7±7,9 лет), а также пожилой и старческой (средний возраст 87,2±6,6 лет) возрастных когортах.

Результаты анализа УЗДГ каротидных и позвоночных артерий в контрольной группе не выявили значимых различий в показателях Vs, Vd и IR в зависимости от возраста. Исключением был терминальный отдел брахиоцефальных артерий (НБА), где отмечалось значимое снижение Vd слева (p=0,03). Однако обнаружено значимое повышение пульсационного индекса (PI) у лиц старшей возрастной группы в надблоковых и позвоночных артериях с обеих сторон (рис. 1).

Обнаруженные изменения в линейных показателях

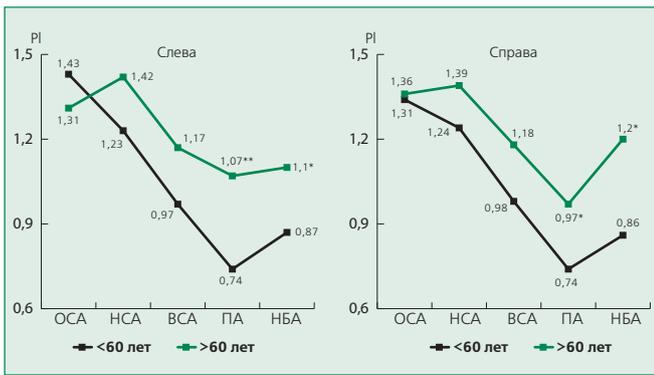


Рисунок 1. Пульсационный индекс (PI) в брахиоцефальных и позвоночных артериях у нормотоников в различных возрастных группах (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; по сравнению с другой возрастной группой)

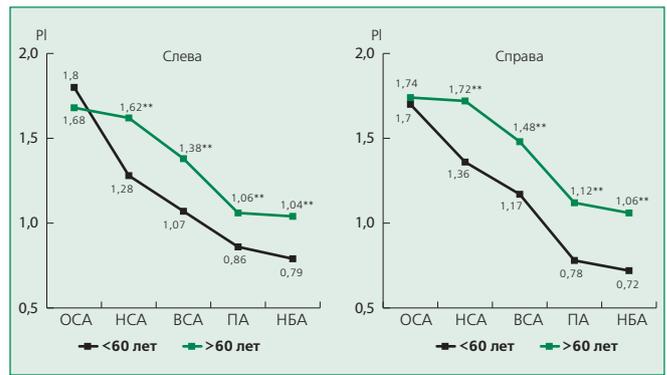


Рисунок 2. Пульсационный индекс (PI) в брахиоцефальных и позвоночных артериях у пациентов с АГ в различных возрастных группах (\*\* $p < 0,01$  по сравнению с другой возрастной группой)

кровотока и параметрах периферического сопротивления характеризуют тонико-эластические свойства брахиоцефальных и позвоночных артерий. Они свидетельствуют об адекватном функционировании системы ауторегуляции МК в экстракраниальных отделах каротидных артерий в возрастном диапазоне 35-90 лет у лиц без АГ. Несмотря на то, что у пациентов старше 60 лет значения PI были выше, чем в зрелом возрасте, уже начиная с HCA, эти изменения не были достоверными. Более высокий миогенный тонус крупных артерий, обладающих мощным мышечным слоем у лиц старше 60 лет, является, вероятно, компенсаторным механизмом. Последний обеспечивает скорость кровотока и может быть обусловлен, в частности, активацией симпатической нервной системы. Некоторые авторы полагают, что активация симпатической нервной системы, приводящая к повышению периферического со-

противления, может быть компенсаторным механизмом, приводящим к «псевдонормализации кровотока» в сонных артериях при снижении их эластичности у больных с АГ [11]. Что касается сосудов мелкого калибра (позвоночных и надблоковых артерий), влияние возрастных изменений на эластические свойства сосудов проявлялось в виде значимого повышения PI и снижения Vd.

В табл. 2 представлено сравнение показателей УЗДГ каротидных и позвоночных артерий в различных возрастных группах у пациентов с АГ.

У пациентов пожилого и старческого возраста с АГ уже на уровне HCA начинается значимое снижение Vd, а в сосудах мелкого калибра (HBA) обнаружено снижение и Vs. Наличие АГ на фоне возрастных изменений вызывает резкое повышение миогенного тонуса, проявляющееся уже при небольшом уменьшении ка-

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей УЗДГ в основной группе в зависимости от возраста (M±SD)

Сосуд	Параметр	Зрелый возраст (n=33)		Пожилой и старческий возраст (n=54)	
		слева	справа	слева	справа
OCA	Vs м\сек	40,98±1,62	38,96±8,1	39,35±3,1	39,11±3,1
	Vd м\сек	7,6±6,2	12,48±7,6	10,08±4,4	9,42±3,6
	IR	0,83±0,2	0,86±0,19	0,76±0,14	0,77±0,16
HCA	Vs м\сек	40,37±2,8	40,54±2,46	40,11±2,8	40,81±1,61
	Vd м\сек	17,8±8,3	18,47±9,34	11,13±6,4**	11,13±7,1**
	IR	0,66±0,25	0,67±0,28	0,77±0,16	0,78±0,21
BCA	Vs м\сек	40,62±2,65	40,28±4,63	39,54±2,73	38,26±4,54
	Vd м\сек	17,49±6,1	21,13±8,6	13,13±0,4**	12,13±7,1**
	IR	0,77±0,54	0,55±0,27	0,65±0,19	0,77±0,21
ПА	Vs м\сек	40,8±2,9	44,84±10,22	45,11±5,7	40,47±5,9
	Vd м\сек	21,12±7,2	19,61±7,8	13,55±6,1**	12,71±2,81**
	IR	0,52±0,15	0,48±0,21	0,60±0,17	0,63±0,11
HBA	Vs м\сек	31,48±5,5	33,69±8,6	21,21±7,5*	24,2±12,5*
	Vd м\сек	14,16±7,5	16,71±6,5	9,15±3,7**	9,23±3,91**
	IR	0,49±0,17	0,45±0,17	0,54±0,15	0,58±0,15

OCA – общие сонные артерии, HCA – наружные сонные артерии, BSA – внутренние сонные артерии, HBA – надблоковые артерии, ПА – позвоночные артерии;  
\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению со зрелым возрастом

либра сосуда. Изменения на уровне ОСА незначимы; НСА, ВСА, ПА, НБА – изменения Vs, Vd, IR свидетельствует о наличии выраженного «функционального» стеноза.

На рис. 2 представлена динамика PI у пациентов с АГ в различных возрастных группах. По мере уменьшения диаметра сосудов четко выявляется выраженное увеличение сосудистого тонуса за счет роста периферического сопротивления в старшей возрастной группе. Только на уровне ОСА – крупного сосуда с мощной мышечной стенкой – не отмечается значимой разницы в изменении PI в зависимости от возраста.

Аналогичные результаты были получены в одном из исследований [12] при анализе состояния кровотока в общих, наружных и внутренних сонных артериях у больных систоло-диастолической АГ и ИСГ в возрасте 65 лет и старше. Авторы установили, что стенозирующий процесс в брахиоцефальных артериях отмечен у 66% больных основной группы с АГ и у 50% нормотензивных лиц пожилого и старческого возраста. Каротидная УЗДГ у больных старших возрастных групп показала достоверное снижение систолической, диастолической и средней скоростей кровотока, более выраженное справа, в наружной и внутренней сонных артериях, с одновременным повышением индексов периферического сопротивления. Корреляционный анализ не показал достоверных связей между основными параметрами каротидной УЗДГ и возрастом, полом, длительностью АГ.

Был проведен корреляционный анализ (по методу Спирмена) между PI и показателями, характеризующими эластичность сосудистой стенки других сосудов большого круга кровообращения. Среди последних – скорость пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического, мышечного и смешанного типов (аорте, правой плечевой артерии, магистральным артериям нижних конечностей) и индексами CAVI1 и 2. PI в ОСА и НСА положительно коррелировал с B-PWV ( $r=0,37$ ,  $p=0,01$  и  $r=0,47$ ,  $p=0,01$ , соответственно), с R/L-PWV ( $r=0,33$ ,  $p=0,03$  и  $r=0,65$ ,  $p=0,000$ , соответственно), A-PWV ( $r=0,4$ ,  $p=0,05$ ) и индексом жесткости CAVI-1 ( $r=0,44$ ,  $p=0,02$ ).

Vs в ОСА отрицательно коррелировала с СРПВ по аорте ( $r=-0,53$ ,  $p=0,01$ ), по плечевой артерии ( $r=-0,42$ ,  $p=0,008$ ), с индексами жесткости аорты CAVI 2 ( $r=-0,46$ ,  $p=0,02$ ) и магистральных артерий мышечно-эластического типа CAVI 1 ( $r=-0,44$ ,  $p=0,01$ ). Vd в НСА отрицательно коррелировала с СРПВ по плечевой артерии ( $r=-0,53$ ,  $p=0,006$ ), CAVI 1 R\L ( $r=-0,62$ ,  $p=0,001$ ,  $r=-0,46$ ,  $p=0,01$ ).

Положительные взаимосвязи между показателями каротидной УЗДГ и показателями объемной сфигмографии указывают на тесную связь между состоянием кровотока в брахиоцефальных сосудах, степенью фиб-

розно-склеротической трансформации и изменениями жесткости других сосудов большого круга кровообращения. Обнаруженные отрицательные взаимосвязи подтверждают тесную связь снижения линейных скоростных потоков в брахиоцефальных сосудах также со снижением эластических свойств и увеличением ригидности сосудистой стенки не только в центральных, но и периферических магистральных сосудах.

Средние значения исходного систолического АД (САД) у пациентов 1а подгруппы составили  $155 \pm 14,6$  мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) –  $88 \pm 5,1$  мм рт.ст. Монотерапия бисопрололом в дозе 2,5 мг привела к снижению САД до  $136,2 \pm 14,2$  мм рт.ст., ДАД до  $78,2 \pm 6,6$  мм рт.ст. ( $p > 0,05$ ). В конце исследования 7 пациентам был дополнительно назначен гипотиазид в дозе 25 мг, а 5 – периндоприл в дозе 4 мг.

У пациентов 2а подгруппы средние значения САД исходно составили  $158,3 \pm 16,8$  мм рт.ст., ДАД –  $90 \pm 8,3$  мм рт.ст., соответственно. При монотерапии амлодипином в дозе 2,5 мг САД после лечения снизилось и составило  $146,4 \pm 14,3$  мм рт.ст., ДАД –  $91,4 \pm 14,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). Однако достичь целевого уровня АД на данной дозировке не удалось ни у одного пациента, и в конце исследования были назначены диуретики или ингибиторы АПФ.

На рис. 3 представлена динамика индексов периферического сопротивления (PI и IR) в общей сонной артерии (ОСА) у пациентов 1а и 2а подгрупп.

Приведенные данные продемонстрировали значимое положительное действие амлодипина в дозе 2,5 мг на показатели периферического сопротивления в ОСА. Бисопролол в дозе 2,5 мг не повышал базальный мышечный тонус в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий.

Трехнедельная терапия бисопрололом в дозе 5 мг в сутки привела к значимому снижению АД и достижению целевых уровней как после приема бисопролола (САД: с  $158,3 \pm 16,3$  до  $123,2 \pm 18,8$  мм рт.ст.; ДАД:

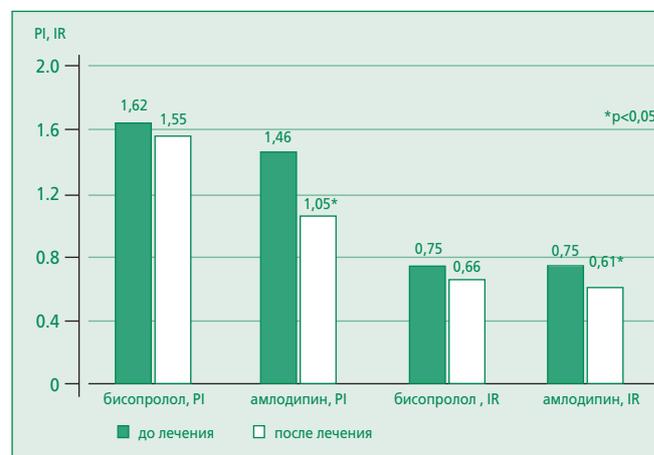


Рисунок 3. PI и IR в ОСА до и после лечения бисопрололом и амлодипином в дозе 2,5 мг

90±8,3 мм. рт.ст. до 78,8±5,1 мм. рт.ст.,  $p<0,05$ , соответственно). Прием амлодипина (5 мг в сутки) сопровождался снижением САД с  $156,4\pm 12,3$  до  $128,4\pm 10,2$  мм. рт.ст. и ДАД с  $88\pm 6,5$  до  $87,3\pm 11,2$  мм. рт.ст. ( $p<0,05$ ). Бисопролол в дозах 2,5 и 5 мг в сутки не снижал ЧСС менее 60 уд./мин, при этом отмечались достоверные различия в уменьшении ЧСС у пациентов обеих подгрупп до и после лечения ( $p<0,05$ ).

На рис. 4 представлена динамика индексов периферического сопротивления в ОСА у пациентов 1б и 2б подгрупп.

Полученные результаты продемонстрировали значимое снижение индексов периферического сопротивления в экстракраниальных отделах каротидных артерий под влиянием амлодипина в дозе 5 мг.

Данные о влиянии бета-адреноблокаторов на состояние перфузии головного мозга у пациентов с АГ неоднозначны. В нашем исследовании периферическое сопротивление под влиянием монотерапии бисопрололом снижалось, однако не достоверно. Следует отметить, что в работах других авторов [13, 14], изучавших влияние бета-адреноблокаторов (метопролол), также не было получено значимых различий в снижении периферического сопротивления. Однако в ряде исследований лечение атенололом снижало диастолическую скорость и повышало периферическое сопротивление у больных АГ 1-2 степени [10]. Исследование перфузии головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии до и после 3-месячной монотерапии бисопрололом у 30 пациентов с «мягкой» АГ не выявило значимого изменения перфузии головного мозга [9].

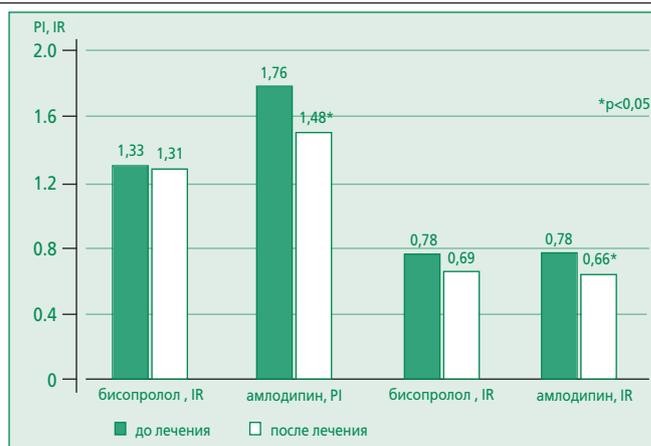


Рисунок 4. PI и IR ОСА до и после лечения бисопрололом и амлодипином в дозе 5 мг

### Заключение

Выявленные корреляции между показателями каротидной УЗДГ и показателями эластичности других сосудов большого круга кровообращения свидетельствуют о единой взаимосвязи процессов ремоделирования всех сосудистых бассейнов.

Амлодипин в дозах 2,5 и 5 мг оказывает отчетливое положительное действие на тонус ОСА и ВСА, уменьшая проявления «функционального» стеноза. Это важно для пожилых больных с ИСГ и выраженными дегенеративно-склеротическими изменениями каротидных артерий.

Бисопролол в дозах 2,5 мг и 5 мг не увеличивает периферическое сопротивление в брахиоцефальных сосудах, что подтверждает безопасность его применения у пациентов пожилого и старческого возраста с ИСГ и ИБС.

### Литература

- Шляхто Е.В., Конради А.О. Артериальная гипертензия у пожилых — новое о старом. Сердце 2008;7(3):145-52.
- Сторожаков Г. И., Червякова Ю.Б., Верещагина Г. С., Малышева Н. В. Эластические свойства артериальной стенки у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Клиническая геронтология 2006;(10):33-7.
- Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997.
- Рекомендации Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2007 г. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;1-2 (Приложение): 92-120.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.В. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Российский кардиологический журнал 2004;(4):53-6.
- Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Новые европейские рекомендации:  $\chi$ -блокаторы в лечении стабильной ишемической болезни сердца. РМЖ 2006;14(20):4-8.
- Марцевич С.Ю. Современное лечение артериальной гипертензии: изменились ли позиции  $\chi$ -адреноблокаторов? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(4):100-2.

- Небиеридзе Д.В., Мелия А., Кулиева Г.Р. Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;7(3):86-9.
- Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Горностаев В.В. Влияние терапии бисопрололом на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия 2003;9(5):160-3.
- Гапон Л.И., Веселина Г.Н., Колесникова С.Н., Прилепова А.А. Оценка влияния атенолола и нифедипина на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией в зависимости от факторов риска. Артериальная гипертензия 2003;9(5):172-6.
- Логачева И.В., Иванова И.В., Почепцова Л.В. Состояние мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2005;11(4):245-8.
- Носов В.П., Боровков Н.Н., Козенкова Н.И. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и состояния кровотока в сонных артериях у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Артериальная гипертензия 2005;11(1):41-4.
- Харахашян А.В., Терентьев В.П., Волкова Н.И. и др. Цереброваскулярные эффекты антигипертензивной терапии у женщин в перименопаузальном периоде. Артериальная гипертензия 2003;9(5):177-81.
- Хохлов А.Л., Шуникова М.И., Соснин А.Ю. и др. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертензией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;(4):33-8.

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

С.В. Мальчикова\*, Е.И. Тарловская

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

## Сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии

С.В. Мальчикова\*, Е.И. Тарловская

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

**Цель.** Провести сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** 140 больных эссенциальной АГ с анамнезом неэффективной предшествующей антигипертензивной терапии были рандомизированы в 4 группы по 35 человек. Группа А получала индапамид ретард и периндоприл; группа В - индапамид ретард и амлодипин; группа С - амлодипин и лизиноприл; группа D - амлодипин и бисопролол. Для фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» в нашем исследовании были использованы следующие суррогатные критерии эффективности: число больных, у которых было достигнуто целевое АД; динамика АД, эндотелиальной функции, альбуминурии и изменение качества жизни в процессе лечения. Для изучения качества жизни (КЖ) у больных применяли русскую версию опросника MOS-SF-36. Функцию эндотелия определяли с помощью ультразвука на аппарате Acuson 128 XP/10 в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовали иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (фирма «Roche»).

**Результаты исследования.** Оказалось, что терапия В - наименьшая по стоимости по сравнению с другими группами. В то же время, комбинация С наиболее эффективна. Применение фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» по степени снижения АД и по числу больных с положительным клиническим эффектом выявило, что наибольшей затратной эффективностью обладает комбинация С. Комбинация А оказалась менее эффективной и более дорогой, чем другие комбинации в процессе снижения АД. Однако для нормализации КЖ и функции эндотелия комбинация А лишь немного уступает по затратной эффективности комбинации С (ввиду более высокой стоимости оригинальных препаратов), а для снижения альбуминурии является самой экономичной.

**Заключение.** С позиции фармакоэкономики будет целесообразным использование комбинации периндоприл + индапамид ретард у больных АГ с выраженными органическими поражениями, в частности нефропатией, а комбинация лизиноприл + амлодипин - у пациентов без значимого поражения органов мишеней.

**Ключевые слова:** комбинированная терапия, артериальная гипертензия, анализ «затраты-эффективность».

**РФК 2009;5:35-40**

## The comparative cost-efficacy analysis of various antihypertensive therapies

S.V. Malchikova\*, E.I. Tarlovskaya

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

**Aim.** To perform the comparative cost-efficacy analysis of various antihypertensive therapies in hypertensives patients.

**Material and methods.** 140 hypertensive patients with history of ineffective antihypertensive therapy were randomized into 4 groups, 35 patients in each one. Patients of Group A received indapamide retard plus perindopril; group B - indapamide retard plus amlodipine; group C - amlodipine plus lisinopril; group D - amlodipine plus bisoprolol. The Russian version of general questionnaire MOS-SF-36 was applied for quality of a life estimated. Endothelium function was evaluated with B-mode ultrasonography (Acuson 128 XP/10). Albuminuria level was detected by immunoturbometric method (Integra-700, Roche).

**Results.** The drug combination B had the least cost. The drug combination C was the most effective. The drug combination C was the most economically rational. The drug combination A was the least economically rational for BP reduction. However the drug combination A was comparable with drug combination C in effects on quality of life and on endothelium function, and it was the most economically rational for albuminuria reduction.

**Conclusion.** Indapamide retard plus perindopril combination is the most economically rational in patients with target-organ lesions (nephropathy). Lisinopril plus amlodipine combination is economically rational in patients without target-organ lesions.

**Key words:** combined therapy, arterial hypertension, cost-efficacy analysis.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:35-40**

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

## Введение

Одной из наиболее актуальных проблем фармакоэкономики в кардиологии является оценка экономической эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) — одного из самых распространенных и “дорогих” заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Так, популяционная частота АГ среди взрослого населения составляет 15-20%, а ее распространенность у лиц пожилого и старческого возраста превышает 50%. Очевидно, что рост числа пациентов с АГ влечет за собой и увеличение расходов на лечение. Сама АГ не вызывает существенного ухудшения качества жизни и работоспособности. Однако она является основным фактором риска ряда серьезных сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего, инфаркта миокарда

и инсульта), лечение которых требует больших денежных затрат [2].

Известно, что антигипертензивная терапия приводит к значимому снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Очевидно, что решение о применении того или иного антигипертензивного препарата определяется его эффективностью, характером и частотой развития побочных эффектов, а также стоимостью [4]. Выбор тактики антигипертензивной терапии, основанный на доказательствах, полученных в ходе выполнения рандомизированных клинических испытаний, позволяет снизить расходы на лечение АГ [5].

В настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, и показания к ее назначению еще более расширились в Европейских Ре-

комендациях 2007 года [6], а также в отечественных Рекомендациях по диагностике и лечению АГ третьего пересмотра [7]. В настоящее время появилась необходимость изучения клинико-экономических преимуществ различных видов антигипертензивной терапии.

Несмотря на то, что раннее использование комбинированной гипотензивной терапии считается наиболее приемлемой тактикой лечения АГ, экономическая эффективность такой терапии исследована недостаточно [8]. В большей степени изучена экономическая эффективность применения монотерапии АГ [9, 10].

Цель настоящего исследования – провести сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии больных АГ.

## Материал и методы

В исследование включены 140 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет с анамнезом неэффективной предшествующей антигипертензивной терапии. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

### Критерии исключения из исследования:

- вторичная или злокачественная АГ;
- ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром;
- тахикардии, синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II – III степени;
- мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев, ретинопатия III – IV степени;
- ХСН III – IV ФК по NYHA;
- гипокалиемия < 3,4 ммоль/л или креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л;
- подагра, неконтролируемый сахарный диабет 2-го типа;

- печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы;
- тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические;
- тяжелая депрессия, анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками;
- беременность и лактация.

Для изучения влияния антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп все пациенты были рандомизированы методом конвертов в 4 группы по 35 человек в каждой. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходным клиническим и лабораторным показателям. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты группы А получали индапамид ретард 1,5 мг (Арифон ретард, Servie) и периндоприл 4/8 мг (Престариум, Servie); группы В – индапамид ретард 1,5 мг (Равел СР, KRKA) и амлодипин 5/10 мг (Тенокс, KRKA); группы С – амлодипин 5 мг и лизиноприл 10 мг (Экватор, Gedeon Richter); группы D – амлодипин 5/10 мг (Тенокс, KRKA) и бисопролол 5/10 мг (Конкор, MERCK).

В исследовании использовались только рациональные антигипертензивные комбинации [7], в которые были включены либо оригинальные лекарственные средства, либо качественные дженерики.

Эффективность и безопасность оценивали через 4, 8 и 12 недель (2, 3 и 4 визиты). При отсутствии достаточного снижения АД на комбинированной терапии увеличивали дозы антигипертензивных препаратов (в группе А – периндоприла до 8 мг; в группе В – амлодипина до 10 мг; в группе С – экватор 2 табл., в группе D – амлодипина или бисопролола до 10 мг). В случае чрезмерного снижения АД дозы уменьшали (в груп-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=140)

Показатель	Группы больных/комбинации				
	А	В	С	Д	
Возраст, г	57,0±9,1	57,9±9,3	55,1±8,5	58,1±9,0	
Пол (муж/жен), n	10/25	10/25	11/24	9/26	
Метаболический синдром, n	13	15	15	13	
Сахарный диабет 2 типа, n	10	6	6	10	
Систолическое АД, мм рт.ст.	164±10,7	159,1±16	157,6±12,9	162,6±16,5	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,6±8,1	92±11,3	90,9±9,7	94,6±10,4	
ЭЗВД, %	6,1±6,6	6,0±4,1	6,1±6,6	6,2±7,7	
Альбуминурия, мг/л	20,8±24,9	20,2±28,2	20,5±25,6	17,4±23,7	
Качество жизни	PCS, баллы	51,5±21,5	54,7±17,0	52,6±16,0	53,8±20,1
	MCS, баллы	52,6±21,2	51,9±19,7	48,6±17,1	51,4±20,4
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; PCS – суммарное измерение физического здоровья; MCS – суммарное измерение психологического здоровья. Данные представлены в виде M±SD					

Таблица 2. Фармакоэкономические показатели лечения различными антигипертензивными комбинациями

Группа/комбинация	Суммарные затраты на всех пациентов группы за 12 недель, руб.	Количество пациентов, с достигнутым целевым АД*, n
A	50 579,95	19
B	36 844,51	20
C	40 887,10	25
D	41 172,24	20

\* в каждой группе по 35 человек

пе А – периндоприла до 2 мг; в группе В – амлодипина до 2,5 мг; в группе С – экватор ½ табл., в группе D – амлодипина или бисопролола до 2,5 мг).

Окончательно эффективность комбинаций оценивали через 12 недель; данный срок обоснован фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами изучаемых препаратов, позволяющих им реализовать полный антигипертензивный эффект.

Для фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» в нашем исследовании были использованы следующие суррогатные критерии эффективности [11]: число больных, у которых было достигнуто целевое АД; динамика АД, эндотелиальной функции, альбуминурии и изменение качества жизни в процессе лечения.

При фармакоэкономических расчетах в данной работе были использованы только затраты, израсходованные на лекарственные препараты, так как в каждой группе больных применялась одинаковая схема лечебно-диагностических мероприятий.

Коэффициент затраты/эффективность вычисляли по формуле:

$CER = DC / Ef$ , где DC – затраты на лекарства в течение курса; Ef – эффективность.

Для изучения качества жизни (КЖ) у больных применяли русскую версию общего опросника MOS-SF-36 (MOS-SF-Item Short Form Health Survey).

Функцию эндотелия определяли с помощью ультразвука на аппарате Acuson 128 XP/10 в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц [12].

Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовался иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (фирма «Roche»).

Обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Biostatistics 4.03 (Stanton A. Glantz). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения  $M \pm \mu$ . Для установления различий между группами использовали дисперсионный анализ с критерием Ньюмена-Кейлса, для оценки в динамике – дисперсионный анализ повторных измерений. Различия средних величин признавались значимыми по уровню  $p < 0,05$ .

### Результаты

В табл. 3 представлены данные титрования доз антигипертензивных препаратов в процессе наблюдения. На фоне проводимой терапии всего 84 пациента (60%) достигли целевого АД через 12 недель лечения или ранее, а 56 человек (40%) не достигли целевого АД. На рис. 1 представлены сроки достижения целе-

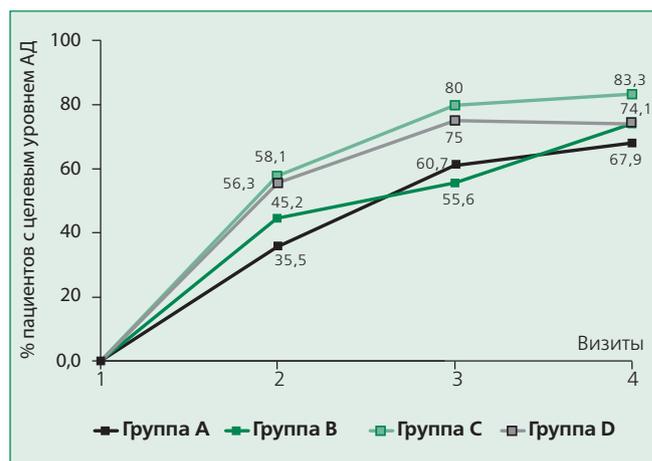


Рисунок 1. Сроки достижения целевого АД в различных группах в соответствии с графиком визитов

Таблица 3. Динамика АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями (M±SD)

Группа/комбинация	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
A	162±10,2	131,0±15,6*	93,6±7,2	79,1±10,9*
B	157,8±15,8	122,6±16,7*	91,5±10,3	74,1±12,5*
C	157,8±13,2	115,8±15,4* <sup>A</sup>	90,5±10,4	69,2±8,8* <sup>A</sup>
D	161,9±17,5	123,7±14,9*	95,9±10,5	74,4±11,6*

\* – различия с исходным значением достоверны ( $p < 0,05$ ); <sup>A</sup> – различия с группой А достоверны ( $p < 0,05$ )

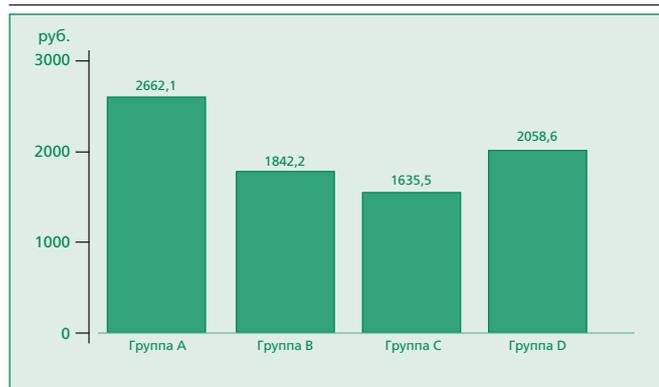


Рисунок 2. Сравнение коэффициентов «затраты-эффективность» при лечении различными антигипертензивными комбинациями

вого АД в различных группах в соответствии с графиком визитов.

В группе А только 19 пациентов (67,9%) достигли целевого АД за 12 недель. В группе В и D целевое АД было достигнуто у 20 пациентов (по 74,1%). В группе С целевое АД было достигнуто у 25 пациентов (83,3%).

Оценка стоимости терапии на данном этапе проводилась исходя из реально принятых препаратов (фактическая стоимость) и неиспользованных, но приобретенных согласно схеме назначения больными, выбывшими из исследования (неиспользованная или «переплаченная» стоимость).

Оказалось, что терапия в группе В наименьшая по стоимости по сравнению с другими группами. Суммарные затраты на всех пациентов данной группы составили 36844,51 руб (табл. 2). В то же время, комбинация С наиболее эффективна (количество больных, у которых было достигнуто целевое АД, наибольшее – 83,3%).

Наименьший коэффициент затратной эффективности получен в группе С при терапии, обеспечивающей максимальную величину эффекта при наименьшей стоимости (рис. 2).

То есть, чтобы добиться целевого АД у 1 больного, необходимо потратить 1635,48 рублей за 3 месяца. В то же время, комбинация в группе А менее эффективная и более дорогая, чем другие комбинации.

Для анализа «затраты-эффективность», где в роли меры эффективности выступала величина снижения АД

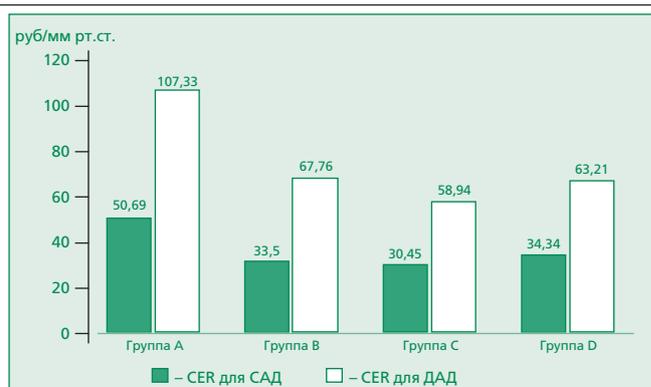


Рисунок 3. Сравнение коэффициентов «затраты-эффективность» при лечении различными антигипертензивными комбинациями для систолического и диастолического АД

(ДАД), мы рассчитали среднюю стоимость терапии за 3 месяца только тех больных, которые закончили исследование. В качестве величины затрат принимали прямые затраты на фармакотерапию (средняя стоимость лекарственных препаратов в течение 12 недель).

В процессе лечения из исследования выбыло всего 28 (20%) человек, в том числе 10 больных по причине неэффективности лечения. Динамика АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями среди закончивших лечение представлена в табл. 3.

Все комбинации достоверно снизили систолическое и диастолическое АД. При этом максимальный антигипертензивный эффект был достигнут с помощью комбинации С (достоверно с комбинацией А).

Средняя стоимость 12-недельного лечения 1 больного комбинацией В была наименьшей по сравнению с другими группами (табл. 4). В то же время, комбинация С – наиболее эффективна.

При проведении расчетов оказалось, что наиболее рентабельным является использование комбинации С (рис. 3). То есть для снижения систолического АД на 1 мм рт.ст. при лечении комбинацией С потребовалось 30,45 рублей, а диастолического АД – 58,94 рублей. По возрастанию соотношения «затраты/эффективность» далее следуют комбинации В и D (для диастолического АД в обратной последовательности). Наименее рентабельной является комбинация А.

Таким образом, анализ «затраты-эффективность» по степени снижения АД и по числу больных с положи-

Таблица 4. Фармакоэкономическая эффективность лечения больных, закончивших исследование

Группа/комбинация	Средние затраты на 1 пациента за 12 недель, руб.	ΔСАД, мм рт.ст.	ΔДАД, мм рт.ст.
А (n=28)	1 556,25	30,7	14,5
В (n=27)	1 179,11	35,2	17,4
С (n=30)	1 278,90	42,0	21,7
D (n=27)	1 308,44	38,1	20,7

Таблица 5. Динамика качества жизни в процессе наблюдения (M±SD)

Группа/комбинация	Δ PCS	Δ MCS
A	9,2 ±25,1	7,8±27,2
B	3,5±30,0	5±28,1
C	11,0±25,4	11,9±23,5
D	0,2±19,2	8,0±19,5

PCS – суммарный показатель физического здоровья; MCS – суммарный показатель психического здоровья

тельным клиническим эффектом выявил, что экономически наиболее выгодна комбинация С. Комбинация А оказалась наименее рентабельной при АГ. При этом необходимо подчеркнуть условность данного заключения, так как в анализ были включены как оригинальные препараты (арифон ретард, престариум, конкор), стоимость которых заведомо выше, так и дженерические средства, как правило, с более низкой ценой.

С позиций современной медицины, уровень АД и степень его коррекции не могут служить достоверным и окончательным критерием полноты терапевтического воздействия. Поэтому имеющиеся различия в выраженности плейотропных эффектов у современных антигипертензивных препаратов также должны учитываться при оценке их клинической и экономической эффективности.

С целью экономической оценки получения дополнительных, не связанных с АД эффектов, мы рассчитали коэффициенты «затраты-эффективность» для показателей качества жизни, эндотелиальной функции и степени альбуминурии.

В табл. 5 представлены данные об изменении суммарных показателей КЖ (физического и психического здоровья) через 12 недель лечения.

При расчете коэффициента «затраты-эффективность» в качестве критерия эффективности выступала величина динамики КЖ в баллах. В качестве затрат учитывали цену средней курсовой дозы за 12 недель лечения (табл. 4).

Для улучшения суммарного показателя, характеризующего физическое здоровье, на 1 балл потребуется 116,30 руб. при лечении комбинацией С; 169,16 руб. – при применении комбинации А; 327,53 руб. – комбинации В и 6542,2 руб. – комбинации D (рис. 4). В то же время, для улучшения суммарного показателя психического здоровья на 1 балл необходимо затратить 107,47 руб. при лечении комбинацией С; 163,54 руб. – при применении комбинации D; 199,52 руб. – при комбинации А и 235,82 руб. – при комбинации В. То есть для улучшения КЖ самыми экономичными являются комбинации С и А (даже с учетом высокой стоимости данного лечения). Возможность восстановления физического здоровья в процессе лечения

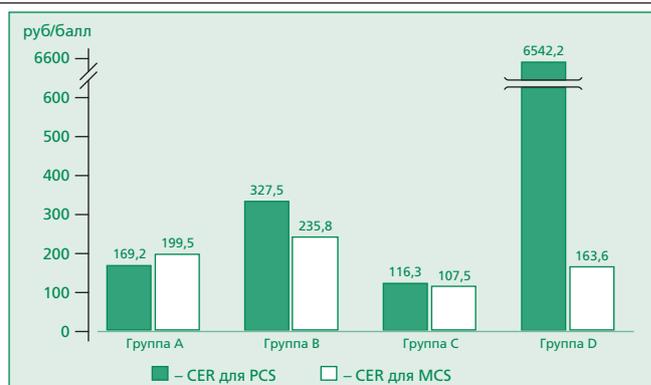


Рисунок 4. Сравнение коэффициентов «затраты-эффективность» при лечении различными антигипертензивными комбинациями для физического и психического здоровья

комбинацией D оказалась очень дорогостоящей.

В табл. 6 представлены показатели фармакоэкономической эффективности лечения, когда в роли меры эффективности выступает динамика эндотелийзависимой вазодилатации (основного параметра

Таблица 6. Фармакоэкономическая эффективность улучшения функции эндотелия

Группа/комбинация	Затраты в течение курса, руб.	Δ ЭЗВД (M±SD)	Коэффициент затраты/эффективность
A	1556,25	5,7±7,7*	273,03
B	1179,11	4,2±7,5	280,74
C	1278,90	5,8±6,3*	220,50
D	1308,44	0,7±6,4	1869,20

\* – различия с группой D достоверны (p<0,05)

улучшения функции эндотелия).

Для улучшения эндотелиальной функции на 1 % требуется 273,03 руб. при лечении комбинацией А; 280,74 руб. – при применении комбинации В; 220,50 руб. – при комбинации С и 1869,20 руб. – при комбинации D. Применение препаратов группы D для этих целей явилось самым малоэффективным и затратным и потребовало гораздо больше средств, чем при использовании других лекарственных средств.

Динамика альбуминурии в процессе лечения также может выступать в роли меры эффективности (табл. 7). Наилучший коэффициент «затраты/эффективность» в этом случае определяется у комбинации А (для уменьшения альбуминурии на 1% потребовалось затратить 157,2 руб.). На 63,3 руб. больше требуется на снижение альбуминурии при назначении комбинации С. Снижения альбуминурии при лечении комбинациями В и D получено не было.

Таблица 7. Фармакоэкономическая эффективность уменьшения альбуминурии

Группа/ комбинация	Затраты в течение курса, руб.	Δ Альбуминурии	Коэффициент затраты/эффективность
A	1556,25	-9,9*	-157,20
B	1179,11	8,3	NA
C	1278,90	-5,8	-220,5
D	1308,44	13,0	NA

\* – различия с группой D достоверны (p<0,05)

### Обсуждение

Полученная в нашем исследовании наибольшая рентабельность комбинации С (лизиноприл + амлодипин) с позиций снижения АД связана с высокой эффективностью этой комбинации (степень и частота снижения АД). Низкая фармакоэкономическая эффективность комбинации А связана как с недостаточно выраженным клиническим эффектом по сравнению с другими, так и с высокой стоимостью препаратов.

Следует подчеркнуть условность полученных результатов, так как в анализ были включены как оригинальные препараты, стоимость которых заведомо выше, так и дженерические средства, стоимость которых, как правило, ниже. Кроме того, препараты различаются своими органо-протективными свойствами, что также имеет значение при оценке их клинической эффективности.

По этой причине мы использовали в работе дополнительные критерии оценки эффективности терапии (суммарные показатели качества жизни, эндотелийзависимую вазодилатацию и динамику альбуминурии).

### Литература

- Chen G.J., Ferrucci L., Moran W.P., Pahor M. A cost-minimization analysis of diuretic-based antihypertensive therapy reducing cardiovascular events in older adults with isolated systolic hypertension. *Cost Eff Resour Alloc* 2005;3(1):2.
- Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004; 26(5):631-48.
- Hodgson T.A., Cai L. Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities. *Med Care* 2001;39(6):599-615.
- Monane M., Glynn R.J., Gurwitz J.H., et al. Trends in medication choices for hypertension in the elderly. The decline of the thiazides. *Hypertension* 1995;25(5):1045-51.
- Fischer M.A., Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 2004;291:1850-6.
- 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(6):1105-87.

Следует отметить, что это существенно изменило соотношение затрат для разных комбинаций. Так, самой затратной для физического показателя КЖ оказалась комбинация D, что может быть связано с худшей, по сравнению с другими, переносимостью. Высокая стоимость комбинации А при сопоставимых с комбинацией С показателях эффективности в коррекции эндотелиальной функции не позволила ей стать самой рентабельной. Вместе с тем, для снижения альбуминурии именно у комбинации А определялся наилучший коэффициент «затраты/эффективность». Это обусловлено, по-видимому, более выраженными органо-протективными свойствами этой комбинации препаратов.

### Заключение

Таким образом, проведенный в данной работе комплексный фармакоэкономический анализ выявил, что в плане снижения АД наибольшей рентабельностью обладает комбинация С, а комбинация А оказалась самой низкоэкономичной. Однако изменение критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии позволило установить, что для нормализации КЖ и функции эндотелия комбинация А лишь немного уступает по затратной эффективности комбинации С (ввиду более высокой стоимости оригинальных препаратов), а для снижения альбуминурии является самой экономичной. Поэтому будет целесообразным использование комбинации А (периндоприл + индапамид ретард) у больных АГ с выраженными органными поражениями, в частности нефропатией, а комбинации С (Экватор: лизиноприл + амлодипин) – у больных без значимого поражения органов-мишеней.

- Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение:2-32.
- Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens Suppl* 2001;19(3):S33-40.
- Фрисман М.В., Гельцер Б.И. Анализ прямых расходов при лечении некоторыми гипотензивными препаратами. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 1999;(4):109.
- Захаревич О.А., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б.. Анализ минимизации затрат и "затраты-эффективность" лечения больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2001;(2):47-51.
- Отраслевой стандарт "Клинико-экономические исследования. Общие положения" (ОСТ 91500.14.0001-2002).
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАЗОАКТИВНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

О.В. Федоришина<sup>1\*</sup>, А.А. Дзизинский<sup>1</sup>, К.В. Протасов<sup>1</sup>, В.А. Протасова<sup>2</sup>, Т.И. Кучерова<sup>2</sup>, Е.Г. Захарова<sup>2</sup>, Д.Д. Басхаева<sup>2</sup>, Т.С. Сухорослова<sup>2</sup>, О.В. Перкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра терапии и кардиологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей. 664079 Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

<sup>2</sup> Городская больница №1 г. Ангарска. 665813 Иркутская область, г. Ангарск, ул. Файзулина, д. 27, (86 квартал)

## Эффективность и безопасность вазоактивных бета-адреноблокаторов в условиях острой фармакологической пробы у больных артериальной гипертензией разного возраста

О.В. Федоришина<sup>1\*</sup>, А.А. Дзизинский<sup>1</sup>, К.В. Протасов<sup>1</sup>, В.А. Протасова<sup>2</sup>, Т.И. Кучерова<sup>2</sup>, Е.Г. Захарова<sup>2</sup>, Д.Д. Басхаева<sup>2</sup>, Т.С. Сухорослова<sup>2</sup>, О.В. Перкова<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Кафедра терапии и кардиологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей. 664079 Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100  
<sup>2</sup> Городская больница №1 г. Ангарска. 665813 Иркутская область, г. Ангарск, ул. Файзулина, д. 27, (86 квартал)

**Цель.** Оценить краткосрочную эффективность и безопасность небиволола и карведилола у больных артериальной гипертензией (АГ) разного возраста в условиях острой фармакологической пробы (ОФП).

**Материал и методы.** Обследовано 119 пациентов с АГ 2-3 степени в возрасте от 33 до 89 лет в двух подгруппах: молодого и среднего (30-59 лет) и пожилого и старческого возраста (≥60 лет). Проводили 48-часовое суточное мониторирование артериального давления (СМАД). По окончании первых суток исследования перорально назначали карведилол в дозе 12,5 мг/сут или небиволол 5 мг/сут. Сравнивали показатели СМАД в первые (до начала приема препаратов) и вторые сутки СМАД на фоне приема первой дозы.

**Результаты.** В ОФП с карведилолом и небивололом у пациентов молодого и среднего возраста выявлено значимое снижение систолического (-6,9 и -6,0 мм рт.ст., соответственно), диастолического (-4,6 и -4,7 мм рт.ст.) и пульсового (-1,7 и -1,4 мм рт.ст.) артериального давления (АД). В старшем возрасте прием первой суточной дозы небиволола не влиял на систолическое и пульсовое АД (-2,73 и +0,50 мм рт.ст., соответственно;  $p>0,05$ ), в отличие от карведилола (-5,27 и -1,43 мм рт.ст., соответственно;  $p<0,05$ ). Карведилол и небиволол увеличивали индекс времени гипотонии диастолического АД в первой подгруппе на 7,6 и 7,7%, соответственно, во второй - на 11,0% и 8,3%, соответственно.

**Заключение.** У больных АГ в возрасте старше 60 лет депрессорное влияние стартовой дозы карведилола на систолическое и пульсовое АД более выражено по сравнению с небивололом. Выявленное увеличение индекса времени гипотонии диастолического АД под влиянием обоих препаратов может ограничивать их использование у лиц с исходно низким диастолическим АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, карведилол, небиволол, суточное мониторирование артериального давления, острая фармакологическая проба.  
**РФК 2009;5:41-45**

## Efficacy and safety of vasoactive beta-blockers in acute pharmacological test in hypertensive patients of different ages

O.V.Fedorishina<sup>1\*</sup>, A.A.Dzizinsky<sup>1</sup>, K.V.Protasov<sup>1</sup>, V.A.Protasova<sup>2</sup>, T.I.Kucheroval<sup>2</sup>, E.G.Zakharoval<sup>2</sup>, D.D.Baskhaeval<sup>2</sup>, T.S.Sukhorosloval<sup>2</sup>, O.V.Perkoval<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Chair of Therapy and Cardiology, Irkutsk State Medical Institute for Postgraduate Education. Yubileyniy mikrorayon 100, Irkutsk, 664079 Russia  
<sup>2</sup> Angarsk city hospital №1. Fayzullina ul. 27 (quartal 86), Angarsk, Irkutsk Region, 665813 Russia

**Aim.** To evaluate a short-term efficacy and safety of nebivolol and carvedilol in hypertensive patients of different ages in acute pharmacological test (APT).

**Material and methods.** 119 patients with arterial hypertension (HT) 2-3 degrees aged 33-89 y.o. were involved into the study. Patients were split into 2 groups according to age: young and middle-aged patients (30-59 y.o.); elderly and senile patients (≥60 y.o.). All patients were randomized for carvedilol (12.5 mg once daily) or nebivolol (5 mg once daily) therapy after wash-out period (3-10 days). Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed one day before and one day after first drug taking and ABPM indices were compared.

**Results.** APT with carvedilol and nebivolol in patients of young and middle age showed significant antihypertensive effect on systolic (-6.9 and -6.0 mm Hg, resp.), diastolic (-4.6 and -4.7 mm Hg, resp.) and pulse (-1.7 and -1.4 mm Hg, resp.) blood pressure (BP). In patients of elderly and senile age the first daily dose of nebivolol did not have influence on systolic and pulse BP (-2.73 and +0.50 mm Hg, resp.,  $p>0.05$ ), unlike carvedilol (-5.27 and -1.43 mm Hg, resp.  $p<0.05$ ). Carvedilol and nebivolol increased of hypotension time index for diastolic BP in younger (7.6 and 7.7%, resp.) and elder (11 and 8.2% resp.) patients.

**Conclusion.** Carvedilol in initial dose reduces systolic and pulse BP more significantly than nebivolol does in hypertensive elderly and senile patients. Increase of hypotension time index for diastolic BP revealed for both drugs can limit their use in patients with initially low diastolic BP.

**Key words:** arterial hypertension, carvedilol, nebivolol, ambulatory blood pressure monitoring, acute pharmacological test.  
**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:41-45**

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

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в России и за рубежом, ключевой фактор, ухудшающий прогноз жизни пациентов [1]. Важным аспектом проблемы является поиск оптимальных путей медикаментозной коррекции АГ. Часто при выборе антигипертензивных препаратов используется

эмпирический подход. В то же время, предложены методы индивидуального подбора препаратов, одним из которых является острая фармакологическая проба (ОФП). Она позволяет оценить индивидуальную чувствительность к препарату, его переносимость и степень снижения артериального давления (АД) [2]. Это связано с тем, что чрезмерное сниже-

Таблица 1. Исходная характеристика возрастных подгрупп; Ме (ИИ)

Показатель	1 подгруппа (30-59 лет)		2 подгруппа (≥60 лет)	
	Карведилол (n=37)	Небиволол (n=21)	Карведилол (n=40)	Небиволол (n=21)
Пол (мужчин/женщин), n	14/23	8/13*	15/25	7/14*
Возраст, лет	47(32-59)	46(33-53)	73(61-84)	73(60-89)
САД-24, мм рт.ст.	131,8 (121-156)	131,2 (109-168)	134,4 (112-163)	134,6 (108-167)
ДАД-24, мм рт.ст.	82,4 (73-93)	80 (69-106)	74,5 (56-102)	71,9 (61-96)
ЧСС-24, уд./мин.	80,6 (66-95)	84,4 (69-97)	71,9 (55-114)	72 (55-87)

\* – значимость различий по  $\alpha^2$   
 Ме – медиана, ИИ – интерквартильный интервал  
 САД-24, ДАД-24 и ЧСС-24 – среднесуточные значения САД, ДАД и ЧСС

ние АД ночью является потенциально опасным с точки зрения риска гипоперфузионных осложнений со стороны сердца (особенно у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца) и головного мозга [3,4]. Прежде всего, это относится к пациентам пожилого и старческого возраста вследствие высокой частоты атеросклеротического поражения сосудов головного мозга [4], барорефлекторной дисфункции [5], сдвига кривой ауторегуляции мозгового кровотока [6].

В литературе имеются данные об эффекте первой дозы короткодействующих антигипертензивных препаратов, таких как каптоприл, нифедипин [7,8], пропранолол [9]. Также в условиях ОФП изучались лозартан и метопролола тартрат [8]. Безопасность и краткосрочная эффективность современных вазоактивных  $\alpha$ -блокаторов, таких как небиволол и карведилол, в зависимости от возраста больных АГ изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить в условиях ОФП краткосрочную эффективность и безопасность небиволола и карведилола у больных АГ разного возраста.

## Материал и методы

Обследовано 119 пациентов в возрасте от 33 до 89 лет. Критериями включения были наличие АГ 2-3-й степени (ВНОК, 2008 [10]) и возраст старше 30 лет. В исследование не включали пациентов с повышенной чувствительностью и противопоказаниями к приему исследуемых препаратов, симптоматической АГ, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда и мозговым инсультом в предшествующие 6 месяцев.

За 3-10 дней до начала исследования (но не менее пяти периодов полувыведения препаратов) отменялась предшествующая антигипертензивная терапия. По окончании «отмывочного» периода пациентов рандомизировали методом конвертов в группы приема карведилола и небиволола. Каждая группа была разделена по возрасту на две подгруппы: первая включала пациентов молодого и среднего (от 30 до 59 лет), вторая – пожилого и старческого возраста (60 лет и

старше). Всем пациентам проводили 48-часовое мониторирование АД (Meditech Cardio Tens-01, Венгрия) с интервалом измерений 15 минут в дневной период и 30 минут – в ночной. По окончании первых суток исследования на фоне продолжающегося мониторирования АД перорально назначали карведилол (Акридилол®, «Акрихин», Россия) в дозе 12,5 мг в сутки (по 6,25 мг в 9 и 21 час) или небиволол 5 мг (Небилет®, «Берлин Хеми», Германия).

Анализировали стандартные показатели суточного мониторирования АД (СМАД): среднее систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и пульсовое АД (ПАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), индекс времени (ИВ) гипертензии (процент измерений выше 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью) [11]. Для оценки снижения АД использовали индекс времени гипотонии (ИВГ, процент измерений ниже 90/70 мм рт.ст. днем и 80/60 мм рт.ст. ночью) [12]. Указанные параметры рассчитывали и сравнивали в первые (до начала приема препаратов) и вторые сутки мониторирования на фоне приема первой дозы. Средние значения отображали в виде медиан (Ме) с интерквартильным интервалом (ИИ), разницу показателей первых и вторых суток – в виде дельты ( $\Delta$ ). Значимость различий в независимых выборках определяли по Манну-Уитни, в зависимых – по Вилкоксоу. Для сравнения подгрупп по качественному признаку использовали критерий  $\alpha^2$ .

## Результаты

Исходная характеристика подгрупп представлена в табл. 1. Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту, исходным среднесуточным уровням САД, ДАД и ЧСС.

В табл. 2 приведены показатели СМАД до и после приема стартовой дозы препаратов у пациентов первой подгруппы. У лиц молодого и среднего возраста в ОФП отмечена сходная динамика показателей СМАД под влиянием карведилола и небиволола. Оба препарата значительно снижали среднесуточные САД и ДАД. При этом карведилол, в отличие от небиволола, уменьшал уровень ПАД. Оба препарата урежали ЧСС и уве-

Таблица 2. Параметры СМАД на фоне приема первой суточной дозы препаратов у пациентов молодого и среднего возраста; Ме (ИИ)

Среднесуточные показатели	Карведилол		Небиволол	
	Исходно	ОФП	Исходно	ОФП
САД-24, мм рт.ст.	131,8(121-156)	124,4 (102-152)***	131,2 (109-168)	126,9 (109-164)***
ДАД-24, мм рт.ст.	82,4 (73-93)	76,8 (62-91)***	79,9 (69-106)	74 (69-103)***
ПАД-24, мм рт.ст.	49,1 (37-63)	47,6 (34-63)***	50 (40-69)	49,3 (38-67)*
ЧСС-24, уд/мин	80,6 (66-95)	76,6 (64-95)***	84,4 (69-97)	74,9 (63-90)*** <sup>1</sup>
ИВГ САД - 24, % <sup>а</sup>	0±0	0,7±2,0**	0,2±0,9	0±0
ИВГ ДАД - 24, % <sup>а</sup>	10,6±8,8	18,2±14,8***	10,0±9,2	17,7±15,1**

\*-p<0,05; \*\*-p<0,01; \*\*\*-p<0,001 – значимость различий по сравнению с исходными показателями;  
<sup>1</sup> – значимость различий между степенью изменения показателя в исследуемых группах;  
 а – для наглядности приведены среднеарифметические значения (M±m), так как все медианы равны нулю

Таблица 3. Параметры СМАД на фоне приема первой суточной дозы препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста; Ме (ИИ)

Среднесуточные показатели	Карведилол		Небиволол	
	Исходно	ОФП	Исходно	ОФП
САД-24, мм рт.ст.	134,4 (112-163)	127,1 (108-175)***	134,6 (108-167)	131,3 (102-175)
ДАД-24, мм рт.ст.	74,5 (56-102)	70,5 (59-97)***	71,9 (61-96)	68,3 (57-94)**
ПАД-24, мм рт.ст.	60,2 (43-88)	58,7 (43-94)***	63 (42-86)	60,9 (41-92)
ЧСС-24, уд/мин	71,9 (55-114)	67,5 (55-89)***	71,9 (55-87)	66,8 (46-81)**
ИВГ САД - 24, % <sup>а</sup>	0,3±1,2	0,7 ±1,6**	1,1±3,0	1,5±4,3
ИВГ ДАД - 24, % <sup>а</sup>	27,5±19,5	38,5±22,4***	30,0±22,4	38,3±27,1*

\*-p<0,05; \*\*-p<0,01; \*\*\*-p<0,001 – значимость различий по сравнению с исходными показателями;  
 а – для наглядности приведены среднеарифметические значения (M±m), так как все медианы равны нулю

личивали ИВГ: карведилол – для САД и ДАД, небиволол – только для ДАД.

В табл. 3 представлены показатели СМАД исходно и на фоне приема первой дозы препаратов во второй подгруппе. У пациентов старшей возрастной подгруппы карведилол значимо снижал среднесуточные показатели САД и ДАД, соответственно, увеличивая ИВГ ДАД, уменьшал уровень ПАД. Как оказалось, при использовании стартовой дозы небиволола снижалось только среднесуточное ДАД и, соответственно, увеличивался ИВГ ДАД. Оба препарата урежали ЧСС.

Побочных эффектов при приеме стартовых доз карведилола и небиволола не наблюдалось.

## Обсуждение

При подборе антигипертензивной терапии немаловажное значение имеет индивидуальная чувствительность к препарату и его переносимость. В полной мере это относится к пациентам пожилого и старческого возраста, у которых необходимо учитывать ряд факторов, влияющих на эффективность антигипертензивных средств. Среди них изменение секреторной и моторной функции желудка, снижение активности

печеночных ферментов и микросомального окисления в печени, уменьшение почечного кровотока, снижение чувствительности адренорецепторов, увеличение жесткости артерий, гипертрофия сосудистой стенки [13].

Известно, что карведилол и небиволол наряду с  $\alpha$ -адреноблокирующим действием обладают отчетливым вазодилатирующим эффектом. При этом механизмы влияния на тонус периферических сосудов у препаратов принципиально различаются. Карведилол обладает  $\Delta$ -адреноблокирующей активностью [14], а небиволол приводит к высвобождению эндотелиального фактора релаксации (оксида азота) сосудистой стенкой и замедляет его распад [15]. Гипотензивный эффект стартовой дозы карведилола был отмечен и ранее [16-18]. Литературных сведений о влиянии небиволола на уровень среднесуточного АД в ОФП нами не найдено. Не проводился также сравнительный анализ их краткосрочной эффективности и безопасности как в молодом возрасте, так и у пожилых больных АГ. Это и определило выбор препаратов для исследования.

Информативным и объективным методом оценки индивидуальной чувствительности к препарату является ОФП [2]. Это подтвердилось результатами на-

шего исследования. Прием первой дозы обоих препаратов приводил к снижению АД. Однако реакция гемодинамики в зависимости от возраста пациентов на прием стартовых доз карведилола и небиволола была различной. Если в первой подгруппе (до 60 лет) оба препарата достоверно снижали среднесуточные САД, ДАД и урежали ЧСС, то у пациентов пожилого и старческого возраста влияние небиволола на уровни САД и ПАД оказалось недостаточным. Этот факт невозможно объяснить длительностью действия препарата, так как максимальная концентрация небиволола в плазме крови достигается через 0,5-2 часа, а его эффективность не зависит от возраста [19]. Причиной меньшего депрессорного влияния стартовой дозы небиволола у пожилых пациентов может явиться более полный отрицательный инотропный эффект карведилола вследствие сдвига соотношения  $\chi_1$ : $\chi_2$ -адренорецепторов в сторону последних и появления в миокарде  $\Delta_1$ -адренорецепторов [20]. Кроме того, дополнительный гипотензивный эффект карведилола может быть обусловлен блокадой  $\Delta_1$ -адренорецепторов в почках, что приводит к подавлению почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16-18]. Наконец, карведилол в силу выраженной периферической вазодилатации и, соответственно, более позднего возврата пульсовой волны, по-видимому, не влиял на центральное САД в аорте. В то же время, высвобождение оксида азота сосудистой стенкой под влиянием небиволола (а значит, его вазодилатирующее действие) у пожилых лиц в условиях повышенной жесткости сосудов может замедляться.

Динамика ПАД на фоне антигипертензивной терапии до сих пор остается малоизученной. Вместе с тем доказано, что ПАД, увеличиваясь по мере старения, ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений АГ [21]. Анализ полученных результатов показал, что в старшей возрастной подгруппе прием стартовой дозы карведилола, в отличие от небиволола, приводил к достоверному уменьшению ПАД. Указанный эффект сохраняется и при более длительном использовании препарата [22,23], что еще раз дока-

зывает информативность ОФП. Это преимущество делает обоснованным выбор карведилола при назначении  $\chi$ -адреноблокаторов у пожилых пациентов.

В качестве одного из критериев безопасности антигипертензивной терапии можно рассматривать частоту эпизодов гипотонии. Так как общепринятых нижних пороговых значений для отдельных измерений АД при СМАД не существует, в нашем исследовании ИВГ определялся как доля (в %) измерений АД ниже 90/70 мм рт.ст. днем и ниже 80/60 мм рт.ст. ночью. Учитывая это, можно говорить об отсутствии избыточного гипотензивного воздействия препаратов на уровень САД. Индекс времени гипотонии САД не изменялся за исключением небольшого, но достоверного увеличения (на 0,7%) под воздействием карведилола у молодых пациентов. Это же было выявлено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при приеме первой дозы карведилола и подтвердилось при курсовом лечении [24]. В то же время, обращает на себя внимание отчетливое увеличение длительности гипотонии по ДАД под влиянием обоих препаратов в обеих подгруппах. Известно, что низкое ДАД создает опасность развития в ночное время транзиторных ишемических мозговых атак и инсультов [25]. Это может ограничивать использование изучаемых препаратов у лиц с исходно низким ДАД, особенно при изолированной систолической АГ.

## Заключение

В острой фармакологической пробе с карведилолом (Акридилололом) и небивололом (Небилетом) у пациентов молодого и среднего возраста выявлено значимое снижение систолического, диастолического и пульсового АД. У больных АГ в возрасте старше 60 лет депрессорное влияние стартовой дозы карведилола на систолическое и пульсовое АД более выражено по сравнению с небивололом. Оба препарата независимо от возраста пациентов оказались безопасными по избыточному гипотензивному воздействию на систолическое АД, однако увеличивали индекс времени гипотонии диастолического АД.

## Литература

1. Stokes J. 3rd, Kannel W.B., Wolf P.A. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study--30 years of follow-up. Hypertension. 1989;13(5 Suppl):113-8.
2. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Фармакотерапия гипертонической болезни. М.: Русский врач; 2002.
3. Kario K., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. Clin Exp Hypertens 2004;26(2):177-89.
4. Bastos J.M., Bertoquini S., Silva J.A., Polónia J. Relationship between ambulatory blood pressure monitoring values and future occurrence of ischemic cerebrovascular and coronary events in hypertensive patients. Rev Port Cardiol 2006;25(3):305-16.
5. Head G.A. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1995;26(Suppl 2):S7-16.
6. Chillon J.M., Baumbach G.L. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on cerebral arteriolar dilatation in hypertensive rats. Hypertension 2001;37(6):1388-93.
7. Абасова Л.И. Влияние однократного приема каптоприла и коринфара на результаты эргометрической пробы у больных со стенокардией напряжения. Кардиология 1985;25(7):85-9.
8. Аргунова М.О., Автандилов А.Г. Влияние нифедипина и лозартана на эндотелиальную функцию у больных с артериальной гипертензией и с некоторыми факторами риска при острой фармакологической пробе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(1):24-28.
9. Шехтман М.М., Елохина Т.Б., Петрова С.Б., Соколова М.Ю. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов при гестозах у беременных с различными типами центральной гемодинамики. Гинекология 2001;3(2):68-70.
10. 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 2):1-32.
11. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. М.: Медицина; 1998.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М.: Реафарм; 2004.
13. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная Гипертензия У лиц Старших возрастных групп. М.: МИА; 2002.
14. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. М.: Литтерра; 2004.
15. Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. Circulation 2005;112(8):1198-205.
16. McTavish D., Campoli-Richards D., Sorkin E.M. Carvedilol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1993;45(2):232-58.
17. Dunn C.J., Lea A.P., Wagstaff A.J. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. Drugs 1997;54(1):161-85.
18. Carlson W., Gilbert E. Carvedilol. In: Messerli FH, editor. Cardiovascular drug therapy. Philadelphia: Saunders; 1996. P.583-599.
19. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА; 2005.
20. Гуревич М.А. Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал 2004;(2):5-10.
21. Franklin S.S. Hypertension in older people: part 1. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8(6):444-9.
22. Weber M.A., Sica D.A., Tarka E.A. et al. Controlled-release carvedilol in the treatment of essential hypertension. Am J Cardiol 2006;98(7A):32L-38L.
23. Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоришина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. Лечащий врач 2008;(6):108-10.
24. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Борисов Н.Е., Моисеев В.С. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных с застойной сердечной недостаточностью. Кардиология 1998;38(2):43-6.
25. Bassetti C., Aldrich M. Night time versus daytime transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a prospective study of 110 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(4):463-7.

# ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КЛОПИДОГРЕЛА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

А.Л. Аляви\*, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

Республика Узбекистан, 100071 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

## Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме

А.Л. Аляви\*, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви

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

**Цель.** Изучить агрегационную активность и морфологию эритроцитов у больных острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от его типа, клинического течения, а также их изменение под влиянием терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК), клопидогрелом и комбинированной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел).

**Материал и методы.** В исследование были включены 98 пациентов с ОКС (67 мужчин и 31 женщина; возраст  $59,6 \pm 10,8$  лет). Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от применяемого антиагрегантного препарата (АСК; клопидогрел; АСК+клопидогрел). Оценивали агрегационную активность и морфофункциональное состояние эритроцитов в динамике - в момент поступления, на 3 и на 7 сутки лечения.

**Результаты.** Высокая эффективность антиагрегантной терапии выявлена в группе, получавшей антиагреганты в комбинации. В данной группе было достигнуто наибольшее снижение агрегационной активности эритроцитов и уменьшение содержания патологических форм клеток в периферической крови уже к 3-м суткам исследования, с возрастанием эффекта к 7-м суткам.

**Заключение.** Эффект всех применяемых препаратов был значимым. Антиагрегантный эффект клопидогрела превосходил таковой АСК. Комбинированная терапия превышала по эффективности монотерапию каждым из препаратов.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, агрегация эритроцитов, антиагрегантная терапия, структурно-функциональное состояние эритроцитов, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота.

РФК 2009;5:46-52

## Effects of acetylsalicylic acid and clopidogrel on morphofunctional status of erythrocytes in patients with acute coronary syndrome

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

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

**Aim.** In patients with acute coronary syndrome (ACS) to study an aggregation activity and morphology of erythrocytes and to assess their changes during therapy with acetylsalicylic acid, clopidogrel and combined antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and clopidogrel).

**Material and methods.** 98 patients (67 men and 31 women, aged  $59,6 \pm 10,8$  y.o.) with ACS were included in the study. Patients were split in 3 groups depending on prescribed antiplatelets (acetylsalicylic acid; clopidogrel; acetylsalicylic acid+clopidogrel). Aggregation activity and morphofunctional status of erythrocytes were evaluated at baseline, after 3 and 7 days of treatment.

**Results.** The highest efficacy of antiaggregant therapy was observed in patients receiving antiplatelet combination. In this group there was a maximal reduction of erythrocyte aggregation and a number of pathological erythrocytes in peripheral blood by the 3rd day of therapy. This effect was increasing by the 7th day.

**Conclusion.** The effect of all antiplatelet drugs was significant. The antiaggregant effect of clopidogrel was more significant than this for acetylsalicylic acid. Efficacy of combined therapy was higher than these for each drug alone.

**Key words:** acute coronary syndrome, erythrocytes aggregation, antiplatelet therapy, clopidogrel, acetylsalicylic acid.

Rational Pharmacother. Card. 2009;5:46-52

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

Современное лечение и профилактика сердечно-сосудистых осложнений невозможны без четкого представления о механизмах тромбообразования, материальным субстратом которого являются тромбоциты, эритроциты, фибриноген. Эти процессы (макро- и микротромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока — остром коронарном синдроме (ОКС), включая инфаркт миокарда (ИМ). В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов (ускоренный, турбулентный ток крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда). Это способствует повреждению эндотелия и «обнажению» коллагена — одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндоте-

лиальным слоем, в частности, с главным стимулятором адгезии — коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб. Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном  $A_2$  ( $TxA_2$ ) — продуктом метаболизма арахидоновой кислоты [1-5].

Поэтому, учитывая ведущую роль коронарного тромбоза в патогенезе ОКС, очевидна важность адекватной антитромботической терапии. На сегодняшний день для этого применяют прямые (гепарин, гирудин) и непрямые (синкумар, варфарин) антикоагулянты, антиагреганты (аспирин, тиклопидин, блокаторы IIв/IIIa рецепторов) и тромболитические средства [6-10].

Нарушения свертываемости крови играют важную

роль в патогенезе атеросклероза, ИМ, ухудшении микроциркуляции и других патологических состояний. Этиология и патогенез тромбозов включают много факторов, в том числе изменения гемодинамики, функционального и морфологического состояния стенок сосудов, нарушения плазменного и клеточного звеньев системы гемостаза и др. Изменение функционального состояния эндотелия является ведущей причиной патологического тромбообразования при многих заболеваниях (атеросклероз, диабет и др.) [1,11].

Стандартом антитромбоцитарной терапии при ОКС является ацетилсалициловая кислота (АСК), в результате действия которой длительно и необратимо подавляется активность циклооксигеназы [12,13]. Но, несмотря на ряд бесспорных достоинств АСК (доказанная эффективность, многолетний опыт применения, высокая безопасность, низкая стоимость), существуют причины, по которым продолжают поиски новых более эффективных и безопасных препаратов. При приеме АСК сохраняется довольно высокая частота трансформации ОКС в ИМ, а также частое рецидивирующее течение, связанное с ретромбозом коронарных артерий [14,15]. Кроме того, подавление активности циклооксигеназы в эндотелиальных клетках может способствовать уменьшению образования антитромботических и вазодилаторных простагландинов, прежде всего простагландина. К недостаткам АСК относят ее ulcerогенное действие и возможность развития бронхоспазма у пациентов, страдающих аллергией к салицилатам. По этим причинам имеется ряд противопоказаний к применению АСК: непереносимость (в виде бронхиальной астмы), геморрагические диатезы, активная пептическая язва, а также наличие любого другого серьезного источника желудочно-кишечного или мочевого кровотечения [16,17].

Исходя из вышеизложенного, понятен интерес к применению при ОКС нового антитромбоцитарного препарата клопидогрела, влияющего на агрегантное состояние крови.

Цель данного исследования — изучение агрегантной активности и морфологии эритроцитов у больных ОКС в зависимости от его типа, клинического течения, а также их изменения под влиянием терапии АСК, клопидогрелом и комбинированной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел).

## Материал и методы

В исследование были включены 98 пациентов, госпитализированных в отделение кардиореанимации и неотложной кардиологии Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи Минздрава Республики Узбекистан с диагнозом ОКС. Средний возраст пациентов составил  $59,6 \pm 10,8$  лет.

Из 98 пациентов было 67 (68,3%) мужчин и 31 (31,7%) женщина.

Критерии исключения:

- органические пороки сердца;
- фибрилляция предсердий;
- выраженные сопутствующие нарушения внутренних органов, требующие дополнительных лечебных мероприятий.

Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев (9 мужчин и 9 женщин) без признаков поражения сердечно-сосудистой системы, средний возраст которых составил  $52,4 \pm 1,6$  лет ( $p > 0,05$  по сравнению с группой ОКС).

Всем пациентам при поступлении проводилось первичное обследование, включающее исследование агрегации эритроцитов. Представители контрольной группы также прошли обследование по той же программе. Всем больным проводилось лечение ОКС в зависимости от его типа согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2001). В процессе лечения на 3-и и 6-7-е сутки проводились повторные обследования с целью исследования динамики функционального состояния сердечно-сосудистой системы и гемореологии на фоне применяемых схем терапии.

Среди пациентов, включенных в исследование, у 30 человек (30,6%) был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. У остальных 68 пациентов (69,4%) наблюдался ОКС без подъема сегмента ST. После первичного обследования все больные были случайным образом распределены на группы в зависимости от проводимой антиагрегантной терапии. Пациенты группы А ( $n=30$ ) в качестве антиагрегантной терапии на фоне базисного лечения получали АСК в дозе 100 мг/сут, а пациенты группы К ( $n=28$ ) — клопидогрел в дозе 300 мг при поступлении и 75 мг/сут в дальнейшем. Пациенты группы А+К ( $n=40$ ) в качестве антиагрегантной терапии получали и АСК и клопидогрел в указанных выше дозах. Группы терапии были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Среди пациентов с ОКС с подъемом ST ( $n=30$ ) диагноз нестабильной стенокардии (НС) был поставлен в 20% случаев ( $n=6$ ), ИМ без Q — в 40% ( $n=12$ ) случаев, а ИМ с зубцом Q — в 40% ( $n=12$ ) случаев. Среди больных ОКС без подъема ST наблюдалось следующее распределение клинических исходов: НС — 29 (42%), ИМ без Q — 38 (56%), ИМ с зубцом Q — 1 (2%). Отмечено достоверное различие клинических исходов в зависимости от исходного типа ОКС ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов по типам ОКС так же, как и по его исходам, в группах терапии значимо не различалось. Среди больных ОКС с подъемом ST, получавших аспирин, достоверно чаще диагностировался ИМ, по сравнению с пациентами без значимых изме-

Таблица 1. Распределение пациентов в группах терапии по типам ОКС и клиническим исходам

Клиническая группа		Группа терапии		
		А (n=30)	К (n=28)	А+К (n=40)
Тип ОКС	ОКС ST, n (%)	6 (20)	10 (35)	14 (35)
	ОКС, n (%)	24 (80)	18 (64)	26 (65)
Исход ОКС	НС, n (%)	12 (40)	10 (36)	13 (33)
	ИМ, n (%)	13 (43)	15 (53)	22 (55)
	ИМ Q, n (%)	5 (17)	3 (11)	5 (12)

нений ЭКГ. В то же время, среди пациентов, получавших клопидогрел и комбинированную антиагрегантную терапию, частота различных клинических исходов не зависела от типа ОКС.

Исследование морфологических особенностей периферического пула эритроцитов методом ЭМТК (экспресс-методика «толстой» капли) проведено 98 больным ОКС (при поступлении больного и на 6-7 день терапии).

Морфофункциональное состояние эритроцитов оценивалось с использованием световой микроскопии (микроскопы Биолам И и Биолам И2) методом ЭМТК, разработанным в Республиканском Специализированном Центре Хирургии им. В.В. Вахидова для изучения дискретных структур (патент РУз № МКИ 6А 61 В 10/00). Светооптические микрофотографии получали на микроскопе «Ломо», сопряженном с цифровой камерой «Сапон» и компьютером. Для проведения морфометрических исследований с помощью световой микроскопии образцы крови в количестве 0,5 мл фиксировали в 1,5-2 мл 2,5%-ного раствора глутарового альдегида.

Регистрировали процентное соотношение эритроцитов дискоидной формы и деформированных клеток с учетом обратимо деформированных и необратимо деформированных форм (программа «Экспресс диагностика форм эритроцитов», патент № ED-5-05).

Структурно-функциональную характеристику мембран эритроцитов оценивали по классификации, предложенной Г.И. Козинцом с соавт. (1977). Эритроциты делили на 10 классов: дискоциты (Д); обратимо деформированные (т.е. способные спонтанно восстанавливать форму, ОД): дискоциты с одним выростом, с гребнем, с множественными выростами, в виде тутовой ягоды, стоматоциты; необратимо деформированные (предгемолитические, НОД): сфероциты, сфероциты с шипами, эритроциты в виде спущенного мяча, дегенеративные формы. Количественное соотношение нормальных и патологических форм эритроцитов рассчитывали с помощью индексов трансформации (ИТ)=(ОД+НОД)/Д; индекса обратимой трансформации (ИОТ)=ОД/Д; индекса необратимой трансформации (ИНОТ)=НОД/Д. Также

оценивалось процентное соотношение неагрегированных (свободных) эритроцитов (ПНА).

Агрегационная активность эритроцитов оценивалась по балльной системе с использованием световой микроскопии. Учитывались количество и размер агрегатов, их разветвленность. Исследование проводилось при поступлении больного в клинику и на 3-и и 6-7-е сутки терапии.

Данные были обработаны с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2000. Определялись средние арифметические величины и стандартное отклонение. Значимость различий межгрупповых показателей рассчитывалась для параметрических величин с использованием парного, непарного и двухвыборочного критериев Стьюдента для 2-х групп сравнения и ANOVA для 3-х и более групп. Для сравнения непараметрических величин использовали критерий  $\chi^2$ . В качестве уровня значимости принималась вероятность более 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Исследование морфологических особенностей эритроцитов (табл. 2) показало, что в контрольной группе в основном встречались дискоциты, изредка встречались стоматоциты и эхиноциты (рис. 1).

У больных ОКС выявлено существенное изменение формы эритроцитов. При этом доминировали патологические формы, такие как эхиноциты и стоматоциты, наблюдалось появление необратимо деформированных форм. Доля дискоцитов оказалась значительно снижена. Стоматоциты и эхиноциты формировали характерные скопления с прядями фибрина. Эти скопления с присоединяющимися тромбоцитами вытянутой формы могут служить микроэмболами, способными обтурировать просвет сосуда (рис. 2).

К концу 6-7-х суток в группе А наблюдалось значимое увеличение количества дискоцитов, что свидетельствует о нормализации структурно-функционального состояния мембран эритроцитов. При этом эритроциты формировали скопления в виде микроэмболов (рис. 3).

В группе К наблюдался более выраженный положительный эффект на морфологию эритроцитов — доля дискоцитов была значимо больше, чем в группе А, стоматоциты встречались редко (рис. 4). При этом скоплений в виде микроэмболов обнаружено не было, отложения фибрина не выявлялись.

Комплексное применение А+К привело к значимому положительному эффекту на морфологический пул эритроцитов периферической крови с преобладанием дискоцитов и эритроцитов с одним гребнем. Пряди фибрина и скопления эритроцитов не обнаруживались (рис. 5).

Исходно у больных ОКС обнаруживалось пре-



Рисунок 1. Различные формы эритроцитов с преобладанием дискоцитов в толстой капле (контрольная группа). Световая микроскопия

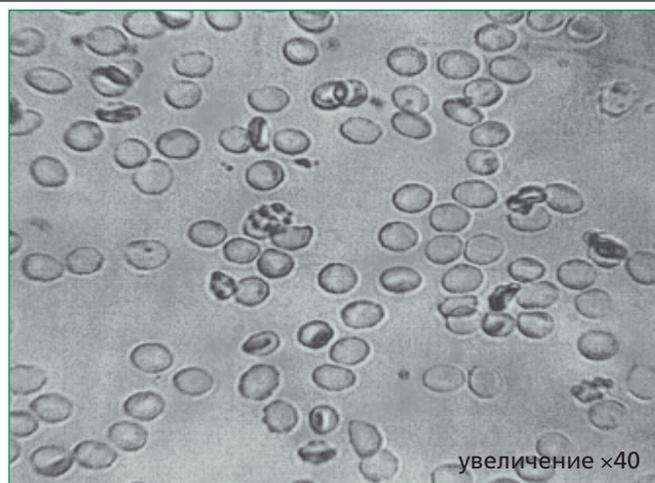


Рисунок 4. Выраженное увеличение числа дискоцитов и снижение числа патологических форм эритроцитов на фоне применения клопидогрела у больных ОКС. ЭМТК



Рисунок 2. Существенное снижение числа дискоцитов, увеличение патологических форм эритроцитов у больных ОКС. Световая микроскопия

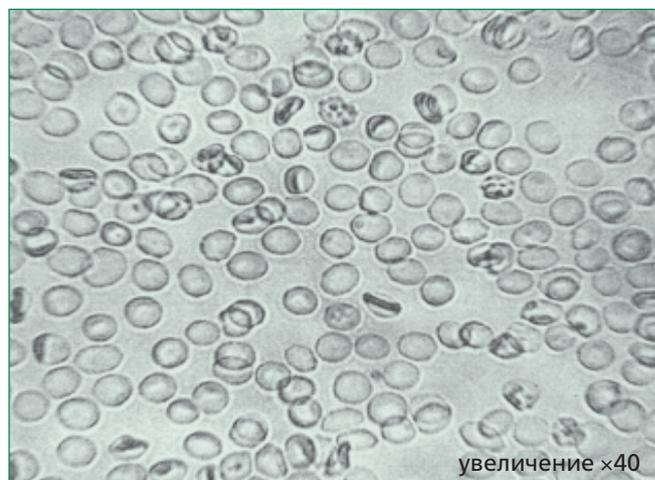


Рисунок 5. Доминирование дискоцитов и снижение числа дискоцитов с гребнем на фоне комбинированной антиагрегантной терапии у больных ОКС. ЭМТК

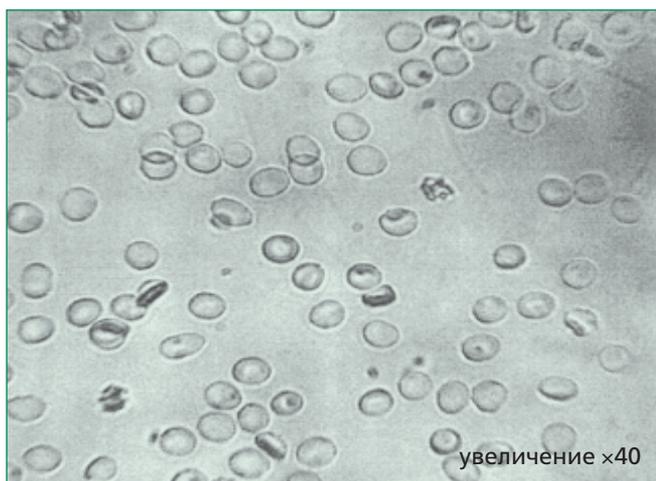


Рисунок 3. Увеличение числа дискоцитов и снижение числа патологических форм эритроцитов на фоне приема АСК у больных ОКС. ЭМТК

обладание деформированных форм эритроцитов (ИТ>1) как ОД, так и НОД (табл. 2). Кроме того, подавляющее большинство клеток было в составе агрегатов. В процессе терапии во всех группах больных было обнаружено значимое положительное влияние на соотношение нормальных и патологических форм клеток. Количество неагрегированных эритроцитов значительно увеличилось. При этом эффект клопидогрела на исследуемые параметры был значимо выше, чем в группе АСК. Применение комбинированной терапии способствовало достоверно большему снижению ИТ, ИОТ и ИНОТ, а ПНА стал сопоставим с показателем, характерным для здоровых лиц.

У больных ОКС наблюдается значительное увеличение агрегационной активности эритроцитов по сравнению с аналогичными параметрами в контрольной группе ( $16,08 \pm 2,19$  в группе ОКС против

Таблица 2. Исходное соотношение форм эритроцитов у больных ОКС

Форма эритроцитов	Контрольная группа (n=20)	ОКС (n=98)	Группа А (n=30)	Группа К (n=28)	Группа А+К (n=40)
Дискоциты	89,4±1,7%	40±1,0% <sup>1</sup>	50±1,0% <sup>2</sup>	52±0,9% <sup>2</sup>	55±1,2% <sup>2</sup>
Эхиноциты	8,6±0,6%	34±0,8% <sup>1</sup>	30±1,2%	30±1,2%	29±0,8% <sup>2</sup>
Стоматоциты	0,9±0,04%	8±0,3% <sup>1</sup>	6±0,4%	6±0,4%	4±0,8% <sup>2</sup>
Эритроциты с гребнем	0,6±0,01%	8±0,5% <sup>1</sup>	6±0,4%	5±0,3% <sup>2</sup>	2±0,2% <sup>2</sup>
Необратимые формы	0,5±0,07%	10±0,8% <sup>1</sup>	8±0,26%	7±0,6% <sup>2</sup>	10±0,3%
ИТ	0,12±0,008	1,5±0,007 <sup>1</sup>	1±0,005 <sup>2</sup>	0,92±0,008 <sup>2</sup>	0,82±0,004 <sup>2</sup>
ИОТ	0,11±0,006	1,25±0,005 <sup>1</sup>	0,84±0,004 <sup>2</sup>	0,79±0,005 <sup>2</sup>	0,64±0,007 <sup>2</sup>
ИНОТ	0,0055±0,001	0,25±0,002 <sup>1</sup>	0,16±0,001 <sup>2</sup>	0,13±0,003 <sup>2</sup>	0,19±0,003 <sup>2</sup>
ПНА	88,32±2,33	44,91±3,56 <sup>1</sup>	53,86±3,86 <sup>2</sup>	73,47±4,52 <sup>2</sup>	83,24±3,64 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> - значимость различий по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,05), <sup>2</sup> - значимость различий по сравнению с исходными данными (p<0,05)

Таблица 3. Балльная оценка агрегационной активности эритроцитов в группах терапии (абсолютные значения)

Период исследования	Группа терапии		
	Группа А (n=30)	Группа К (n=28)	Группа А+К (n=40)
Исходно	15,93±1,89	16,00±2,49	16,25±2,20
3-й день, М±m (2%)	12,63±1,85 (-20,6) <sup>a</sup>	9,64±1,59 (-38,4) <sup>ab</sup>	9,15±1,41 (-42,6) <sup>ab</sup>
6-й день, М±m (2%)	11,53±2,06 (-27,4) <sup>a</sup>	8,50±1,43 (-45,5) <sup>ab</sup>	7,75±1,21 (-51,4) <sup>abc</sup>

<sup>a</sup> - значимость различий с исходными данными (p<0,001); <sup>b</sup> - значимость различий по сравнению с группой А (p<0,001); <sup>c</sup> - значимость различий по сравнению с группой К (p<0,05)

4,83±2,66 в контроле, p<0,001). Распределение пациентов по типу ОКС обнаружило увеличение агрегационной активности эритроцитов у больных ОКС с подъемом ST (17,27±2,43) по сравнению с пациентами без выраженных изменений ЭКГ (15,56±1,86, p<0,01). У пациентов с исходом ОКС в ИМ агрегационная активность эритроцитов значимо превышала таковую у больных ОКС с исходом в НС (17,05±1,81 против 14,34±1,68, p<0,001).

Все применяемые схемы антиагрегантной терапии способствовали значимому снижению агрегационной активности эритроцитов уже к 3-м суткам терапии с усилением эффекта при дальнейшем применении препаратов (табл. 3). Эффект клопидогрела в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии был достоверно выше, чем АСК. Это проявилось достоверно более низкими значениями агрегационной активности эритроцитов уже на 3-и сутки терапии в группах К и А+К по сравнению с группой А. Динамика балльной оценки также была достоверно больше в группах К и А+К по сравнению с группой А на 3-и сутки. При этом различий абсолютных значений показателя и относительной динамики между группами К и А+К не отмечалось. К 6-7 суткам наблюдения сохранялось вышеуказанное преимущество клопидогрела над АСК. Однако лидирующее положение заняла группа сочетанной терапии. Динамика абсолютных значений балльной оценки также была максимальной в группе

А+К, а минимальной – в группе А.

Абсолютные значения балльной оценки агрегационной активности эритроцитов не зависели от типа ОКС (10,46±2,22 vs 10,13±2,19 ОКС и ОКС ST, соответственно, на 3-й день и 9,38±2,39 vs 8,35±1,85, соответственно, на 6-7 день терапии) и клинического исхода (10,59±2,43 vs 9,94±1,70, ОИМ vs ПС на 3-й день и 9,19±2,51 vs 9,00±1,77, соответственно, на 6-7 день терапии). Динамика этих показателей была более значимой в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ОКС без значимых изменений ЭКГ (-40,30% vs -32,25% на 3-й день терапии, p<0,05, и -49,62% vs -39,25% на 6-7 день терапии, p<0,001). Подобное соотношение наблюдалось и у пациентов с исходом в ИМ по сравнению с больными НС (-37,34% vs -30,00% на 3-й день терапии, p<0,05, и -45,56% vs -36,79% на 6-7 день, p<0,01).

## Обсуждение

ОКС является актуальной медико-социальной проблемой современной кардиологии из-за высокого риска развития ИМ. Пусковым механизмом в развитии ОКС является нарушение целостности эндотелиальной покрышки атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [18]. В результате разрушения бляшки и обнажения тромбогенных субстанций субэндотелия наблюдаются изменение свойств мембраны тромбоцитов и эритроцитов, их деформация, адгезия, актива-

ция и агрегация [19]. Именно тромбоцитарно-эритроцитарные агрегаты составляют основу тромба, образование которого может привести к развитию ОКС [20].

Патогенетически ОКС принято делить на ОКС с подъемом ST, при котором обычно формируется стойкая окклюзия коронарной артерии, и ОКС без значимых изменений ЭКГ или со стойкой депрессией сегмента ST или инверсией зубца T, при котором на первом плане стоит продолжающееся тромбообразование. Из активированных тромбоцитов происходит выброс vasoактивных и прокоагулянтных веществ и активация тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa, к которым присоединяются активированные плазменные факторы коагуляции. В прогностическом аспекте весьма важным является максимально раннее начало антитромбоцитарной терапии, что позволит остановить тромбогенный каскад. Стандартом терапии ОКС признана АСК, которая ингибирует циклооксигеназу-1 и блокирует образование тромбоксана A<sub>2</sub> — одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации [21]. Альтернативный путь антиагрегантной терапии обеспечивается клопидогрелом, который блокирует рецепторы тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> к аденозиндифосфату (АДФ) и АДФ-индуцированную активацию тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa [22]. Применение АСК позволяет достоверно снизить частоту ИМ и госпитализаций в связи с нестабильностью течения ИБС у больных после ОКС [23]. Однако у 15 % больных, принимающих АСК, наблюдаются ИМ, а 20% госпитализируются в связи с обострением ИБС в течение года. При коронарографии через месяц после ОКС наблюдаются признаки внутрикоронарного тромбоза. Мониторинг гемокоагулограммы в течение 6 месяцев позволяет обнаружить повышенный уровень маркеров тромбообразования. Множественные рандомизированные исследования посвящены комбинированной терапии АСК + клопидогрел. Выявлено, что их сочетание способствует значимому снижению риска ишемических проявлений и частоты госпитализаций в связи с обострением течения ИБС [23]. Хотя установлено увеличение риска кровотечений, жизнеопасные кровотечения наблюдались одинаково часто в группе больных, принимавших АСК и комбинированную терапию [17].

Проведенное нами исследование структурно-функционального состояния эритроцитов показало, что у

больных ОКС наблюдается нарушение свойств мембраны эритроцитов, что приводит к их деформации и увеличению агрегационной активности. Наибольшие изменения наблюдаются в группах больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у больных с последующей трансформацией ОКС в ИМ (по сравнению с больными, у которых наблюдается трансформация в НС). В процессе динамического наблюдения установлено, что все применяемые схемы антиагрегантной терапии способствуют значимому снижению агрегационной активности эритроцитов, уменьшению содержания патологических форм клеток в периферической крови. Хотя эффект всех применяемых препаратов был значимым, применение клопидогрела имеет более выраженный положительный эффект по сравнению с АСК, а комбинированная терапия превышает по эффективности оба препарата при их применении в качестве монотерапии. Динамика агрегационной активности эритроцитов была более выражена в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ по сравнению с больными ОКС без существенных изменений ЭКГ и у больных с трансформацией ОКС в ИМ по сравнению с группой больных с трансформацией ОКС в НС, что, вероятно, связано с исходно большими нарушениями агрегационной активности эритроцитов в указанных группах.

### **Заключение**

Таким образом, у больных ОКС наблюдается нарушение свойств мембраны эритроцитов, что приводит к их деформации и увеличению агрегационной активности. Наибольшие изменения наблюдаются в группах больных ОКС с подъемом сегмента ST и у больных ОКС с исходом в ИМ. В процессе динамического наблюдения установлено, что все применяемые схемы антиагрегантной терапии способствуют значимому снижению агрегационной активности эритроцитов, уменьшению содержания патологических форм клеток в периферической крови. Несмотря на значимый эффект от всех используемых препаратов, применение клопидогрела имеет более значимый положительный эффект по сравнению с АСК, а эффективность комбинированной терапии превосходит монотерапию обоими препаратами. Динамика агрегационной активности эритроцитов была более выражена в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ОКС без подъема ST. Аналогичное соотношение выявлено между пациентами с исходом в ИМ и НС.

## Литература

1. Andrews N.P., Husain M., Dakak N., Quyyumi A.A. Platelet inhibitory effect of nitric oxide in the human coronary circulation: impact of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):510-6.
2. Blann A. Antiplatelet therapy and the vascular tree. *Heart* 2006;92(1):3-4.
3. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326(4):242-50.
4. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326(5):310-8.
5. Kristensen S.D., Lassen J.F., Ravn H.B. Pathophysiology of coronary thrombosis. *Semin Interv Cardiol* 2000;5(3):109-15.
6. Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Острый коронарный синдром и его лечение. М.: УРАО; 2001.
7. Björklund E., Stenestrand U., Lindbäck J. et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(10):1146-52.
8. Blazing M.A., De Lemos J.A., Dyke C.K. et al. The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy. *Am Heart J* 2001;142(2):211-7.
9. Goodman S.G., Fitchett D., Armstrong P.W. et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107(2):238-44.
10. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999;354(9180):701-7.
11. Бокарев И.Н., Щепотин В.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. К.: Здоровье; 1989.
12. Кукес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту. Пособие для врачей. М.; 2004.
13. Vane J.R., Flower R.J., Botting R.M. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990;21(12 Suppl):IV12-23.
14. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1309-11.
15. Patrono C. Aspirin resistance definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Hemost* 2003;1(8):1710-3.
16. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. *РМЖ* 2003;11(5):253-5.
17. Patrono C., Collier B., Dalen J.E. et al. Plate-Active Drugs: The relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2001;119(1 Suppl):39S-63S.
18. 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.
19. Ambrose J.A., Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1996;156(13):1382-94.
20. Davies M.J., Thomas A.C., Knapman P.A., Hangartner J.R. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73(3):418-27.
21. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5.
22. Jarvis B., Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000;60(2):347-77.
23. Yusuf S., Lessem J., Jha P., Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl* 1993;11(4):S61-73.

# ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И МОЗГОВОЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.М. Идрисова<sup>1</sup>; Т.П. Калашникова<sup>1\*</sup>, И.Ю. Ефимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет. 634050 Томск, Московский тракт, д. 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. 634012 Томск, Киевская, 111А

**Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на метаболический профиль и мозговой кровоток у больных метаболическим синдромом**

Е.М. Идрисова<sup>1</sup>; Т.П. Калашникова<sup>1\*</sup>, И.Ю. Ефимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет. 634050 Томск, Московский тракт, д. 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. 634012 Томск, Киевская, 111А

**Цель.** Изучить влияние комбинированной антигипертензивной терапии на артериальное давление (АД), состояние углеводного, липидного обменов и мозговой кровотока у больных метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** В исследование включены 60 пациентов с МС 35-65 лет. 29 больных 1-й группы принимали комбинацию верапамила SR (240 мг) с индапамидом ретард (1,5 мг). 31 больной 2-й группы принимал комбинацию верапамила SR (240 мг) с эналаприлом (12,2±5,9 мг). Проводили суточное мониторирование АД, исследование липидного спектра, уровня инсулина, С-пептида, стандартный тест толерантности к глюкозе. 11 пациентам каждой группы выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга.

**Результаты.** Комбинация верапамила SR с эналаприлом оказывала более выраженный гипотензивный эффект, улучшала углеводный обмен, мозговой кровоток, однако ухудшала суточный профиль АД. Комбинация верапамила SR с индапамидом ретард не влияла на циркадный ритм АД, повышала уровень гликемии натощак в пределах нормальных значений, способствовала незначительному улучшению мозгового кровотока. Обе комбинации препаратов улучшали липидный профиль.

**Заключение.** Обе комбинации препаратов могут применяться у больных МС. Однако терапия с применением диуретика требует регулярного контроля уровня гликемии.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, мозговой кровоток, суточное мониторирование артериального давления, углеводный обмен.

**РФК 2009;5:53-58**

**Influence of the combined antihypertensive therapy on metabolic profile and cerebral blood flow in patients with metabolic syndrome**

Е.М. Idrisova<sup>1</sup>; Т.П. Kalashnikova<sup>1\*</sup>, I.Yu. Efimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University. Moskovsky tract 2, Tomsk, 634050 Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya 111A, Tomsk, 634012 Russia

**Aim.** To study influence of the combined antihypertensive therapy on blood pressure (BP), glucose and lipid metabolism as well as cerebral blood flow in patients with metabolic syndrome (MS)

**Material and methods.** 60 patients with MS aged of 35-65 y.o. were included in the study. 29 patients of the 1st group received verapamil SR (240 mg once daily) and indapamide retard (1,5 mg once daily). 31 patients of the 2nd group received verapamil SR (240 mg once daily) and enalapril (12,2±5,9 mg BID). Ambulatory BP monitoring, lipid profile, insulin and C-peptide levels, standard glucose tolerance test were performed. The single-photon emission computer brain tomography was performed in 11 patients of each group.

**Results.** Combination of verapamil SR and enalapril showed more significant antihypertensive effect, improved carbohydrate metabolism and cerebral blood flow. However it worsened 24-hour BP profile. Combination of verapamil SR and indapamide retard increased fasting glycemia level within normal range, led to insignificant improvement of cerebral blood flow and did not worsen circadian BP rhythm. Both drug combinations improved lipid profile.

**Conclusion.** Both drug combinations can be prescribed to MS patients. However diuretic based therapy demands regular control of glycemia level.

**Key words:** metabolic syndrome, arterial hypertension, cerebral blood flow, ambulatory blood pressure monitoring, glucose metabolism.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:53-58**

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

Метаболический синдром (МС) широко распространен среди взрослого населения, достигая по частоте встречаемости 25-35% в общей популяции [1] и 60% среди лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста его частоты на 50% [3]. Артериальная гипертензия (АГ) присутствует более чем в половине случаев МС [4] и считается одним из важнейших звеньев патогенеза этого симптомокомплекса наряду с гиперинсулинемией. Известно, что АГ, дислипидемию и гипергликемию рассматривают как основные факторы риска мозгового инсульта (МИ) [5-7]. У больных АГ снижается мозговой кровоток, что приводит к развитию дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторным ишемическим атакам, МИ и к сосудистой деменции [8]. АГ вызывает характерные измене-

ния сосудов головного мозга, их ремоделирование в виде сужения просвета вследствие развития гипертрофических процессов в меди. Со временем снижается реактивность мозговых сосудов, что приводит к локальной ишемии мозга [9].

Результаты крупных исследований демонстрируют снижение риска МИ благодаря успешному контролю уровня АД [10]. При МС риск МИ в 7 раз выше, чем в популяции [11, 12], что связано с существованием у этой категории больных дополнительных факторов поражения сосудов головного мозга помимо изменений, вызванных АГ. У больных МС выявляется повышенная склонность к тромбообразованию [13]. Нарушение гемореологии в сочетании с гипергликемией и дислипидемией способствуют нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах. В связи с этим ак-

туальным является поиск эффективных средств первичной медикаментозной профилактики МИ у больных АГ с МС. В настоящее время недостаточно изучено влияние различных классов антигипертензивных препаратов на мозговой кровоток. В литературе имеются единичные сообщения об улучшении перфузии головного мозга у больных АГ при МС на фоне терапии низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида [11], периндоприлом [7], небивололом [14]. При лечении биспрололом у больных АГ с МС не выявлено изменения перфузии головного мозга. Отмечено снижение мозговой перфузии в результате короткого курса терапии ацебутололом [15].

Исследований, посвященных влиянию различных комбинаций антигипертензивных препаратов на мозговой кровоток, в настоящее время практически не проводилось. В то же время известно, что у 35-70% больных АГ монотерапия даже самыми эффективными препаратами неспособна стабилизировать АД на желаемом уровне [16-22]. Согласно Рекомендациям ВНОК, пациентам с МС можно назначить комбинированную антигипертензивную терапию сразу после установления повышенного АД.

Цель исследования – изучить влияние комбинированной терапии верапамилом пролонгированного действия (Изоптин SR, ЭББОТТ Лэбораториз, США) в дозе 240 мг/сут с индапамидом замедленного высвобождения (Арифон-ретард, Сервье, Франция) 1,5 мг/сут или эналаприлом (Энап, KRKA, Словения) внутрь методом титрования доз от 5 до 20 мг/сут на показатели АД, углеводный, липидный обмен и перфузию головного мозга у больных МС.

## Материал и методы

В исследование включены пациенты 35-60 лет с диагнозом МС, установленным согласно Рекомендациям ВНОК (2007). Каждый пациент подписывал информированное согласие, протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Сибирского Государственного медицинского университета Росздрава г. Томска в 2006 году. Обязательным критерием включения было наличие АГ.

Критерии исключения:

- симптоматические АГ, гипертония «белого халата»;
- инфаркт миокарда, стенокардия напряжения II-IV ФК, нарушения ритма и проводимости, ХСН II-IV ФК по NYHA;
- МИ в анамнезе, стенозирующий атеросклероз сонных артерий;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- сахарный диабет и другие эндокринные нарушения, прием гормональных препаратов;
- тяжелые нарушения функций печени и почек, хронические заболевания в стадии обострения, психи-

ческие и онкологические заболевания, беременность и лактация, злоупотребление алкоголем;

- отсутствие согласия пациента на проведение исследования.

После «отмывочного» периода в 10-14 дней всем пациентам измеряли АД методом Короткова. За целевой уровень АД принималось его значение при «офисном» измерении <140/90 мм рт.ст. Помимо этого регистрировали ЭКГ, проводили стандартный тест толерантности к глюкозе (ТТГ), оценивали уровень инсулина, С-пептида, липидный спектр крови, инсулинорезистентность определяли по индексу НОМА-IR.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью автоматической осциллометрической системы «Spacelabs Medical 90702» (США) и «Meditech АВРМ-02» (Венгрия). Оценивали среднесуточные, дневные и ночные величины систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) АД, двойное произведение (ДП) и пульс, вариабельность (В) АД, величину (ВУП) и скорость (СУП) утреннего подъема АД. «Нагрузка давлением» определялась по индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИПН). Оценивали степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД, в зависимости от которого выделяли 4 типа пациентов: диппер – нормальное ночное снижение АД (СНС= 10-20%), нон-диппер – недостаточное снижение АД (СНС= 0-10%), найт-пикер – отсутствие ночного снижения АД (СНС имеет отрицательные значения), овер-диппер – чрезмерное ночное снижение АД (СНС>20%).

Всем пациентам был назначен верапамил пролонгированного действия в дозе 240 мг/сут. Далее пациентов рандомизировали в две группы: каждому четному пациенту (1-я группа; 7 мужчин и 22 женщины; средний возраст 51,2±1,1 лет) к терапии верапамилом пролонгированного действия добавляли индапамид замедленного высвобождения. Каждому нечетному пациенту (2-я группа; 7 мужчин и 24 женщины; средний возраст 50,6±1,3 лет) добавляли эналаприл (средняя доза по группе 12,2±5,9 мг). Продолжительность наблюдения составила 24 недели активного лечебного вмешательства подобранными дозами препаратов, после чего повторяли план обследования.

Для изучения перфузии головного мозга проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) с <sup>99m</sup>Tc-гексаметилпропиленаминоксимом – <sup>99m</sup>Tc-ГМПАО («Cerotec» Amersham Ltd., Великобритания) 12-ти пациентам 1-ой группы и 12-ти пациентам 2-ой группы до и через 24 недели терапии. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев. Перфузионную томосцинтиграфию выполняли на двухдетекторной гамма-камере «Forte» (Philips) с использованием параллельных высококонтрастных коллиматоров (Rembrandt™). Фотопик со-

ответствовал  $140 \pm 10\%$  КэВ. Детекторы гамма-камеры устанавливали в положение  $180^\circ$  по отношению друг к другу, при этом угол вращения составил  $360^\circ$ . Поворот детекторов происходил в автоматическом пошаговом режиме с углом смещения  $2,8^\circ$  по нециркулярной орбите с максимальным приближением детекторов к поверхности тела пациента. Запись информации была выполнена в матрицу  $128 \times 128$  в 128 проекциях с экспозицией 30 секунд на кадр.

Расчет значений регионарного мозгового кровотока (рМК, мл/100 г/мин) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики  $99\text{mTc}$ -ГМПАО, представленной N. Lassen с соавт. [23], в модификации Y. Yonekura с соавт. [24].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 для Windows (Statsoft). Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего значения ( $M \pm m$ ). Для оценки изменений параметров на фоне лечения внутри одной группы применяли парный непараметрический метод Вилкоксона, при сравнении двух независимых групп между собой использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ

связи различных показателей проводился с помощью коэффициентов корреляции Спирмена (R). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исследование полностью завершили 29 человек 1-й группы и 31 пациент 2-й группы. В 1-й группе из-за побочных эффектов выбыли 3 человека: двое из-за развития атонических запоров и 1 – по причине головной боли. Из 2-й группы выбыли 2 человека: 1 вследствие атонических запоров и 1 из-за сухого кашля, связанного с приемом эналаприла. Данные выбывших пациентов были исключены из расчетов.

Среди пациентов 1-й группы 6 человек имели избыточную массу тела, 14 пациентов – ожирение I степени, 7 человек – II степени и 2 пациента – ожирение III степени. Во второй группе избыток массы тела наблюдали у 8 человек, ожирение I степени – у 17, II степени – у 4 и III степени – у 2 пациентов. У всех пациентов ожирение было по абдоминальному типу: индекс массы тела (ИМТ) в 1-й группе составил  $33,2 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>, окружность талии  $104,6 \pm 1,9$  см. Во 2-й группе средний показатель объема талии достиг  $105,7 \pm 1,9$  см, а ИМТ –  $32,3 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 1. Показатели СМАД у больных МС под влиянием терапии в исследуемых группах (M+m)

Показатель	1 группа (n=29)		2 группа (n=31)	
	Исходно	24 нед	Исходно	24 нед
<b>СУТКИ</b>				
САД, мм рт.ст.	144,9±2,1	129,4±2,8 <sup>a'''</sup>	141,8±3,0	125,4±2,5 <sup>a'''</sup>
ДАД, мм рт.ст.	89,5±1,2	82,5±1,2 <sup>a'''</sup>	88,2±2,5	75,3±2,2 <sup>a'''b</sup>
ПАД, мм рт.ст.	54,5±1,8	47,2±2,7 <sup>a'</sup>	53,6±1,8	50,1±1,3 <sup>a'</sup>
ЧСС, уд/мин	78,2±1,8	76,0±2,1 <sup>a'</sup>	77,6±1,4	72,5±1,7 <sup>a''</sup>
ДП, мм рт.ст./уд*мин	111,8±2,8	98,2±2,9 <sup>a'''</sup>	111,0±3,5	89,1±3,1 <sup>a'''b</sup>
<b>ДЕНЬ</b>				
САД, мм рт.ст.	146,3±2,8	131,2±2,8 <sup>a'''</sup>	144,3±3,2	126,3±2,6 <sup>a'''b</sup>
ДАД, мм рт.ст.	91,5±1,3	84,0±3,4 <sup>a'''</sup>	90,6±2,6	76,2±2,3 <sup>a'''b</sup>
ПАД, мм рт.ст.	55,7±1,7	47,5±2,7 <sup>a''</sup>	53,7±1,9	50,2±1,3 <sup>a''</sup>
ЧСС, уд/мин	80,2±1,9	77,3±2,1 <sup>a'</sup>	79,9±1,5	74,0±1,8 <sup>a''</sup>
ДП, мм рт.ст./уд*мин	116,5±2,9	101,9±3,0 <sup>a'''</sup>	116,3±3,9	91,8±3,3 <sup>a'''b</sup>
<b>НОЧЬ</b>				
САД, мм рт.ст.	134,5±3,9	120,5±2,3 <sup>a''</sup>	130,1±2,8	120,5±2,6 <sup>a'''</sup>
ДАД, мм рт.ст.	79,0±2,0	74,2±3,8 <sup>a''</sup>	79,8±2,1	70,4±2,2 <sup>a'</sup>
ПАД, мм рт.ст.	54,5±2,8	47,0±2,8 <sup>a''</sup>	54,3±1,9	50,2±1,4 <sup>a''</sup>
ЧСС, уд/мин	67,3±1,9	65,1±2,0	66,0±1,2	64,1±1,6
ДП, мм рт.ст./уд*мин	89,2±3,8	78,9±2,6 <sup>a'</sup>	86,1±2,7	75,1±2,9 <sup>a''</sup>
СНСАД, %	8,9±2,0	8,2±1,1	9,6±1,0	6,7±1,0 <sup>a''b</sup>
СНСДАД, %	13,5±2,0	13,5±1,4	16,1±1,2	7,2±2,1 <sup>a'''b</sup>

Различия внутри групп: <sup>a'</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями, <sup>a''</sup> –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями, <sup>a'''</sup> –  $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями. Различия между группами: <sup>b</sup> –  $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели липидного и углеводного обменов у больных МС в исследуемых группах под влиянием терапии (М+m)

Показатели	1 группа (n=29)		2 группа (n=31)	
	Исходно	24 нед	Исходно	24 нед
Общий ХС, ммоль/л	6,2±0,2	6,2±0,2	6,4±0,2	6,4±0,2
ТГ, ммоль/л	2,0±0,2	1,9±0,1	2,1±0,1	1,9±0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,2	3,8±0,2	4,2±0,2	4,2±0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,5±0,1 <sup>a</sup>	1,0±0,1	1,5±0,1 <sup>a</sup>
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,3±0,1	4,9±0,2 <sup>a</sup>	4,8±0,2	4,2±0,1 <sup>ab</sup>
Инсулин натощак, мкЕД/мл	14,8±1,4	16,4±1,8	15,3±1,7	9,9±1,4 <sup>ab</sup>
Инсулин через 2 ч после ТТГ, мкЕД/мл	65,8±11,7	70,1±12,7	58,4±6,7	51,0±7,9
НОМА-IR	2,9±0,3	3,3±0,6	3,4±0,5	1,9±0,3 <sup>a</sup>

Различия внутри групп: <sup>a</sup> – p<0,05 по сравнению с исходными показателями; различия между группами: <sup>b</sup> – p<0,05

АГ 1-й степени выявлена у 7 больных в каждой группе, 2-й степени – у 17 пациентов первой и 18 больных второй группы и АГ 3-й степени – у 5 и 6 пациентов, соответственно. Уровень систолического АД (САД), по данным офисного измерения, составил в среднем в 1-й группе – 157,6±3,4 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – 99,4±1,6 мм рт.ст., а во 2-й группе 156,3±2,8 и 97,5±1,5 мм рт.ст., соответственно.

В обеих группах исходно наблюдали выраженные нарушения суточного ритма и вариабельности САД, высокие показатели нагрузки давлением, склонность к тахикардии, высокое пульсовое АД (табл. 1).

Через 24 недели терапии целевого САД достигли 89,7% пациентов 1-й группы и 83,9% больных 2-й группы, целевого диастолического АД – 79,3% и 80,6% пациентов, соответственно. При анализе динамики «офисного» АД в подгруппах пациентов, прошедших ОЭКТ, установлено, что среди лиц, получавших верапамил и индапамид, целевого АД достигли 66,7% по САД и 50% по ДАД. На фоне терапии верапамилом и эналаприлом целевое систолическое АД было достигнуто у 75%, а диастолическое АД – у 58,3% пациентов. При суточном мониторинговании отмечено значимое снижение основных параметров АД в обеих группах (см. табл. 1). Пульсовое АД, исходно превышавшее допустимый порог в 53 мм рт.ст. [25], нормализовалось за все реферируемые периоды. Значимого влияния на вариабельность АД отмечено не было, однако вариабельность САД за сутки, которая исходно превышала допустимый порог в 15 мм рт.ст. [26], нормализовалась в обеих группах. Обращает на себя внимание тот факт, что через 24 недели терапии верапамилом и эналаприлом уровни ДАД и ДП за сутки и день, а также дневное САД были значительно ниже, чем в группе пациентов, принимавших верапамил с индапамидом. При оценке циркадного ритма АД в 1-й группе не отмечено существенного изменения СНС САД и ДАД, соотношение типов диппер, нон-диппер, овер-

диппер и найт-пикер также значимо не изменилось. Во 2-й группе наблюдали значимое уменьшение СНС как САД, так и ДАД, при этом зафиксировано уменьшение количества пациентов, принадлежавших к типу диппер за счет увеличения числа найт-пикер (p<0,05), эти изменения касались и систолического, и диастолического АД.

При изучении липидного спектра крови в обеих группах отмечено увеличение уровня антиатерогенной фракции ЛПВП (табл. 2). Следует заметить, что антропометрические данные пациентов не претерпели существенных изменений ни в одной из групп, следовательно динамика лабораторных показателей может быть связана лишь с влиянием антигипертензивных препаратов. После терапии комбинацией верапамила с индапамидом отмечено значимое увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак в пределах нормальных значений для данного показателя, при этом не было зафиксировано новых случаев сахарного диабета. Комбинация верапамила с эналаприлом способствовала улучшению углеводного обмена в виде уменьшения уровня глюкозы и инсулина натощак, а также снижения индекса инсулинорезистентности.

Сформированные произвольным образом подгруппы из 12 больных для проведения ОЭКТ головного мозга оказались несопоставимыми по некоторым базовым характеристикам церебральной перфузии. Во 2-й группе наблюдали более низкие значения регионального мозгового кровотока в задне-теменных областях, нижне-лобной и затылочной областях справа. При изучении церебральной перфузии выявлены значительно более низкие значения рМК практически во всех регионах головного мозга у пациентов с МС по сравнению с группой контроля (табл. 3). При этом наиболее выраженное снижение перфузии отмечалось в височных (на 14,6% слева и 17% справа), затылочных (на 13,4% слева и 14,7% справа) и верхне-лобных (на 12,7 и 13%, соответственно) долях. Терапия ве-

Таблица 3. Показатели перфузии головного мозга у больных МС в исследуемых группах на фоне терапии (М+т)

Регионарный мозговой кровоток, мл/100г/мин	1 группа (n=12)		2 группа (n=12)		Контроль
	Исходно	24 нед	Исходно	24 нед	
F	50,4±1,4	51,5±2,0	47,0±0,8 <sup>b</sup>	50,0±1,8 <sup>a'</sup>	50,0±2,0
G	50,2±0,8	51,1±1,6	47,8±1,3	49,3±1,4	47,2±1,5
H	47,9±1,4 <sup>c</sup>	48,9±0,8 <sup>c</sup>	44,7±1,2 <sup>c</sup>	50,7±1,1 <sup>a'''bc</sup>	54,2±1,2
I	45,8±2,0 <sup>c</sup>	49,0±1,3 <sup>a'bc</sup>	45,3±1,1 <sup>c</sup>	43,8±4,0 <sup>c</sup>	54,8±2,1
J	52,6±0,9	49,4±1,5	49,1±1,1 <sup>bc</sup>	50,1±1,0 <sup>c</sup>	55,1±2,0
K	51,1±1,2 <sup>c</sup>	48,7±1,3 <sup>c</sup>	50,9±1,3 <sup>c</sup>	49,6±0,4 <sup>c</sup>	56,0±1,7
L	48,5±2,1	48,5±1,7	43,3±0,9 <sup>c</sup>	47,3±1,1 <sup>a'''c</sup>	52,6±2,0
M	47,6±1,4 <sup>c</sup>	49,5±1,6	44,4±1,4 <sup>c</sup>	45,8±0,8 <sup>c</sup>	52,9±2,0
N	46,7±1,4	47,9±1,0	43,3±1,1 <sup>c</sup>	45,9±0,8 <sup>a''</sup>	48,4±1,7
O	46,8±1,4	45,7±1,3	44,0±1,0 <sup>c</sup>	44,6±1,1 <sup>c</sup>	48,0±1,1
P	50,2±1,3 <sup>c</sup>	50,3±2,2	43,8±1,3 <sup>bc</sup>	48,6±1,2 <sup>a''c</sup>	54,3±1,1
Q	48,0±1,0 <sup>c</sup>	47,7±1,7 <sup>c</sup>	41,3±0,8 <sup>bc</sup>	46,7±1,3 <sup>a'''bc</sup>	52,3±1,4

F – нижняя лобная доля справа, G – нижняя лобная доля слева, H – височная справа, I – височная слева, J – затылочная справа, K – затылочная слева, L – верхняя лобная справа, M – верхняя лобная слева, N – передняя теменная справа, O – передняя теменная слева, P – задняя теменная справа, Q – задняя теменная слева

a' – p<0,05; a'' – p<0,01; a''' – p<0,001 (различия внутри групп по сравнению с исходными показателями); b – p<0,05 (различия между 2 и 3 группами); c – p<0,05 (различия по сравнению с показателями контрольной группы)

рапамилом с индапамидом приводила к улучшению перфузии головного мозга в височной области слева, кровоток в которой приближался к значениям контрольной группы, однако оставался ниже, чем у здоровых добровольцев. Терапия верапамилом с эналаприлом улучшала мозговую перфузию по большому спектру исследуемых зон. При этом увеличение рМК наблюдали в нижне-лобной, височной, верхне-лобной, передне-теменной областях справа и задне-теменных долях с обеих сторон.

При корреляционном анализе прослеживалась взаимосвязь степени ночного снижения ДАД с уровнем перфузии в височной области справа ( $r=-0,5$ ;  $p=0,04$ ), то есть чем меньше снижалось ДАД ночью, тем выше был кровоток в исследуемой зоне, что подтверждает опасность чрезмерного снижения АД во время сна. Установлена взаимосвязь между динамикой перфузии исследуемых зон и динамикой параметров СМАД. Так, изменение кровотока в височной области справа имело обратную зависимость от изменений ДАД, ИВ ДАД и ИПН ДАД за дневной период ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ), ПАД в ночное время ( $r=-0,5$ ;  $p=0,04$ ), ДП за сутки и дневное время ( $r=-0,5$ ;  $p<0,05$ ). Изменение кровотока в верхне-лобной области справа коррелировало с динамикой вариабельности САД днем ( $R=-0,5$ ;  $p=0,03$ ) и пульса за ночное время ( $r=-0,5$ ;  $p=0,04$ ). Установлена взаимосвязь изменения перфузии в височной области слева и скоростью утреннего подъема САД ( $r=-0,6$ ;  $p=0,006$ ). Динамика перфузии в затылочной области справа зависела от изменения ПАД в течение суток ( $r=-0,5$ ;  $p=0,04$ ), изменение кровотока в передне-

теменной области слева имело связь со снижением ПАД в ночное время ( $r=-0,7$ ;  $p=0,002$ ).

### Обсуждение

В ходе проведенного нами исследования выявлен высокий антигипертензивный эффект обеих сравниваемых комбинаций препаратов. При этом терапия верапамила с эналаприлом вызывала более выраженное снижение диастолического АД и ДП. Согласно литературным данным, снижение ДАД на 5-10 мм рт.ст. приводит к уменьшению частоты МИ на 34-56% [27,28]. ДП характеризует степень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему и теснее связано с нейрогуморальным статусом, выраженностью эндотелиальной дисфункции, чем его составляющие по отдельности [29,30]. Кроме того, комбинация верапамила с эналаприлом доказала свое положительное влияние на инсулинорезистентность, которую большинство исследователей признает основным ключевым звеном патогенеза МС [1-4,7,9,11,13-16]. Высокий уровень инсулина и/или инсулинорезистентность являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [31-35]. Увеличение индекса НОМА-IR на 1 ЕД сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 5,4% [36,37].

В литературе имеются данные о том, что у пациентов с МС и АГ наблюдаются выраженные и обширные по локализации нарушения перфузии головного мозга по сравнению с больными АГ без значимых метаболических нарушений, причем выявленные изменения перфузии при МС были сопоставимы с аналогич-

ными нарушениями у больных с СД [9]. Дополнительными факторами поражения мелких сосудов головного мозга при МС могут являться автономная нейропатия и дисфункция эндотелия сосудов [13]. Поэтому можно предположить, что препараты, уменьшающие инсулинорезистентность, будут более эффективными для профилактики «мозговых катастроф» у больных МС. Более значимое улучшение церебрального кровотока во 2-й группе можно объяснить также применением иАПФ в составе терапии. Известно, что препараты этой фармакологической группы обладают самостоятельным выраженным органопротективным действием, превосходящим все остальные группы антигипертензивных препаратов, что доказано результатами крупных многоцентровых исследований [38-42].

## Литература

1. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium medicum* 2004;6(9):663-8.
2. Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях. *Кардиология* 2005;45(5):92-100
3. Zimmet P., Shaw J., Alberti K.G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003;20(9):693-702
4. Маколкин В.И. Возможности применения ингибиторов АПФ у больных метаболическим синдромом. *РМЖ* 2007;15(4):272-4.
5. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;4(1):11-5
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002;1(1):10-5
7. Мычка В.Б., Масенко В.П., Флегонтова В.П. и др. Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла у больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;2(2):34-41
8. Гогин Е.Е., Седов В.П. Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического и мозгового кровообращения при гипертонической болезни. *Тер арх* 1999;71(4):5-9
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Мамырбаева К.М. и др. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. *Тер арх* 2004;76(6):74-80
10. Collins R., Peto R., MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Effects of short-term reductions of blood pressure: overview of randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38
11. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(1):31-6
12. Драпкина О.М. Кальциевые блокаторы в профилактике инсульта. *Consilium medicum* 2005;7(2):11-3
13. Сергиенко В.Б., Горнostaев В.В., Бугрий М.Е. и др. Состояние перфузии головного мозга и миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при лечении комбинированным препаратом нолипрел. *Кардиология* 2006;46(6):28-36
14. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. Возможности применения  $\alpha$ -блокаторов у больных метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия* 2002;8(6):202-205
15. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горнostaев В.В., Сергиенко В.Б. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом. *Тер арх* 2005;77(10):20-4
16. Ольбинская Л.И., Боченков Ю., Железных Е. Фармакотерапия больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. *Врач* 2001;4(1):19-21
17. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62
18. Herpin D., Mallion J.M., Benkritic A. The Hypertension Optimal Treatment Study: efficacy and tolerability on the 36th month [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:1043-8
19. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64
20. Wiklund I., Halling K., Ruden-Bergsten T., Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood Quality of life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Press* 1997;6:357-64

## Заключение

Обе исследуемые комбинации оказывают положительное влияние на обмен липидов в виде увеличения антиатерогенной фракции ЛПВП. На фоне терапии верапамила с эналаприлом улучшение церебрального кровотока происходило по большему спектру исследуемых областей головного мозга. Это, по-видимому, связано с более выраженным антигипертензивным эффектом данной комбинации и положительным ее влиянием на углеводный обмен. Длительный прием комбинированной терапии, включающей диуретик, требует осторожности у больных МС, поскольку сопровождается увеличением уровня глюкозы натощак.

21. Carretero O.A., Oparil S. Essential hypertension: part II: treatment. *Circulation* 2000;101:446-53
22. Галеева З.М., Галевич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2003;9(6):221-4
23. Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L., Paulson O.B. The retention of [99mTc]-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8(6):S13-22.
24. Yonecura Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with [99mTc]-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8(6):S82-9.
25. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51
26. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы). М., 1997.
27. Kohara K., Nishida W., Maguchi M., Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertension subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension*. 1995;26(5):808-14.
28. MacMahon S. Blood pressure reduction and the prevention of stroke. *J Hypertens Suppl.* 1991;9(7):S7-10.
29. Гапон Л.И., Жевагина И.А., Петелина Т.И., Калинина В.А. Клинико-гемодинамическая характеристика артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал* 2004;2(2):26-9
30. Lund-Johansen P. Blood pressure response during exercise as a prognostic factor. *J Hypertens.* 2002;20(8):1473-5.
31. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. *Сердце* 2005;4(4):21-6
32. Fernandez-Real J.M., Ricard T.W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(3):278-301
33. Ginsberg H.N. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106(4):453-8
34. Hanefeld M., Koehler C., Fuecker K., et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26(3):868-74
35. Reaven G.M. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2399-403
36. Демидова Т.Ю., Титова О.И., Аметова А.С. Новые возможности коррекции дисфункции эндотелия у больных инсулинорезистентным сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2006;3(3):15-9
37. Шестакова М.В. Комментарии эндокринолога к Рекомендациям по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. *Сахарный диабет* 2008;1(1):97-9
38. Конради А.О. Артериальная гипертензия у больных, перенесших инсульт. *Сердце* 2006;5(4):184-6
39. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: каковы препараты первого ряда выбора? *Consilium medicum* 2005;7(1):12-6
40. Estasio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W., et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52
41. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6
42. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(4):597-603

## ЕЩЕ ОДИН ВЗГЛЯД НА ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «ДИАЛОГ»

И.Е. Сапожникова<sup>1\*</sup>, Е.И. Тарловская<sup>1</sup>, Е.Н. Ануфриева<sup>1</sup>, А.А. Соболев<sup>2</sup>, Е.В. Родыгина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии. 610027 Киров, ул. К. Маркса, 112

<sup>2</sup> Кировский областной эндокринологический диспансер. 610030, Киров, ул. Семашко, д. 2, корп. А

### Еще один взгляд на пациента с сахарным диабетом 2-го типа: результаты исследования «ДИАЛОГ»

И.Е. Сапожникова<sup>1\*</sup>, Е.И. Тарловская<sup>1</sup>, Е.Н. Ануфриева<sup>1</sup>, А.А. Соболев<sup>2</sup>, Е.В. Родыгина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии. 610027 Киров, ул. К. Маркса, 112

<sup>2</sup> Кировский областной эндокринологический диспансер. 610030, Киров, ул. Семашко, д. 2, корп. А

**Цель.** Оценить факторы, влияющие на компенсацию углеводного обмена при сахарном диабете (СД) 2-го типа в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** 200 пациентов с СД 2-го типа, согласившихся участвовать в опросе. Проведены анкетирование, антропометрическое и лабораторное обследование.

**Результаты.** Отмечена низкая частота диагностированных осложнений СД, в первую очередь диабетической нефропатии. У 68% пациентов имела место декомпенсация углеводного обмена вследствие неадекватной частоты самоконтроля гликемии или его отсутствия, недостаточной информированности о заболевании и назначенной терапии, пропусках при приеме препаратов, высокой частоты назначения нерациональных схем сахароснижающей терапии. Депрессивные расстройства выявлены у 43,5% пациентов на основании валидизированного опросника. Балл по шкале CES-D был выше у пациентов с осложненным СД 2-го типа, ниже - у адекватно информированных о заболевании.

**Заключение.** Для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа необходимы оптимизация медикаментозной терапии, информирование и обучение пациентов, своевременная диагностика и лечение депрессии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, самоконтроль гликемии, депрессивное расстройство, информированность пациентов.

**РФК 2009;5:59-62**

### Another look at type 2 diabetes patient: "DIALOGUE" study results

I.E. Sapozhnikova<sup>1\*</sup>, E.I. Tarlovskaya<sup>1</sup>, E.N. Anufrieva<sup>1</sup>, A.A. Sobolev<sup>2</sup>, E.V. Rodygina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical Academy, K.Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

<sup>2</sup> Kirov Regional Endocrinology Clinic, Semashko ul. 2-A, Kirov, 610030 Russia

**Aim.** To evaluate factors affecting hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in real clinical practice.

**Material and methods.** 200 patients with DM2, who consented to take part in the questionnaire, were examined. Questionnaire data evaluation and clinical examination was performed as well as plasma levels of glucose, glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) and lipids estimation.

**Results.** Low rate of diagnosed DM2 complications especially nephropathy was observed. 68% of patients had high level of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) because of their knowledge lack as well as inadequate glucose self-monitoring or it's absent and uncommon combined glucose-lowering therapy. Depression was revealed in 43,5% of patients, especially in patients with chronic DM2 complications. Low incidence of depression was associated with good patient knowledge about DM2. Well informed patients had lower score according to CES-D scale than patients with DM2 complications.

**Conclusion.** Appropriate drug therapy, patients' education, early depression diagnosis and treatment are necessary to improve glycemic control in DM2 patients.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, blood glucose self-monitoring, depression, patient education.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:59-62**

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

Значимость медико-социальных и фармакоэкономических проблем, обусловленных быстрым ростом числа пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, не вызывает сомнений [1]. Драматическое нарастание кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [2,3] относит заболевание к числу значимых междисциплинарных проблем. Рекомендации по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD (2007) [4] подчеркивают, что только одновременная коррекция гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии приводит к снижению осложнений и смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Признана необходимость более активного включения в ведение пациентов с СД 2-го типа кардиологов и терапевтов [4]. Трудность достижения целей гипогликемической терапии у большинства пациентов даже в условиях контролируемых клинических исследований [5,6] является одной из проблем диабетологии. Значимой при-

чиной неудовлетворительного метаболического контроля являются факторы, связанные с пациентами. Последние включают неполную информированность о заболевании, недостаточную приверженность назначенной терапии, а также депрессивные расстройства. Показано [7,8], что частота депрессивных расстройств при СД возрастает в 2-3 раза, достигая 70% (в среднем 31% при использовании опросников).

Цель исследования – оценить факторы, влияющие на компенсацию СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики.

### Материал и методы

Исследование «ДИАЛОГ» («Эффективность средне-высоких доз препарата ДИАБЕТОН мв в Лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Городе Кирове») проходило в г. Кирове в 2007-2008 гг. по инициативе кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА и Кировского областного эндокринологического дис-

пансера. Исследование включало 2 этапа: первый – прямой опрос амбулаторных пациентов с СД 2-го типа (май 2007 года) [9], второй – открытое исследование эффективности средне-высоких доз гликлазида МВ в течение 3 месяцев (с июня 2007 г. по февраль 2008 года). Первый этап программы «ДИАЛОГ», результаты которого обсуждаются в данной статье, относится к исследованию наблюдательного типа. В нем участвовали 10 врачей-эндокринологов, каждый из которых включил в исследование 20 пациентов, первыми обратившихся к нему на прием после объявленного начала программы и согласившихся принять в ней участие. Обследовано 200 пациентов (154 женщины и 46 мужчин) с СД 2-го типа, выборка репрезентативна.

**Методы исследования:**

1. Анкетирование: использованы оригинальные «Анкета врача» и «Анкета пациента», анализировавшиеся как по отдельности, так и при сопоставлении соответствующих пар анкет; шкала депрессии центра эпидемиологических исследований CES-D.

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: концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>); гликемия натощак и постпрандиально, липидный спектр, креатинин сыворотки.

**Статистическая обработка данных**

Данные в тексте и таблицах 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 (r<sub>s</sub>). Для оценки значимости различий распространенности использовали метод Хи-квадрат (α<sup>2</sup>) с поправкой Йетса. Для оценки разницы долей использован критерий z. За критический уровень значимости p при проверке гипотез принят 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS EXCEL, BIOSTAT4.03 и STATISTICA 6.0.

**Результаты и обсуждение**

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Возраст пациентов варьировал от 37 лет до 81 года. Более 75% опрошенных составляли женщины, что соответствует данным литературы о распределении пациентов с СД 2-го типа по полу в РФ [10] и данным областного Регистра сахарного диабета.

В городских поселениях проживали 179 (89,5%) пациентов, из них 131 (65,5%) – в областном центре.

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=200), Me [25; 75]**

Параметр	Значение
Возраст, годы	57 [52; 63,5]
Длительность СД 2-го типа, годы	4 [1,5; 8,5]
Количество гипотензивных препаратов на 1 пациента с АГ	2 [1; 3]
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 постпрандиальной гликемии, ммоль/л	9,4 [7,5; 11]
Уровень общего холестерина, ммоль/л (n=195)	5,44 [4,73; 6,4]
Уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л	81 [75; 94]

Большинство пациентов имели среднее специальное (49%) и высшее (20,5%) образование.

Большинство опрошенных имели умеренное ожирение (ИМТ 32 [29;35,8] кг/м<sup>2</sup>) абдоминального типа (ОТ 104 [98; 112] см). У 83% пациентов СД 2-го типа сочетался с артериальной гипертонией.

Данные о частоте хронических осложнений СД, зарегистрированных у пациентов на момент проведения исследования, представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание крайне низкая частота диагностированной диабетической нефропатии (ДН), указывающая на недостаточную диагностику осложнения, в первую очередь его доклинической стадии. Установлено [10], что частота ДН у пациентов с СД 2-го типа в РФ превысила 40%. Развитие ДН не только приводит к развитию почечной недостаточности, но и сопровождается значительным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (кардиоренальный синдром) [2, 11].

Выявленная частота диабетической ретинопатии (ДР) и диабетической нейропатии оказалась ниже зафиксированной в эпидемиологических исследованиях [10]. Известно [2,3], что автономная диабетическая нейропатия сопровождается повышением риска острых сердечно-сосудистых осложнений, в частности аритмий.

**Таблица 2. Частота хронических осложнений у пациентов с СД 2-го типа**

Осложнение	Частота, %
<b>Диабетические макроангиопатии</b>	
Стенокардия напряжения	17
Постинфарктный кардиосклероз	3
ОНМК в анамнезе	3,5
<b>Диабетические микроангиопатии</b>	
Диабетическая ретинопатия	27,5
Диабетическая нефропатия	6,5
Диабетическая полинейропатия	44

Таким образом, недостаточная диагностика и отсутствие адекватной терапии поздних экстракардиальных осложнений СД приводит к прогрессированию не только этих осложнений, но и сердечно-сосудистой патологии.

Рекомендуемый уровень  $HbA_{1C}$  у пациентов с СД 2-го типа составляет  $\leq 6,5\%$ , по рекомендациям ESC-EASD [4],  $< 7,0\%$  (ADA). Гликированный гемоглобин у обследованных пациентов соответствовал декомпенсации углеводного обмена:  $8,2\%$  [7,2%; 9,35%]. Компенсация углеводного обмена отмечена у 11%, субкомпенсация — у 21% пациентов. Более 2/3 пациентов находились в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена.

Достижение целевого уровня  $HbA_{1C}$  в большинстве случаев требует комбинации сахароснижающих препаратов (ССП) [4]. При анализе сахароснижающей терапии (ССТ) обращали внимание частое использование гипогликемической монотерапии (41%), отсутствие медикаментозной терапии в единичных случаях (1,5%), т.е. высокая частота назначения нерациональных схем, а также редкое применение комбинированных препаратов (9,5%).

Большинство пациентов (73,5%) оказались удовлетворены схемой ССТ. Наиболее частыми причинами неудовлетворенности гипогликемической терапией были сомнения в ее эффективности (20%) и неудобная схема приема препаратов (15%). Кроме того, 20% пациентов оказались недостаточно информированы о назначенных ССП.

Почти половина (46%) пациентов нерегулярно принимала сахароснижающие и антигипертензивные препараты. Наиболее частыми причинами пропусков оказались забывчивость (41%) и необходимость частого приема лекарств (20%). Это подтверждает необходимость более широкого включения в состав многофакторной терапии комбинированных и пролонгированных препаратов.

Очевидно, что нечеткое представление о названиях рекомендованных препаратов и нерегулярный прием последних вызывают колебания гликемии и способствуют декомпенсации СД.

Средства самоконтроля гликемии имели 98 (49%) пациентов, в том числе 88 — глюкометры. Самостоятельное исследование гликемии осуществляли 96 (48%) пациентов, но частота его была в основном неадекватна (табл. 3). Постпрандиальную гликемию контролировала треть (32,5%) опрошенных пациентов.

Наиболее частыми причинами отсутствия регулярного самоконтроля гликемии, по мнению пациентов, были высокая стоимость тест-полосок (68,2%), «невозможность обсудить полученные результаты с врачом» (10,2%) и непонимание целей мониторинга гликемии (8,4%). Несмотря на внешнюю разнородность, данные причины отражают непонимание паци-

Таблица 3. Частота самостоятельного исследования гликемии

Частота самостоятельного исследования гликемии	Доля пациентов, %
Несколько раз в день ежедневно	11,5
От 1 раза в день до 1 раза в неделю	14,5
2-3 раза в месяц	7
1 раз в месяц и реже	8
Только при ухудшении самочувствия	7
Не провожу самостоятельного исследования гликемии	52

ентами цели самостоятельного мониторинга гликемии и его преимуществ, таких как уверенность в управлении заболеванием, большая независимость, экономия средств на терапию осложнений [12]. Отдельной проблемой является недостаток времени у врача. Указанные выше факты в очередной раз подчеркивают необходимость обучения пациентов с СД.

Выявлено, что компенсация углеводного обмена ( $HbA_{1C} < 6,5-7\%$ ) достоверно чаще выявлялась у пациентов, адекватно информированных о заболевании ( $p < 0,001$ ), регулярно проводящих самоконтроль гликемии ( $p = 0,022$ ), получающих комбинацию гипогликемизирующих препаратов ( $p = 0,007$ ) и инсулинотерапию ( $p = 0,011$ ), что соответствует данным литературы [6].

Частота депрессивных расстройств оценивалась на основании Шкалы Центра эпидемиологических исследований CES-D, показавшего высокую надежность в клинических и эпидемиологических исследованиях и позволяющего дифференцировать степень тяжести депрессивного расстройства [7]. Полученные результаты представлены в табл. 4. Выявленная нами высокая частота депрессивного расстройства у пациентов с СД — более 40% — соответствует данным литературы [7,8]. Превышение нормального балла по CES-D определено у 75 (48,7%) женщин и у 13 (28,5%) мужчин (значимо чаще у женщин,  $p = 0,023$ ), что соответствует данным литературы о двукратном преобладании женщин среди пациентов с СД и депрессией [7]. Балл, соответствующий депрессии средней и тяжелой степеней, зафиксирован у 24 пациентов: 18 (11,7%) женщин и 6 (13%) мужчин ( $p = 0,912$ , без различия по полу). Это соответствует данным о более высокой доле средне-

Таблица 4. Частота депрессивных расстройств в зависимости от степени тяжести

Результат	Количество больных, n (%)
Норма ( $\leq 17$ баллов)	113 (56,5)
Легкая депрессия (18-25 баллов)	63 (31,5)
Депрессия средней степени (26-30 баллов)	10 (5)
Тяжелая депрессия ( $\geq 31$ баллов)	14 (7)

Таблица 5. Информированность пациентов о заболевании

Оценка информированности	Доля пациентов, давших правильные ответы, %	Доля пациентов, давших неправильные ответы, %	Доля пациентов, не ответивших на вопросы, %
Целевой уровень гликемии	79	7	14
Целевой уровень АД	61	27,5	11,5
СД и его хронические осложнения	53,5	35	11,5
Гипогликемические состояния	28,5	25	46,5

тяжелых в структуре депрессивных расстройств у мужчин [8]. Депрессивное расстройство достоверно чаще встречалось у пациентов, имеющих осложнения СД – ДР, ДН и диабетическую нейропатию ( $p=0,032$ ), что соответствует данным литературы [13, 14].

Сообщается о связи между депрессивным расстройством и декомпенсацией углеводного обмена [13], однако в отдельных исследованиях [15] подобная зависимость не обнаружена. Нами не найдена ассоциация между депрессией и уровнем  $HbA_{1c}$ . Это может объясняться тем, что психотравмирующим фактором становится именно развитие хронических осложнений заболевания или значительная декомпенсация СД (потребовавшая госпитализации или изменения режима терапии [16]). В то же время, умеренно выраженная декомпенсация углеводного обмена *per se* не ухудшает самочувствия и может не влиять на психический фон, особенно у социально-активных пациентов.

Данные об информированности пациентов по вопросам, связанным с заболеванием, представлены в табл. 5. Пациенты лучше знали целевые уровни метаболических параметров. Информированность об осложнениях СД, как хронических, так и острых, оказалась недостаточной. Обнаружено, что у пациентов, адекватно информированных о заболевании, повышенный балл по шкале CES-D (признаки депрессии) выявлялся реже ( $p<0,001$ ). Сходных данных нами в доступной литературе не встречено. Данный результат может объясняться снижением напряженности стрессового воздействия при объективном и адекватном информировании человека о СД, в частности по вопросам профилактики развития тяжелых форм осложнений, определяющих жизненный прогноз.

Результаты исследования «ДИАЛОГ» послужили

основанием для проведения серии семинаров для врачей-терапевтов и кардиологов по вопросам ведения пациентов с СД 2-го типа в г. Кирове и районах Кировской области.

## Заключение

Причинами декомпенсации углеводного обмена у большинства пациентов оказались низкая частота назначения комбинированной сахароснижающей терапии, недостаточная частота самоконтроля гликемии либо его отсутствие. Кроме того, на это влияли недостаточная информированность пациентов о заболевании и назначенной терапии, пропуски при приеме сахароснижающих препаратов. Низкая частота диагностированных осложнений СД, в первую очередь диабетической нефропатии, негативно влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Высокий балл по шкале депрессии CES-D выявлен более чем у 40% опрошенных. Их частота была выше у пациентов с поздними осложнениями СД, ниже – у людей, адекватно информированных о заболевании.

## Выражение признательности

Авторы выражают искреннюю благодарность участникам исследования «ДИАЛОГ»: Гурьевой Л.Н., Зязиной С.М., Кирмас О.Ю., Раковой Т.А., Родыгиной Е.В. (Кировский областной эндокринологический диспансер, главный врач Гунбина Л.И.); Караваевой Н.Г. (поликлиника № 2 Городской клинической больницы № 1); Кочкиной Т.С. (Отделенченская больница РАО «РЖД» на станции Киров); Чашухиной М.В. (Городская клиническая поликлиника №1); Черепановой Н.А. (Северная Городская клиническая больница).

## Литература

- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimated for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг; 2003.
- Joslin E.P., Kahn C.R., Weir G.C. et al, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. P. 976-977.
- 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.
- 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.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
- Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА; 2003.
- Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Депрессии у больных сахарным диабетом (обзор литературы). Часть 1. Психиатрия и психофармакотерапия 2006;8(4):68-71.
- Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Ануфриева Е.Н. Cardiovascular diseases treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in current clinical practice / Терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009;(3):7-13
- Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложненного сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М.; 2008.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА; 2009.
- Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Обучение больных сахарным диабетом. М. 1999.
- Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Депрессии у больных сахарным диабетом (обзор литературы). Часть II. Психиатрия и психофармакотерапия 2006;8(4):16-27.
- De Groot M., Anderson R., Freedland K.E. et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63(4):619-30.
- Procyshyn R.M., Pande S., Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000;45(7):668-9.
- Polonsky W.H., Dudl J., Peterson M. et al. Depression in type 2 diabetes: links to health care utilization, self-care, and medical markers (abstract). *Diabetes* 2000; 49 (Suppl. 1):A64.

# ВЛИЯНИЕ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Х.Х. Шугушев\*, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова.  
360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

## Влияние бронхолитической терапии на желудочковые нарушения ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких

Х.Х. Шугушев\*, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова. 360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

**Цель.** Оценить влияние бронхолитической терапии на структуру желудочковых нарушений ритма и показатели ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** Обследовали 144 больных ХОБЛ (54 женщины и 90 мужчин; возраст  $47,1 \pm 1,5$  года) и 35 лиц контрольной группы без заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем (23 мужчин и 12 женщин; возраст  $42,4 \pm 2,8$  года). Помимо рутинного обследования выполнены суточное мониторирование ЭКГ, регистрация ЭКГ высокого разрешения с временным и спектрально-временным картированием желудочкового комплекса.

**Результаты.** На фоне терапии теофилином пролонгированного действия и комбинацией салметерола/флутиказона у больных как со среднетяжелой, так и с тяжелой ХОБЛ отмечено снижение частоты желудочковых аритмий. Указанный эффект был более выражен у салметерола/флутиказона. Лечение теофилином пролонгированного действия пациентов с тяжелой ХОБЛ сопровождалось увеличением среднего количества желудочковых экстрасистол. На фоне терапии салметеролом/флутиказоном среднее число желудочковых экстрасистол существенно не менялось. Бронхолитическая терапия оказывала положительное влияние на процессы деполаризации желудочков, что проявлялось улучшением показателей ЭКГ высокого разрешения желудочкового комплекса и достоверным снижением частоты поздних потенциалов желудочков.

**Заключение.** У пациентов с тяжелой ХОБЛ и желудочковыми нарушениями ритма сердца для бронхолитической терапии более целесообразно применение комбинации салметерола/флутиказона, чем теофилина пролонгированного действия.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, бронхолитическая терапия, теофиллин пролонгированного действия, салметерол/флутиказон, желудочковые нарушения ритма.

**РФК 2009;5:63-66**

## Influence of broncholytic therapy on ventricular rhythm disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Kh.Kh. Shugushev\*, M.V. Gurizheva, V.M. Vasilenko

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov. Tchernyshevsky 173, Nalchik, 360004 Russia

**Aim.** To evaluate effects of broncholytic therapy on ventricular rhythm disorders and high resolution electrocardiogram indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** 144 patients (54 women and 90 men; aged  $47,1 \pm 1,5$  y.o.) with COPD and 35 patients of control group without respiratory and cardiovascular diseases (23 men and 12 women; aged  $42,4 \pm 2,8$  y.o.) were examined. 24-hour ECG monitoring and high resolution ECG with time and spectral-time mapping of ventricular ECG complex were performed in patients additionally to routine examination.

**Results.** Reduction of ventricular rhythm disorders rate was detected during therapy with extended-release theophylline or salmeterol/fluticasone in patients with moderate and severe COPD. This effect was more significant for salmeterol/fluticasone treatment. Treatment with extended-release theophylline led to increase of a number of ventricular extra systoles in patients with severe COPD. Salmeterol/fluticasone treatment did not influence number of ventricular extrasystoles. Broncholytic therapy had positive influence on processes of ventricular depolarization. It was shown by high resolution ECG indicators improvement and by late ventricular potential rate reduction.

**Conclusion.** Salmeterol/fluticasone combination is more reasonable than extended-release theophylline for broncholytic therapy in patients with severe COPD and ventricular rhythm disorders.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), broncholytic therapy, extended-release theophylline, salmeterol/fluticasone, ventricular rhythm disorders.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:63-66**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): muna1947@mail.ru

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в мире с каждым годом растет, и к 2020 году она будет занимать пятое место по заболеваемости и третье место в структуре смертности [1,2]. При этом осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности различные нарушения ритма сердца (НРС), являются одной из основных причин смерти больных ХОБЛ, риск которой повышен в 2-3 раза и составляет около 50% [3,4].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ развиваются ввиду тесной анатомической и функциональной связи сердца и легких. В то же время, бронхолитическая терапия может по-разному влиять на течение и исход НРС. Бронхолитики, улучшая общее состояние больных, могут способствовать уменьшению НРС. В то же время, меняя вегетативную регуляцию сердца и электрофизиологические параметры миокарда, они могут способствовать появлению НРС или усугубить их течение. Современные неинвазивные методы исследо-

вания существенно расширили возможности оценки электрической стабильности сердца и состояния его вегетативной регуляции. Несмотря на то, что бронходилататоры являются препаратами выбора лечения больных ХОБЛ, в настоящее время окончательно не разработаны критерии безопасности их применения при ХОБЛ в сочетании с НРС.

Цель настоящего исследования – анализ структуры желудочковых нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ, их взаимосвязи с показателями ЭКГ высокого разрешения и спектрально-временного картирования желудочкового комплекса, а также оценка влияния на них бронхолитической терапии.

## Материал и методы

В исследование были включены 179 человек. Основную группу составили 144 больных ХОБЛ в стадии обострения (54 женщины и 90 мужчин; средний возраст  $47,1 \pm 1,5$  года), находившихся на лечении в пульмоно-

логическом отделении городской клинической больницы №1 г. Нальчик. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц без заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем (23 мужчин и 12 женщин; средний возраст  $42,4 \pm 2,8$  года). Всем пациентам проведено клиническое обследование, включающее оценку жалоб, анамнеза, данных объективного состояния, лабораторно-инструментальные исследования. Диагноз ХОБЛ был установлен на основании критериев Федеральной программы [5]. Тяжесть течения ХОБЛ оценивалась по критериям Европейского респираторного общества [6], в соответствии с которыми пациенты были разделены на две подгруппы: 97 (67,4%) пациентов со среднетяжелым и 47 (32,6%) с тяжелым течением ХОБЛ.

Больные ХОБЛ были разделены на две группы. Помимо антибактериальной и муколитической терапии пациентам первой группы ( $n=83$ ) с бронхолитической целью был назначен теофиллин пролонгированного действия (Теотард, KRKA) в суточной дозе 700 мг. Пациентам второй группы (61 пациент) назначен комбинированный препарат салметерола и флутиказона (Серетид, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals) в виде дозированного аэрозоля для ингаляций 25/125 мкг/доза по 2 дозы 2 раза в сутки. Указанные группы не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности основного заболевания и его тяжести.

При выполнении данной работы соблюдались этические принципы проведения клинических исследований: больные были проинформированы о задачах исследования, было получено согласие пациентов.

Помимо общеклинических и лабораторных исследований всем пациентам в течение первых двух дней и на 14 сутки пребывания в стационаре были проведены спирометрия и комплексное электрокардиографическое обследование. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью носимых мониторов «Кардиотехника – 4000» (Санкт-Петербург). Регистрация ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с временным и спектрально-временным анализом желудочкового комплекса производилась с использованием компьютерного кардиографа «KARDi» (Зеленоград, Россия). Критерием обнаружения поздних потенциалов желудочков (ППЖ) считали наличие как минимум двух измененных показателей: QRSf более 110 мс, LAS40 более 38 мс, RMS40 менее 20 мкВ [7]. При анализе спектрально-временных карт комплекса QRS и подсчете количества и показателей локальных пиков весь диапазон был разделен на три части: частотный – до 40 Гц, от 41 до 90 Гц и более 90 Гц, временной – до 35 мс, от 36 до 75 мс и более 75 мс [8].

После проверки распределения количественных переменных для анализа и оценки полученных данных были использованы стандартные методы параметрической статистики. Достоверность различий средних значений между группами определялась с помощью непарного теста Стьюдента, внутри группы – с помощью парного теста Стьюдента. Значимость различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков оценивалась с

помощью критерия  $\alpha^2$  Пирсона. Для оценки взаимосвязи количественных показателей был выполнен корреляционный анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft).

## Результаты и обсуждение

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у больных ХОБЛ отмечена существенно более высокая частота обнаружения желудочковых нарушений ритма сердца по сравнению с контрольной группой. Желудочковые экстрасистолы регистрировались у 43 (29,9%) пациентов, у 5 (3,5%) из них зафиксированы желудочковые аритмии высоких градаций. В группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ отмечены более высокая частота обнаружения желудочковых аритмий и их среднее количество. Аналогичные результаты продемонстрированы в работах Лышовой О.В. с соавторами [9], Ануфриева И.И. и Кустовой Е.В. [10], также отметивших более высокую частоту желудочковых аритмий у больных с высокой степенью тяжести ХОБЛ.

При повторном обследовании на фоне приема бронходилататоров желудочковая экстрасистолия обнаружена только у 26 пациентов (18,1%): у 15 больных (18%), получавших теофиллин пролонгированного действия, и у 11 больных (18,1%), получавших салметерол/флутиказон. При этом у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, получавших салметерол/флутиказон, частота обнаружения желудочковой экстрасистолии снизилась почти вдвое – с 56,5% до 30,4% ( $p<0,01$ ).

На фоне терапии теофиллином пролонгированного действия у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ происходило уменьшение среднего количества одиночных желудочковых экстрасистол с  $410 \pm 195$  до  $176 \pm 99$  ( $p<0,01$ ), а у больных с тяжелым течением – их увеличение с  $650 \pm 229$  до  $914 \pm 354$ . У пациентов со среднетяжелой ХОБЛ терапия салметеролом/флутиказоном сопровождалась снижением среднего количества одиночных желудочковых экстрасистол с  $572 \pm 211$  до  $216 \pm 92$  ( $p<0,01$ ), а у пациентов с тяжелым течением отмечена тенденция к их увеличению с  $971 \pm 359$  до  $1256 \pm 400$ .

При анализе показателей ЭКГ ВР желудочкового комплекса у больных ХОБЛ отмечены более выраженные нарушения процессов деполяризации миокарда. Как видно из табл. 1, у пациентов с ХОБЛ длительность фильтрованного комплекса QRS и низкоамплитудных сигналов LAS40 была выше, а квадрат амплитуды последних 40 мс RMS40 был ниже по сравнению с контрольной группой. Кроме того, имелась взаимосвязь данных показателей со степенью бронхиальной обструкции – у пациентов с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ эти изменения были максимально выражены. ППЖ были обнаружены у 9 (6,3%) больных ХОБЛ и у 1 (2,9%) представителя контрольной группы.

ППЖ отражают процессы замедленного проведения электрического сигнала в миокарде – так называемые «потенциалы замедленной деполяризации миокарда». Уста-

Таблица 1. Показатели ЭКГ ВР желудочкового комплекса на фоне терапии теofilлином пролонгированного действия у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ (M±m)

Параметр ЭКГ ВР	Контрольная группа (n=35)	Среднетяжелая ХОБЛ (n=59)		Тяжелая ХОБЛ (n=24)	
		Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
QRSf, мс	92,14±2,9	95,89±2,23 <sup>b</sup>	93,33±2,01	101,60±2,45 <sup>bc</sup>	103,33±2,32 <sup>bc</sup>
LAS40, мс	24,39±1,86	38,43±4,0 <sup>b</sup>	37,93±4,19 <sup>b</sup>	42,80±7,26 <sup>b</sup>	45,67±8,34 <sup>b</sup>
RMS40, мкВ	66,51±8,37	76,01±6,06 <sup>b</sup>	68,51±5,3 <sup>ab</sup>	72,54±9,17 <sup>b</sup>	64,22±4,2 <sup>ab</sup>
ППЖ	1 (2,9%)	3 (5,08%)	0	4 (16,67%)	2 (8,33%)

a – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, b – p<0,05 по отношению к контрольной группе, c – p<0,05 по отношению к группе пациентов со среднетяжелой ХОБЛ

новлено, что субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты чередуются с ишемизированными участками или участками некроза и фиброза. Замедленная фрагментированность возникает при нарушении естественной параллельной ориентации миокардиальных волокон и разделении участков жизнеспособного миокарда соединительной тканью. При отсутствии изменений миокарда появление поздних потенциалов можно объяснить негомогенностью электрофизиологических свойств миокарда вследствие неравномерных функциональных изменений кардиомиоцитов в условиях острой или хронической ишемии, перегрузки [11, 12]. Следовательно, неблагоприятные изменения желудочкового комплекса по данным ЭКГ ВР у больных ХОБЛ могут быть связаны с нарушением электролитного баланса, увеличением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, наличием зон замедленного проведения в миокарде. Это проявлялось увеличением длительности фильтрованного комплекса QRSf и низкоамплитудных сигналов LAS40, возникновением различных нарушений ритма и проводимости. Исследования P. Yildiz с соавторами [13] и T. Tukek с соавторами [14] показали более высокий процент наличия ППЖ, которые были выявлены примерно у 30% больных ХОБЛ.

У больных со среднетяжелой ХОБЛ терапия теofilлином пролонгированного действия сопровождалась снижением продолжительности QRSf и LAS40, а при тяжелом течении отмечалось увеличение этих показателей. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ на фоне терапии салметеролом/флутиказоном

отмечена тенденция к улучшению показателей ЭКГ ВР желудочкового комплекса. Значимое уменьшение продолжительности QRSf было отмечено только у пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ (табл. 2). Бронхолитическая терапия сопровождалась снижением частоты обнаружения ППЖ. Последние были обнаружены только у 2 пациентов с тяжелой ХОБЛ, получавших теofilлин пролонгированного действия.

В рандомизированном клиническом испытании TRIS-TAN [15] комбинированный препарат, содержащий салметерол и флутиказон, гораздо эффективнее улучшал проходимость бронхов, чем его компоненты по отдельности. Кроме того, он имел преимущества в плане улучшения самочувствия больных и уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ. Высокая бета-2-селективность салметерола обеспечивала минимальный риск развития побочных эффектов, особенно кардиальных.

Таким образом, в целом прием бронходилататоров сопровождается улучшением процессов деполяризации желудочков, что проявляется улучшением показателей ЭКГ ВР желудочкового комплекса и достоверным снижением частоты регистрации поздних потенциалов желудочков на 77,8%.

По данным анализа спектрально-временных карт желудочкового комплекса пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ на фоне лечения теofilлином пролонгированного действия обнаружено некоторое снижение общего количества локальных пиков за счет низкочастотных и среднечастотных локальных пиков, расположенных в середине желудочкового комплекса. Терапия теofilлином пролонгированного действия больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ сопровождалась увеличением коли-

Таблица 2. Показатели ЭКГ ВР желудочкового комплекса на фоне терапии салметеролом/флутиказоном у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ (M±m)

Параметр ЭКГ ВР	Контрольная группа (n=35)	Среднетяжелая ХОБЛ (n=38)		Тяжелая ХОБЛ (n=23)	
		Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
QRSf, мс	92,14±2,9	94,47±1,93	91±1,53 <sup>a</sup>	108,20±2,42 <sup>bc</sup>	104±2,87 <sup>abc</sup>
LAS40, мс	24,39±1,86	35,73±2,17 <sup>b</sup>	34,08±1,18 <sup>b</sup>	40,60±4,98 <sup>b</sup>	37,60±3,99 <sup>b</sup>
RMS40, мкВ	66,51±8,37	73,00±3,33	74,78±3,61 <sup>b</sup>	70,20±3,6	68,80±2,51 <sup>c</sup>
ППЖ	1 (2,9%)	0	0	2 (8,70%)	0

a – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, b – p<0,05 по отношению к контрольной группе, c – p<0,05 по отношению к группе пациентов со среднетяжелой ХОБЛ

Таблица 3. Среднее количество локальных пиков желудочкового комплекса в различных ортогональных отведениях у больных ХОБЛ на фоне терапии теофиллином пролонгированного действия и салметеролом/флутиказоном (M±m)

		Теотард				Серетид			
		Среднетяжелая ХОБЛ (n=59)		Тяжелая ХОБЛ (n=24)		Среднетяжелая ХОБЛ (n=38)		Тяжелая степень тяжести (n=23)	
I	II	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Q	X	2,11±0,03	1,27±0,11 <sup>a</sup>	2,47±0,05 <sup>c</sup>	2,00	1,71±0,05	0,65±0,08 <sup>a</sup>	2,22±0,11 <sup>c</sup>	0,65±0,08 <sup>ac</sup>
Q	Y	1,85±0,04	1,00	2,14±0,04 <sup>c</sup>	2,56±0,06 <sup>ac</sup>	1,80±0,10	0,69±0,05 <sup>a</sup>	2,29±0,14 <sup>c</sup>	0,73±0,17 <sup>ac</sup>
Q	Z	1,85±0,04	1,00	2,14±0,04 <sup>c</sup>	2,47±0,06 <sup>ac</sup>	1,90±0,10	0,58±0,08 <sup>a</sup>	2,37±0,09 <sup>c</sup>	0,60±0,04 <sup>ac</sup>
R	X	1,80±0,03	1,42±0,12 <sup>a</sup>	2,25±0,08 <sup>c</sup>	2,30±0,14 <sup>ac</sup>	1,61±0,05	0,57±0,04 <sup>a</sup>	2,19±0,07 <sup>c</sup>	0,52±0,05 <sup>ac</sup>
R	Y	1,91±0,05	1,00	2,09±0,04	2,82±0,07 <sup>ac</sup>	1,52±0,04	0,62±0,04 <sup>a</sup>	2,44±0,17 <sup>c</sup>	0,85±0,17 <sup>ac</sup>
R	Z	1,60±0,04	1,22±0,02 <sup>a</sup>	2,05±0,04 <sup>c</sup>	2,70±0,04 <sup>ac</sup>	1,44±0,05	0,64±0,07 <sup>a</sup>	2,22±0,10 <sup>c</sup>	0,79±0,11 <sup>ac</sup>

I – зубец, по которому проведено усреднение комплекса спектрально-временных карт; II – ортогональные отведения; а – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, с – p<0,05 по отношению к группе пациентов со среднетяжелой ХОБЛ

чества локальных пиков всех частот, расположенных преимущественно в середине желудочкового комплекса. Лечение салметеролом/флутиказоном сопровождалось снижением общего количества локальных пиков на спектрально-временных картах желудочкового комплекса у пациентов как со средней, так и с тяжелой ХОБЛ (табл. 3).

При оценке взаимосвязи нарушений ритма с параметрами ЭКГ высокого разрешения желудочкового комплекса обнаружена положительная зависимость между длительностью фильтрованного комплекса QRS и количеством одиночных желудочковых экстрасистол (r=0,84, p<0,01). Как до лечения, так и на фоне терапии теофиллином пролонгированного действия и салметеролом/флутиказоном существенных различий между количеством желудочковых аритмий в подгруппах больных с поздними потенциалами желудочков и без них выявлено не было.

Обнаружена взаимосвязь между средним количеством желудочковых экстрасистол и наличием на спектрально-временных картах низкочастотных и высокочастотных локальных пиков в середине желудочкового комплекса, а также высокочастотных локальных пиков в

конце желудочкового комплекса. Присутствие последних можно считать маркерами высокого риска возникновения желудочковых аритмий.

### Заключение

У больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми пациентами отмечена более высокая частота желудочковых нарушений ритма сердца. При этом количество последних достоверно связано с тяжестью ХОБЛ. Бронхолитическая терапия больных ХОБЛ сопровождается снижением частоты желудочковых аритмий, особенно на фоне комбинированной терапии салметеролом/флутиказоном. Оба препарата оказывали положительное влияние на показатели ЭКГ высокого разрешения желудочкового комплекса. Однако у пациентов с тяжелой ХОБЛ терапия теофиллином пролонгированного действия сопровождалась неблагоприятными изменениями ЭКГ высокого разрешения. Поэтому в качестве бронхолитической терапии у больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ и аритмиями более целесообразным является использование комбинированного препарата салметерола и флутиказона.

### Литература

1. Чучалин А.Г., редактор. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М.: АТМОСФЕРА; 2006.
2. Явелов И.С. О безопасности длительнодействующих бета2-агонистов. Взгляд кардиолога. Пульмонология 2007;(1):112-6.
3. Engström G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmö, Sweden. Circulation 2001;103(25):3086-91.
4. Rutten F.H., Moons K.G., Gramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. BMJ 2005;331(7529):1379.
5. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. ПМЖ 2001;9(1):9-34.
6. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2008. Available on <http://www.goldcopd.com/download.asp?intid=504>
7. Иванов Г.Г., Грачев С.В., Сыркин А.Л., редакторы. Электрокардиография высокого разрешения. М.: Триада-Х; 2003.
8. Бойцов С.А., Гришаев С.Л., Тищенко О.Л. и др. Новый метод описания результатов спектрально-временного картирования ЭКГ ВР и оценка его диагностической эффективности. Вестник аритмологии 1999;(14):25-9.
9. Лышова О.В., Проворотов В.М., Гречкин В.И. Нарушение сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких. Тезисы докладов 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: 2003. С.333.
10. Ануфриев И.И., Кустова Е.В. Особенности развития дисфункции миокарда у больных ХОБЛ. Тезисы докладов 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: 2003. С.321.
11. Иванов Г.Г., Ковтун В.В., Фоломеев В.Н., Востриков В.А. Анализ поздних потенциалов желудочков сердца у больных с дыхательной недостаточностью. Анестезиология и реанимация 1991;(6):46-8.
12. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков. Вестник аритмологии 2008;(53):44-55.
13. Tukek T., Yildiz P., Tuzcu V. et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Cardiol 2003;88(2-3):199-206.
14. Yildiz P., Tukek T., Akkaya V. et al. Ventricular arrhythmias in patients with GOLD are associated with QT dispersion. Chest 2002;122(6):2055-61.
15. Цой А.Н., Кепанова Е.Б., Архипов В.В. Клиническая эффективность серетиды у больных ХОБЛ по материалам исследования TRISTAN. Пульмонология 2004;(4):122-4.

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.В. Егоркина, В.М. Горбунов\*, Э.С. Абилова

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

**Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией**

Н.В. Егоркина, В.М. Горбунов\*, Э.С. Абилова

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

Представлены результаты исследований влияния различных групп антигипертензивных препаратов на артериальную ригидность у больных артериальной гипертонией (АГ). Несомненные преимущества продемонстрированы при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Также рассмотрены результаты сравнительных исследований комбинированной терапии и монотерапии АГ в отношении ригидности артерий. По данным этих исследований можно сделать вывод о более эффективном влиянии комбинированной терапии на скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации, что соответствует современным представлениям о лечении АГ. Наиболее надежные, с методической точки зрения, данные были получены при использовании эталонных методов измерения параметров артериальной ригидности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, артериальная ригидность, антигипертензивная терапия, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации.

**РФК 2009;5:67-72**

**Influence of antihypertensive drugs on arterial stiffness in patients with arterial hypertension**

N.V. Egorkina, V.M. Gorbunov\*, E.S. Abirova

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

Results of studies devoted to effects of various antihypertensive drugs on arterial stiffness in patients with arterial hypertension are presented. Advantages of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are shown. Results of comparative studies on influence of combined therapy and monotherapy on arterial stiffness in hypertensive patients are also reviewed. Standard methods of arterial stiffness evaluation are estimated as mostly appropriate ones.

**Key words:** arterial hypertension, arterial stiffness, antihypertensive therapy, pulse wave velocity, augmentation index.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;5:67-72**

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

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается самым распространенным и социально значимым сердечно-сосудистым заболеванием. По данным отечественных эпидемиологических исследований, стабильно повышенное артериальное давление (АД) имеют до 40% взрослого населения России, и по этому показателю АГ опережает все другие болезни сердечно-сосудистой системы, вместе взятые [1,2].

В последние годы появилось большое количество данных, демонстрирующих существование тесной зависимости между частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсультов, инфарктов) и состоянием магистральных сосудов у пациентов с АГ. В рекомендациях ESC/ESH (2007) по диагностике и лечению АГ методике оценки состояния сосудов как органов-мишеней АГ отводится важная роль [3].

### Основные методы оценки состояния сосудов у пациентов с АГ

Предложено несколько неинвазивных методов исследования для обнаружения изменений структуры и функций крупных артерий при АГ. Одним из них является ультразвуковое исследование общей сонной артерии, позволяющее выявить признаки ремоделиро-

вания (гипертрофии) ее стенки по увеличению толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) более 0,9 мм. Еще одним указанным в Рекомендациях [3] методом для оценки состояния кровообращения является измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), который рассчитывается как соотношение систолического АД на лодыжке и плече (АД измеряется, как правило, с помощью ультразвукового исследования).

В настоящее время применяется еще один метод оценки состояния магистральных артерий — измерение параметров артериальной ригидности с помощью различных методик. Артериальная ригидность — одно из механических свойств сосудов, которое наряду с обратной ей величиной — податливостью (способностью изменять объем в ответ на изменение давления в сосуде) — имеет прогностическую значимость в развитии ССО. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2008) [4] и консенсусу Европейского общества кардиологов по артериальной ригидности (2006) [5], в качестве основного метода выявления повышенной ригидности магистральных артерий как признака их доклинического поражения предложен метод измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте. Измерение каротидно-фemorальной СРПВ по-

казано в качестве диагностической процедуры у пациентов с АГ как неинвазивный простой и точный метод, обеспечивающий всестороннее исследование артериальной ригидности (прибор Complior, Франция) [3]. В эпидемиологических исследованиях часто используется данная классическая методика измерения СРПВ как наиболее надежная и информативная. Для получения данных необходимо одновременно зарегистрировать две качественные сфигмограммы при расположении сфигмодатчиков над проекциями сонной и бедренной артерий и определить время задержки (dt) между моментами появления пульсаций в исследуемых точках сосудистого русла. Вычислив отношение пройденного участка сосудистого русла к dt, получают каротидно-фemorальную СРПВ.

Существует высокая степень корреляции между вероятностью развития ССО и ригидностью (эластичностью) крупных артерий, оцениваемой по величине СРПВ в аорте. Наибольшая вероятность осложнений наблюдается при повышении СРПВ более 12 м/с. Измерение СРПВ признано достоверным клиническим методом исследования крупных артерий, применяемым в научных исследованиях эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) в отношении артериальной ригидности [3].

В качестве альтернативы для измерения СРПВ японскими исследователями предложена методика с нетрадиционным наложением чувствительных элементов: манжеты накладываются на дистальный сегмент голени и плечо, а вычисляемую СРПВ обозначают как плече-лодыжечную (прибор VaSera-1000, Япония). Клинические исследования с помощью прибора VaSera-1000 показали высокую корреляцию каротидно-фemorальной и плече-лодыжечной СРПВ [6].

Кроме того, о ригидности артерий дает представление такой важный показатель центрального АД, как индекс аугментации (AIx), который может быть вычислен с помощью записи контурной пульсовой волны на периферических артериях (прибор Arteriograph (Венгрия), VaSera-1000). AIx определяется как разница между вторым и первым систолическими пиками, выраженная в процентах по отношению к пульсовому АД в аорте. AIx у людей с эластичными сосудами имеет отрицательную величину, положительная динамика проявляется уменьшением этого показателя.

### Прогностическая значимость артериальной ригидности у пациентов с АГ

Для определения прогностической ценности ригидности артерий при наличии АГ P. Boutouyrie и соавторами [7] в крупном продолжительном исследовании наблюдали 1045 пациентов с АГ без клинических признаков ИБС в течение в среднем 5,7 года. Риск

развития ИБС оценивался с учетом возраста, пола, АД, уровня холестерина, курения, сахарного диабета (СД), в связи с чем были выделены группы низкого и высокого риска. В качестве ССО рассматривались стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация. Ригидность артерий определялась путем измерения СРПВ на участке сонная – бедренная артерии. По результатам исследования отмечена высокая корреляция между СРПВ и развитием ССО у пациентов с АГ в обеих группах. При поправке как на классические факторы риска, так и на Фремингемскую шкалу СРПВ в аорте сохраняла свою достоверную информативность. При повышении ее на 3,5 м/с относительный риск коронарных событий составил 1,34 (95% доверительный интервал 1,01 - 1,79) при поправке на основные факторы риска и 1,39 (95% доверительный интервал 1,08 - 1,79) при поправке на Фремингемскую шкалу. Сходные данные были получены для ССО в целом.

Похожие результаты были получены S. Laurent и соавторами [8] при изучении прогностической ценности ригидности артерий в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ. СРПВ наиболее значимо коррелировала с относительным риском общей смертности, риском развития ССО. При добавлении в модель многомерного регрессионного анализа таких факторов, как предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, возраст и наличие сахарного диабета, прогностическая значимость СРПВ сохранялась, а такой суррогатный показатель артериальной ригидности, как пульсовое АД, утрачивал достоверную информативность.

### Влияние основных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности

В связи с высокой прогностической значимостью показателей артериальной ригидности актуальным является вопрос о возможности их улучшения с помощью АГТ у пациентов с АГ. В настоящее время ещё не получено убедительных данных о прогностическом значении динамики этих характеристик на фоне АГТ. Однако по аналогии с таким показателем, как индекс массы миокарда левого желудочка [9], можно предположить, что эти доказательства будут рано или поздно получены. В этой связи неудивителен интерес исследователей к данной проблеме; в настоящее время уже проведен ряд исследований, направленных на изучение влияния АГТ на показатели артериальной ригидности, результаты которых позволяют сделать некоторые обобщения.

В большинстве исследований параметры артериальной ригидности оценивались с помощью определения СРПВ, однако также использовались и другие методы оценки, в частности измерения центрального АД с вычислением AIx.

В долгосрочном исследовании [10] было установлено, что длительная интенсивная монотерапия антигипертензивными препаратами (АГП) — антагонистами кальция (АК), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистами ангиотензиновых рецепторов (ААР),  $\Delta$ -блокаторами,  $\chi$ -блокаторами (ББ) и диуретиками — не только значительно снижала АД, но и уменьшала СРПВ по сравнению с исходными данными. В параллельном рандомизированном исследовании 142 пациента были разделены на контрольную группу (целевое АД в которой составляло < 140/90 мм рт.ст.) и группу интенсивного лечения (целевое АД < 135/85 мм рт.ст.). Пациенты получали монотерапию препаратами вышеуказанных групп или комбинированное лечение этими препаратами в течение 12 месяцев. По прошествии указанного периода было выявлено значимое снижение СРПВ и АД в группе интенсивной терапии по сравнению с исходным уровнем, изменений СРПВ в контрольной группе выявлено не было. Таким образом, можно сделать вывод о том, что длительная интенсивная терапия различными группами АГП при достижении целевого уровня АД может привести к улучшению показателей артериальной ригидности.

Представляют интерес результаты исследований, направленных на изучение специфических свойств отдельных групп АГП.

Существуют доказательства того, что эффект АГП в отношении ригидности артерий не связан напрямую с их влиянием на АД. Наряду с прямым механизмом (релаксация гладкомышечных волокон) в снижении тонуса артериол и среднего АД имеет значение и сосудистое ремоделирование, т.е. изменение соотношения эластиновых и коллагеновых волокон [11].

Один из самых распространенных классов АГП — иАПФ уже зарекомендовал себя как средство, положительно влияющее на сосудистую стенку. Это объясняется стимулирующим влиянием ангиотензина II на развитие коллагеновых волокон, гладкомышечных и эндотелиальных клеток в стенке сосудов. Кроме того, существуют дополнительные механизмы действия иАПФ на параметры артериальной ригидности: улучшение эндотелиальной функции, противовоспалительное действие (существует связь между артериальной ригидностью и маркерами воспаления), аналогичное эффекту статинов [12]. Учитывая сходный механизм действия иАПФ и ААР (блокада ренин-ангиотензиновой системы), основные типовые положительные эффекты иАПФ можно предположительно также отнести и к группе ААР.

Одним из наиболее крупных исследований по изучению влияния АГТ на эластические свойства артерий является международное многоцентровое исследование COMPLIOR, в котором приняли участие 2 187 больных

с АГ [13]. В этом наблюдательном исследовании иАПФ периндоприл назначался в суточной дозе 4 мг (67% пациентов). При необходимости доза увеличивалась до 8 мг/сутки (22% пациентов) или препарат сочетался с индапамидом (11% больных). Длительность лечения составила 6 месяцев, при этом обязательным условием являлась нормализация АД при проведении указанного режима АГТ. Было установлено, что назначенная терапия вызывает не только достижение целевого уровня АД, но и значимое снижение каротидно-фemorальной СРПВ. За время лечения СРПВ снизилась на 9%, а уровень АД — на 14 мм рт.ст., при этом не было выявлено корреляции между снижением АД и СРПВ. Таким образом, уменьшение СРПВ в ответ на проводимую терапию можно было лишь частично объяснить снижением АД (это предполагает независимый от АД механизм влияния на эластические свойства магистральных артерий).

Подобные данные были получены при лечении иАПФ квинаприлом. В этом случае уменьшение ригидности артерий также не было напрямую связано с антигипертензивным эффектом [14]. 118 пациентов были рандомизированы в три группы терапии: амлодипин — 10мг, квинаприл — 20 мг, лозартан — 50 мг. До исследования, через 3 и 6 месяцев терапии у пациентов были измерены АД, СРПВ и некоторые маркеры фиброза, содержащиеся в плазме метаболиты коллагена I (карбоксихпропептиды). СРПВ на протяжении исследования измерялась классическим способом с помощью прибора Complior. АД значительно снижалось во всех группах, но только у пациентов, получавших квинаприл, было выявлено значимое снижение СРПВ и маркеров фиброза по сравнению с исходным уровнем. Важно отметить, что по результатам регрессионного анализа снижение СРПВ было значимо связано только с такими показателями, как возраст, данные 24-часового мониторинга АД и уровень маркеров фиброза в плазме крови.

В другом сравнительном исследовании [15] было изучено влияние четырех наиболее распространенных групп антигипертензивных препаратов — иАПФ, ААР, ББ и АК. В исследование был включен 41 пациент. В одномоментном «срезе» оценивались достигнутые результаты после стабилизации антигипертензивной терапии на протяжении не менее 4 месяцев. Артериальная ригидность оценивалась с помощью двух показателей: каротидно-фemorальной СРПВ, измеренной классическим способом (Complior), и вычисления Alx с помощью апplanationной тонометрии (Sphygmocor, Австрия). Было выявлено, что группа пациентов, получавших иАПФ или ААР, имела значимо лучшие показатели параметров артериальной ригидности по сравнению с пациентами, получавшими ББ [15]. Показатели артериальной ригидности у пациентов, получавших АК, имели промежуточное значение, различия с показателями в двух других груп-

**Таблица 1. Влияние терапии тремя группами АГП на уровень АД и показатели артериальной ригидности (M±m) (адаптировано из [15])**

Параметр	ББ	АК	иАПФ или ААР
Систолическое АД, мм рт.ст.	148±4	147±3	148±4
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87±3	86±2	86±3
Alx, %	39±3	29±3	22±4*
СРПВ, м/с	11,2±0,3	10,7±0,3	10,3±0,2*

\* – p<0,05 в сравнении с лечением ББ

пах были незначимыми (табл. 1).

По результатам этих и других исследований была подтверждена высокая эффективность иАПФ как препаратов, обладающих ангиопротективным действием.

После проведения исследования САФÉ было привлечено большое внимание к такой широко применяемой группе антигипертензивных препаратов, как ББ. В данном исследовании представитель этого класса атенолол в сочетании с тиазидным диуретиком значимо хуже снижал центральное АД, чем комбинация амлодипин + периндоприл. Несмотря на незначительные различия между уровнем АД в плечевой артерии (0,7 мм рт.ст.), расчетное центральное систолическое АД в аорте было значительно ниже в группе амлодипина/периндоприла на 4,3 мм рт.ст. Такой характер различий был постоянным и наблюдался на протяжении всего исследования САФЕ. Отмечены небольшие, но значимые различия в пользу комбинации амлодипина/периндоприла по уровню центрального диастолического АД на 1,4 мм рт.ст. На фоне терапии, основанной на комбинации атенолола и диуретика, Alx был выше на 6,5% по сравнению с группой пациентов, принимавших амлодипин/периндоприл. Таким образом, терапия, основанная на ББ, явно уступала комбинации амлодипина и периндоприла.

В другом исследовании [16] сравнивали влияния атенолола и периндоприла в сочетании с диуретиком индапамидом в низкой дозе на каротидно-феморальную СРПВ, измеренную с помощью эталонного метода (Complior), и Alx, вычисленного с помощью апланационной тонометрии (Sphygmocor). В исследование был включен 471 пациент. Всех рандомизировали в две группы. Одна группа получала атенолол (50мг/сут), а другая – периндоприл/индапамид (2/0,625 мг/сут) на протяжении 12 месяцев. В результате было выявлено значимое уменьшение каротидно-феморальной СРПВ по сравнению с исходными данными в обеих группах. Однако более выраженные изменения были зафиксированы в группе пациентов, получавших иАПФ в сочетании с диуретиком, при этом различия между группами имели высокий уровень значимости. Alx у па-

циентов, получавших иАПФ в сочетании с диуретиком, уменьшился, а в группе пациентов, получавших атенолол, этот показатель возрос. Различия были также значимыми. Этот результат может быть объяснен следующими причинами: удлинением времени сокращения левого желудочка, уменьшением аортальной СРПВ и структурными изменениями в резистивных артериолах. Урежение ЧСС и удлинение времени сокращения левого желудочка, вызванные  $\chi$ -блокирующими агентами, может задерживать пик первичной волны, что приводит к увеличению Alx в группе атенолола. Позитивные структурные изменения резистивных артериол имели место только при приеме иАПФ.

Эти соображения, по-видимому, нельзя распространять на всю группу ББ. Поэтому большой интерес представляют исследования, направленные на изучение внутрigrупповых различий представителей разных поколений ББ. Целью одного из таких исследований [17] являлось изучение влияния атенолола и небиволола на каротидно-феморальную СРПВ и Alx теми же методами, что и в предыдущем исследовании. В исследование были включены 40 пациентов с АГ, которых рандомизировали в две группы: первая группа получала атенолол в дозе 50 мг/сут, вторая – небиволол в дозе 5 мг/сут на протяжении 4 недель. По результатам прием обоих представителей класса ББ приводил к равнозначному снижению АД и каротидно-феморальной СРПВ, но только небиволол значимо снижал Alx. Такое влияние небиволола на артерии мышечного типа можно объяснить способностью препарата повышать уровень оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, что вызывает сосудорасширяющий эффект.

Таким образом, можно предположить, что ББ оказывают неоднозначное (вплоть до ухудшения некоторых показателей) влияние на параметры артериальной ригидности. Однако при проведении клинических исследований до настоящего времени наиболее часто применяется атенолол как «классический» представитель группы ББ. Возможно, препараты новых поколений оказывают более благоприятное воздействие на параметры артериальной ригидности за счет дополнительных фармакологических свойств.

Достаточно большое число исследований посвящено изучению влияния на показатели артериальной ригидности АК. АК (наряду с донаторами NO-группы и небивололом) оказывают прямое расслабляющее действие на гладкомышечные клетки благодаря снижению концентрации ионов кальция и повышению концентрации ц-ГМФ в гладкомышечных клетках. Дигидропиридиновые АК (амлодипин) оказывают положительное влияние на артерии мышечного типа благодаря воздействию на метаболизм миокардиального коллагена, что было доказано в исследованиях на животных.

В исследовании, направленном на изучение вазопротективного действия АК нифедипина, было установлено, что длительная терапия этим препаратом приводит не только к выраженному антигипертензивному эффекту, но и улучшает показатели ригидности артерий [18]. В исследование были включены 46 пациентов с АГ 1-2 ст., которые были разделены на две группы — с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и с систоло-диастолической артериальной гипертензией (СДАГ). Все пациенты получали нифедипин в дозе 40 мг/сут, к которому в случае неэффективности монотерапии добавляли гипотиазид в дозе 12,5-25 мг/сут. Продолжительность лечения составила 24 недели. Показатели ригидности артерий оценивались с помощью вычисления Alx и плече-лодыжечной СРПВ, измеренной альтернативным способом (метод объемной сфигмографии прибором "VaSera — 1000"). В результате длительной терапии положительную динамику претерпело большинство показателей артериальной ригидности. При этом у больных с ИСАГ преимущественное влияние оказывалось на артерии эластического типа (снижалась СРПВ), а у пациентов с СДАГ — на артерии мышечного типа; уменьшались темпы роста толщины интима-медиа, снижалась СРПВ.

В исследовании, проведенном японскими учеными [19], было изучено влияние длительной антигипертензивной терапии АК нифедипином пролонгированного действия (Nifedipin Coat-core) и ААР валсартаном на СРПВ. В этом исследовании также использовался альтернативный способ вычисления СРПВ с нетрадиционным наложением чувствительных элементов на уровне плеч и лодыжек (прибор "VaSera — 1000"). Был включен 41 пациент с АГ. Больные были рандомизированы в две группы: первая получала валсартан в дозе 80 мг/сут, вторая — нифедипин пролонгированного действия в количестве 20 мг/сут на протяжении 12 недель. Оба препарата оказывали значимый антигипертензивный эффект, однако значимое снижение плече-лодыжечной СРПВ наблюдалось только в группе пациентов, принимавших валсартан. Отсутствие достаточного снижения СРПВ в группе нифедипина объяснялось наличием пациентов с тахикардией, у которых значимой динамики СРПВ не было. По мнению авторов, причиной этого является повышение активности симпатической нервной системы, которая может быть скорректирована повышением дозы для более выраженного гипотензивного эффекта [10] или добавлением к терапии адреноблокаторов [19].

### Преимущества комбинированной терапии

Действительно, комбинированная терапия может быть более эффективной, в том числе за счет нивелирования побочных эффектов одного препарата тера-

певтическим эффектом другого препарата. Поэтому во многих работах сравнивался эффект монотерапии и комбинированного использования тех же антигипертензивных препаратов в отношении ригидности артерий. Так, А. Mahmud и J. Feely [20] сравнили эффекты антигипертензивной терапии иАПФ каптоприлом и ААР валсартаном. Пациенты с АГ были рандомизированы в две группы, одна из которых получала иАПФ в фиксированной дозе — 50 мг/сут в течение двух недель, затем доза была увеличена вдвое — 100 мг/сут и терапия продолжена еще на протяжении двух недель. Пациенты из второй группы в аналогичном режиме получали ААР в дозах 80 мг/сут, затем 160 мг/сут. Затем после двухнедельного перерыва обе группы перешли на комбинированную терапию: иАПФ (100 мг/сут) и ААР (160 мг/сут). Таким образом, в течение двух недель терапия в обеих группах была одинаковой. Для оценки параметров артериальной ригидности применялся классический метод с определением каротидно-феморальной СРПВ (Complior) и метод апланационной тонометрии с вычислением Alx (Sphygmocor). При сравнении показателей ригидности артерий было выявлено положительное влияние на эти показатели в обеих группах, более явное в группе терапии ААР. В дальнейшем при комбинированном лечении на протяжении двух недель показатели существенно не отличались в обеих группах, однако было выявлено значимое улучшение этих параметров как по сравнению с исходными данными, так и по сравнению с монотерапией.

В вышеописанном исследовании, проведенном R. Asmar [16], было продемонстрировано, что терапия больных АГ фиксированной низкодозовой комбинацией иАПФ периндоприла и диуретика индапамида или ББ атенололом на протяжении 12 месяцев эффективно снижает СРПВ, но по-разному влияет на Alx (преимущество имеет комбинированная терапия иАПФ и диуретиком).

Таким образом, комбинированная терапия АГ в данном аспекте имеет несомненное преимущество перед монотерапией.

### Некоторые методологические аспекты

Необходимо отметить сложность изучаемой проблемы: недостаточное количество наблюдений во многих исследованиях, их наблюдательный характер. В связи с этим однозначные выводы об особенностях влияния тех или иных АГП сделать трудно. Кроме того, нельзя исключить влияние таких факторов, как регрессия к среднему (нормализация показателей при повторных измерениях), а также взаимозависимость улучшения показателей артериальной ригидности и снижения АД.

Помимо этого, для правильной оценки результатов

большое значение имеют методические проблемы измерения параметров артериальной ригидности. Несмотря на то, что измерение артериальной ригидности с помощью вычисления каротидно-феморальной СРПВ является классическим эталонным методом, при его применении существует ряд ограничений. Отмечается, что получение качественных сфигмограмм может быть затруднено у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением в связи с невозможностью точного измерения длины артериального русла [6]. Особую проблему представляют пациенты со стенозирующим поражением аорты и подвздошной артерии, а также проксимального сегмента бедренной артерии и общей сонной артерии. В этом случае не только искажаются сфигмограммы, но и возникает парадоксальное снижение ригидности магистрального сосуда дистальнее стеноза, которое может маскировать повышение ригидности остального артериального участка. С другой стороны, в настоящее время существуют рекомендации по стандартизации условий при проведении измерений СРПВ, ограничивающие влияние различных внешних воздействий. При наличии необходимых навыков исследование по оценке каротидно-феморальной СРПВ занимает не больше времени, чем проведение электрокардиографического исследования, что, безусловно, повышает его ценность в плане более широкого практического применения. Помимо вышеописанных, перспективным методом также является осциллометрический метод (приборы Arteriograph, Венгрия; BPLab, Россия), позволяющий получать дополнительные параметры артериальной ригидности. Данная методика вполне может являться скри-

нинговой, так как обладает такими преимуществами, как простота и легкость измерения.

### Заключение

В целом, АГТ приводит к улучшению показателей артериальной ригидности, что может оказаться важным фармакодинамическим свойством АГП. В то же время, не только АГП из различных групп, но и различные поколения АГП из одной группы могут отличаться по особенностям своего эффекта в отношении показателей артериальной ригидности (табл. 2). Наиболее предпочтительными свойствами в данном аспекте при монотерапии характеризуются иАПФ и ААР. Комбинированная терапия оказывает более выраженный позитивный эффект на СРПВ и Alx, что согласуется с современными принципами лечения АГ. Наиболее надежные, с методической точки зрения, данные по проблеме, освещенной в данной статье, были получены при использовании эталонных методов измерения СРПВ.

Таблица 2. Влияние различных групп АГП на СРПВ и Alx (по B. Wilkinson [12])

Группа препаратов	СРПВ	Alx
иАПФ	↓	↓↓
ААР	↓	↓↓
ББ	↓↓	↑
АК	↓	↓↓
Тиазидовые диуретики	↔	↓
↓ – умеренное снижение    ↓↓ – выраженное снижение		
↑ – умеренное повышение    ↔ – незначительные колебания		

### Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;(3):4-8.
- Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА. Кардиология 2004;44(11):50-4.
- 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(6):1105-87.
- Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение:3-32.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortle L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27(21):2588-605.
- Моисеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.Н. Оценка ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab. Артериальная гипертония 2007;13(1):1-5.
- 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.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37(5):1236-41.
- Devereux R.B., Dahlöf B., Gerds E. et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation 2004;110(11):1456-62.
- Ichihara A., Hayashi M., Koura Y. et al. Long-term effects of intensive blood pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. Am J Hypertens 2003;16(1 Pt 1):959-65.
- Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. Expert Rev Cardiovasc Ther 2003;1(1):65-78.
- Wilkinson B. The pharmacodynamics of central blood pressure. In: Laurent S., Cockcroft J., editors. Central aortic blood pressure. Neuilly-sur-Seine, 2008. P. 69-72.
- Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. J Hypertens 2001;19(4):813-8.
- Rajzer M., Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. Am J Hypertens 2003;16(6):439-44.
- Polónia J., Barbosa L., Silva J.A., Maldonado J. Different influences on central and peripheral pulse pressure, aortic wave reflections and pulse wave velocity of three different types of antihypertensive drugs. Rev Port Cardiol 2003;22(12):1485-92.
- Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflection with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients. Hypertension 2001;38(4):922-6.
- Mahmud A., Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. Am J Hypertens 2008;21(6):663-7.
- Олейников В.Э., Матросова И.Б., Гришаева Е.Е. и др. Влияние длительной терапии нифедипином (в лекарственной форме с контролируемым высвобождением) на свойства артерий у пациентов с артериальной гипертонией старше 60 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(8):27-32.
- Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T. et al. Effect of Valsartan and Nifedipine Coat-Core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. Am J Hypertens 2004;17(11 Pt 1):1050-5.
- Mahmud A., Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. Am J Hypertens. 2002;15(4 Pt 1):321-5.

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА СО СТОЙКИМ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Авторы (члены рабочей группы): Frans Van de Werf — Председатель (Бельгия)\*, Jeroen Van Boven (Нидерланды), Amadeo Betriu (Испания), Carina Blomstrom-Lundqvist (Швеция), Filippo Crea (Италия), Volkmar Falk (Германия), Gerasimos Filippatos (Греция), Keith Fox (Великобритания), Kurt Huber (Австрия), Adnan Kastrati (Германия), Annika Rosengren (Швеция), P. Gabriel Steg (Франция), Marco Tubaro (Италия), Freek Verheugt (Нидерланды), Franz Weidinger (Австрия), Michael Weis (Германия)

Члены Комитета Европейского общества кардиологов 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 Hellems (Нидерланды), Steen Dalby Kristensen (Дания), Keith McGregor (Франция), Udo Sechtem (Германия), Sigmund Silber (Германия), Michal Tendera (Польша), Petr Widimsky (Чехия), José Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Sigmund Silber, Координатор от CPG, (Германия), Frank V. Aguirre (США), Nawwar Al-Attar (Франция), Eduardo Alegria (Испания), Felicita Andreotti (Италия), Werner Benzer (Австрия), Ole Breithardt (Германия), Nicholas Danchin (Франция), Carlo Di Mario (Великобритания), Dariusz Dudek (Польша), Dietrich Gulba (Германия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Philipp Kaufmann (Швейцария), Ran Kornowski (Израиль), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Frans Rutten (Нидерланды)

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, ишемическая болезнь сердца, реперфузионная терапия, вторичная профилактика.

\* Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Department of Cardiology, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium. E-mail: frans.vandewerf@uzleuven.be

Оригинальный текст опубликован в журнале *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945, doi:10.1093/eurheartj/ehn416

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the *European Heart Journal*, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

Отказ от ответственности: Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессионалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.

© Европейское общество кардиологов 2008. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

### А. 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 рекомендаций и заключений экспертов можно найти на официальном сайте ЕОК ([www.escario.org](http://www.escario.org)).

Опубликованные доказательства, касающиеся лечения и/или предотвращения конкретного заболевания, подвергаются тщательной проверке со стороны экспертов в данной области. Неопубликованные результаты не рассматриваются. 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-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 персональных компьютеров. 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 про-

цессе 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.

Для того чтобы документ был понятным и полезным для практикующих врачей, результаты исследований, на которых основываются рекомендации, особенно те, что были ранее опубликованы, детально не раскрываются. В тексте приведены ссылки на литературу, где можно ознакомиться с деталями данных исследований.

Следует отметить, что даже в очень качественных исследованиях результаты можно интерпретировать по-разному, а также следование рекомендациям может быть ограничено имеющимися ресурсами. Эксперты, входящие в Рабочую группу, понимают, что рекомендованные методы диагностики и лечения не всегда могут быть возможны или доступны в разных странах. Даже в богатых странах при выборе терапии все большее влияние оказывает соотношение стоимости и эффективности. Как и все рекомендации, настоящие рекомендации не носят директивного характера. Каждый пациент имеет свои особенности, поэтому индивидуальный подход в лечении имеет первостепенное значение и всегда большую роль играют клиническое суждение, опыт и здравый смысл.

Наиболее существенные изменения по сравнению с рекомендациями 2003 года касаются антитромботической терапии и выбора между механической и фармакологической реперфузией.

Таблица 1. Классы рекомендаций

<b>Класс I</b>	Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения или они основываются на общем мнении экспертов
<b>Класс II</b>	Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения
<b>Класс IIa</b>	Больше данных в пользу эффективности
<b>Класс IIb</b>	Польза/эффективность менее убедительны
<b>Класс III</b>	Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 2. Уровни доказательств

<b>A</b>	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа
<b>B</b>	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований
<b>C</b>	Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований

## В. Введение

### 1. Определение инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда классифицируют на основании клинических, электрокардиографических, биохимических и патологоанатомических критериев [1]. Данные рекомендации касаются больных с ишемическими симптомами и стойким подъемом сегмента ST. У подавляющего большинства из них наблюдаются типичное повышение уровней биомаркеров некроза миокарда и формирование зубца Q на ЭКГ. Другой рабочей группой разработаны отдельные рекомендации по ведению больных с симптомами ишемии, у которых отсутствует стойкий подъем сегмента ST [2].

### 2. Патогенез инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

В большинстве случаев инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST развивается в результате окклюзии основной коронарной артерии. Причинами блокады коронарной артерии и кровотока обычно являются повреждение атеросклеротической бляшки и образование тромба, закрывающего просвет сосуда. Определенное значение имеют вазоконстрикция и микроэмболизация. Реже тромб образуется в результате поверхностных эрозий поверхности эндотелия.

Риск разрыва бляшки зависит от ее состава и уязвимости (типа бляшки) и степени стеноза (размера бляшки) [3]. В  $\frac{3}{4}$  случаев ИМ развивается при наличии бляшек, вызывающих легкий или умеренный стеноз коронарной артерии. Выраженные атеросклеротические изменения могут быть выявлены даже при отсутствии типичных ангиографических признаков атеросклероза. Бляшки, не выбухающие в просвет сосуда («наружное ремоделирование»), могут иметь тонкую фиброзную оболочку и содержать большое количество липидов [4]. Однако риск разрыва бляшки при выраженном стенозе такой же, как при небольшом сужении просвета [5]. Клинические последствия разрыва бляшки часто проявляются не сразу, а в течение 2 недель [6]. Важную роль в нестабильности бляшки и, следовательно, в патогенезе острого коронарного синдрома играет воспаление. Уровни воспалительных маркеров (таких как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин 6) коррелируют с клиническим течением и исходами острого коронарного синдрома [7-9].

Более высокая частота развития ИМ с подъемом сегмента ST в ранние утренние часы может объясняться сочетанием активации бета-адренорецепторов (повышение тонуса сосудов и АД), гиперкоагуляции крови и гиперреактивности тромбоцитов. Физический или эмоциональный стресс, который сопровождается повышением активности симпатической нервной системы и вазоконстрикцией, может вызвать разрыв бляшки и коронарный тромбоз [10].

При полной окклюзии коронарной артерии некроз миокарда начинает развиваться через 15-30 минут после начала тяжелой ишемии (при отсутствии коллатерального кровотока) и постепенно распространяется с субэндокарда на субэпикард. Реперфузия, включая восстановление коллатералей, позволяет избежать развития некроза, а сохранение небольшого, но стойкого кровотока увеличивает срок, в течение которого можно добиться сохранения жизнеспособного миокарда.

Тромботический ответ на разрыв бляшки характеризуется одновременными тромбозом и лизисом сгустка, которые часто сочетаются с вазоспазмом и могут вызывать интермиттирующую обструкцию кровотока и дистальную эмболизацию [11]. Отсутствие полного заживления стареющей бляшки (неполная реэндотелизация) и образование тромба играют важную роль в развитии внезапного окклюзирующего коронарного тромбоза. У 25-30% больных, которым проводится первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при исходной ангиографии выявляют проходимую инфаркт-связанную коронарную артерию [12]. Предполагается, что у таких пациентов ангиографии предшествует спонтанный лизис тромба.

В эволюции тромбоза принимают участие как тромбоциты, так и фибрин. Адгезия и агрегация тромбоцитов инициируют формирование пристеночного тромба, тогда как фибрин играет важную роль в стабилизации раннего и хрупкого тромбоцитарного тромба.

### 3. Естественное течение ИМ с подъемом сегмента ST

Описать естественное течение ИМ с подъемом сегмента ST сложно по ряду причин – это частое развитие скрытого ИМ, внезапная смерть до госпитализации и вариабельность методов и критериев диагностики данного состояния. В амбулаторных условиях смертность больных с предполагаемым ИМ или острым коронарным синдромом в течение первого месяца составляет около 50%; примерно половина случаев смерти наблюдается в течение первых 2 ч [13]. Этот высокий показатель мало изменился за последние годы в отличие от госпитальной смертности [14], которая значительно снизилась. До появления отделений интенсивной терапии в 60-х гг. госпитальная смертность составляла в среднем около 25-30%. По данным систематизированного обзора исследований, проводившихся в дотромболитическую эру (середина 80-х гг.), средняя госпитальная смертность составляла около 16%. На фоне широкого применения коронарных вмешательств, тромболитических и антитромботических средств, а также вторичной профилактики общая смертность в течение первого месяца снизилась до 4-6% (по крайней мере, у пациентов, которые принимали

участие в крупных рандомизированных исследованиях и имели показания к тромболизису и/или вмешательству на коронарных артериях) [15,16]. Однако, по данным регистров, смертность оказалась значительно выше. Это свидетельствует о том, что у больных, которых включают в рандомизированные исследования [17], риск ниже, чем у пациентов в обычной клинической практике.

### С. Первый контакт с врачом и система неотложной помощи

Оптимальное лечение ИМ с подъемом сегмента ST предполагает внедрение системы неотложной помощи на основе сети госпиталей, соединенных эффективной службой машин скорой помощи (или вертолетами) (рис. 1).

Основными характеристиками подобной сети являются четкое географическое зонирование, общие протоколы, основанные на стратификации риска, и транспортировка хорошо оснащенными машинами скорой помощи (или вертолетами). Работа сети неотложной помощи обсуждается в разделе I. Ключом к успеху и улучшению исходов является адекватная работа региональной системы, предполагающая диагностику на догоспитальном этапе и быструю транспортировку больных в соответствующее лечебное учреждение [18,19].

Выбор стратегии реперфузии см. на рис. 2.

### 1. Диагностика и ранняя стратификация риска

Быстрая диагностика и стратификация риска у больных с острой болью в груди имеют большое значение для выделения пациентов, у которых раннее вмешательство позволяет улучшить исход. С другой стороны, если не подтвержден диагноз ИМ с подъемом сегмента ST, проводятся исследования для исключения других сердечных и несердечных причин имеющихся симптомов, таких как расслоение стенки аорты, тромбоэмболия легочной артерии и перикардит. В первую очередь следует установить рабочий диагноз ИМ с подъемом сегмента ST (табл. 3). Он обычно основывается на наличии боли/дискомфорта в груди, сохраняющихся в течение 10-20 минут или более (и не купирующихся нитроглицерином). Боль может локализоваться в эпигастральной области или под лопаткой. Для диагностики важны анамнез ишемической болезни сердца и иррадиация боли в шею, нижнюю челюсть или левую руку. Боль не всегда бывает тяжелой. Нередко наблюдаются другие проявления, такие как усталость, одышка или обморок, особенно у пожилых людей. В отсутствие характерных физикальных признаков ИМ с подъемом сегмента ST у многих пациентов отмечают активацию вегетативной нервной системы (бледность, потливость) и артериальная гипотония или слабый пульс. Могут определяться аритмия, брадикардия или тахикардия, третий тон и хрипы в базальных отделах легких. Необходимо как можно быстрее зарегистрировать ЭКГ. Даже на начальном этапе она редко оказывается нормальной. В случае ИМ с подъемом сегмента

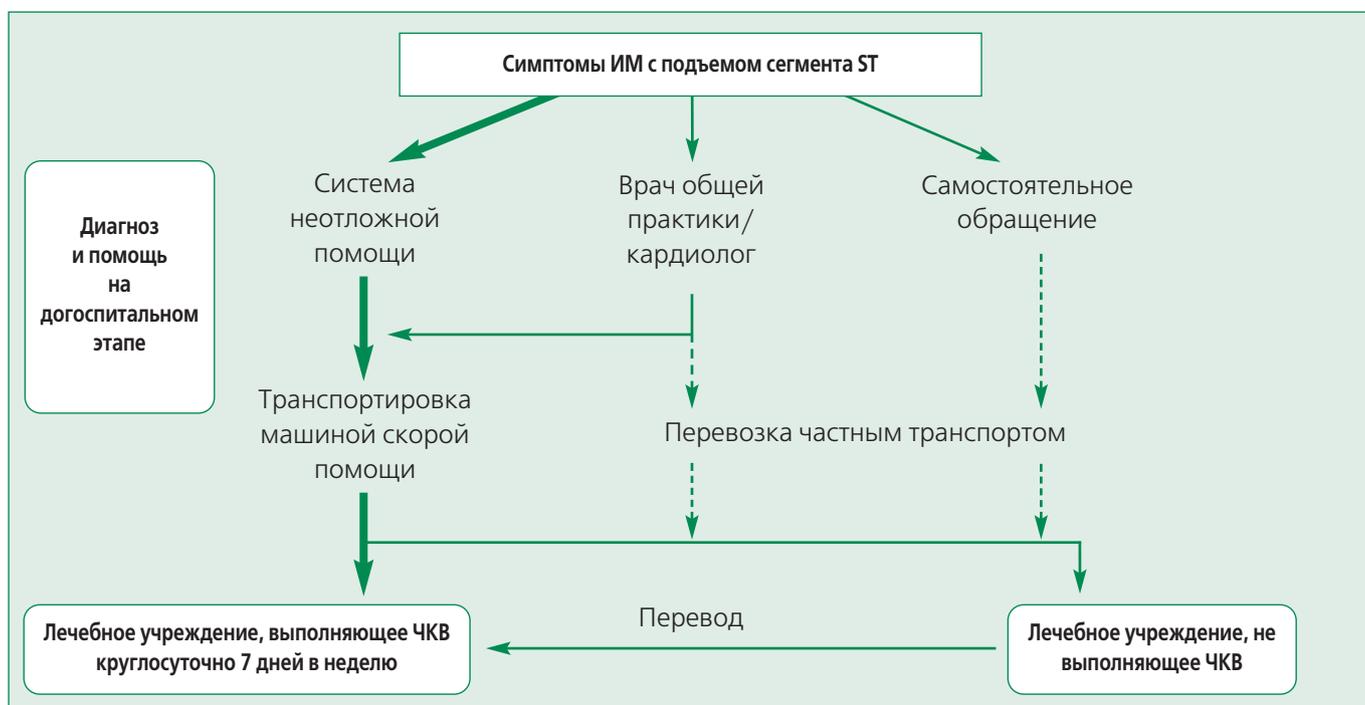


Рис. 1. Ведение больных ИМ на догоспитальном этапе. Жирная стрелка — предпочтительный путь, пунктирная линия — следует избегать

ST или блокадой левой ножки пучка Гиса следует как можно быстрее провести реперфузию. Однако результаты ЭКГ в первые часы могут быть неоднозначными, а классические изменения (подъем сегмента ST и формирование зубца Q) могут отсутствовать даже при доказанном ИМ. ЭКГ следует регистрировать в динамике. По возможности ее целесообразно сравнивать с предыдущими ЭКГ. В некоторых случаях может оказаться информативной регистрация ЭКГ в дополнительных отведениях V7-V8 или V4R (истинный инфаркт задней стенки или правого желудочка, соответственно). У всех больных следует как можно быстрее начать мониторинг ЭКГ для диагностики жизнеугрожающих аритмий. Медленно развивающийся ИМ диагностируют на основании ЭКГ в динамике. В острую фазу берут кровь на сывороточные маркеры некроза, однако для назначения реперфузии не следует дожидаться результатов исследования. Повышение уровней маркеров некроза иногда может оказаться полезным для решения вопроса о проведении коронарной ангиографии (например, у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса). При обследовании больных с болью в груди широко применяют двухмерную эхокардиографию. Региональные нарушения сократимости стенки развиваются в первые секунды после окклюзии коронарной артерии еще до формирования некроза. Однако они неспецифичны для ИМ с подъемом сегмента ST и могут быть следствием ишемии или перенесенного ранее инфаркта. Двухмерная эхокардиография имеет особое диагностическое значение, если диагноз ИМ с подъемом сегмента ST вызывает сомнение и обсуж-

Таблица 3. Первоначальная диагностика

<p>Боль/дискомфорт в груди</p> <p>Стойкий подъем сегмента ST или развитие (предполагаемой) новой блокады левой ножки пучка Гиса. Часто необходима регистрация ЭКГ в динамике</p> <p>Повышение уровней маркеров некроза миокарда (МВ-КФК, тропонины). Перед началом реперфузии не следует дожидаться результатов биохимического исследования</p> <p>Двухмерная эхокардиография позволяет исключить выраженную острую ишемию миокарда или другие причины боли/дискомфорта в груди</p>
---

даются другие причины боли в груди, такие как острое расслоение стенки аорты, перикардиальный выпот или тромбоэмболия легочной артерии. Проведение эхокардиографии не должно задерживать лечение. Отсутствие нарушений сокращений сердца позволяет исключить выраженную ишемию миокарда.

В клинических исследованиях и регистрах основными независимыми предикторами ранней смертности были пожилой возраст, высокий класс по Killip, повышенная частота сердечных сокращений, сниженное систолическое АД и передняя локализация инфаркта [17,20,21]. Другими предикторами являются перенесенный ранее инфаркт, рост, время до начала лечения, сахарный диабет, масса тела и курение [20].

## 2. Купирование боли, одышки и тревоги

Купирование боли имеет ключевое значение (не только по гуманным соображениям), так как боль сопровождается активацией симпатической системы и уве-

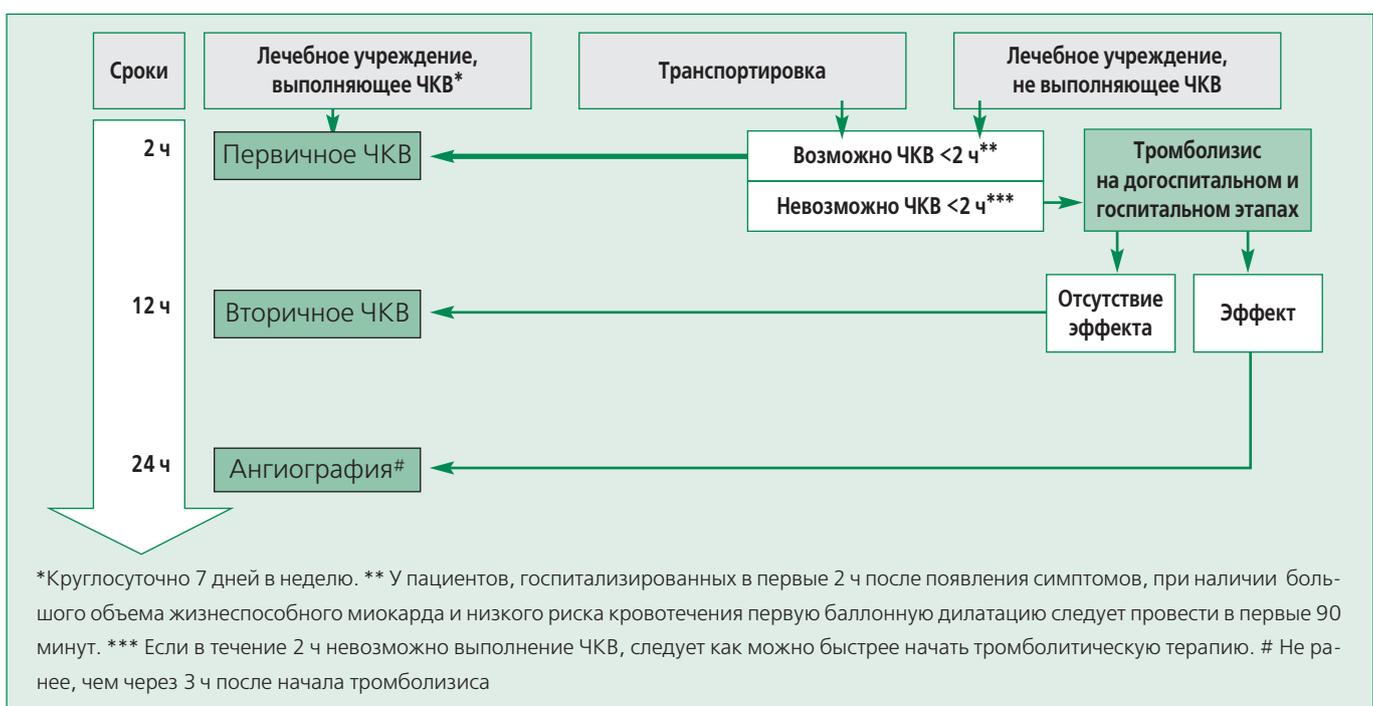


Рис. 2. Стратегии реперфузии. Жирная стрелка — предпочтительная стратегия

Таблица 4. Купирование боли, одышки и тревоги

Рекомендации	Класс	Уровень
Опиоиды внутривенно (морфин 4-8 мг), дополнительные дозы 2 мг вводят с интервалами 5-15 минут	I	C
Ингаляции кислорода (2-4 л/мин) при наличии одышки и других признаков сердечной недостаточности	I	C
Транквилизатор при появлении выраженной тревоги	IIa	C

личением нагрузки на сердце. Чаще всего применяют опиоиды внутривенно (например, морфин 4-8 мг, дополнительно вводят по 2 мг каждые 5-15 минут до полного купирования боли); внутримышечного их введения следует избегать (табл. 4). Побочные эффекты включают тошноту и рвоту, артериальную гипотонию с брадикардией и подавление системы дыхания. Одновременно с опиоидами можно ввести противорвотные средства (например, метоклопрамид 5-10 мг внутривенно).

Гипотония и брадикардия обычно купируются атропином (0,5-1 мг внутривенно; общая доза до 2 мг), а при подавлении дыхания может потребоваться вентиляционная поддержка. При наличии одышки, или других признаков сердечной недостаточности, или шока (табл. 15) вводят кислород (2-4 л/мин через маску или нос). Неинвазивное мониторирование степени насыщения крови кислородом позволяет оценить необходимость введения кислорода, а в тяжелых случаях – вентиляционной поддержки. Нестероидные противовоспалительные препараты не следует назначать для купирования боли из-за возможных протромботических эффектов.

Тревога – естественная реакция на боль при сердечном приступе. Очень важно успокоить пациента и его близких. При наличии выраженной тревоги назначают транквилизатор, однако во многих случаях достаточно введения опиоидов.

### 3. Остановка сердца

Во многих случаях больные инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST умирают в течение первых нескольких часов от фибрилляции желудочков. Необходима организация помощи больным с остановкой сердца на догоспитальном этапе, чтобы обеспечить сердечно-легочную реанимацию, раннюю дефибрилляцию и эффективную поддержку сердечной деятельности. Ключом к увеличению выживаемости является доступность автоматических внешних дефибрилляторов. Последние рекомендации по сердечно-легочной реанимации были опубликованы Европейским советом по реанимации [22].

## D. Помощь на догоспитальном и раннем госпитальном этапах

### 1. Восстановление коронарного кровотока и реперфузия миокарда

Больным с клиническими проявлениями ИМ и стойким подъемом сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса в первые 12 ч после появления симптомов следует проводить ЧКВ на коронарных артериях или тромболитичес.

По общему мнению специалистов, реперфузия (первичное ЧКВ) обоснована при наличии сохраняющихся клинических и/или электрокардиографических признаков ишемии миокарда (даже если, по словам пациента, симптомы появились более 12 ч назад), так как точный срок возникновения симптомов часто неясен. Однако польза ЧКВ при отсутствии клинических и/или электрокардиографических признаков сохраняющейся ишемии у больных с симптомами, появившимися более 12 ч, не установлена. В рандомизированном исследовании у больных ИМ с подъемом сегмента ST через 12-48 ч после появления симптомов (n=347) ЧКВ привело к улучшению функции миокарда. Полученные данные могут служить обоснованием инвазивного лечения у таких пациентов, хотя клинические исходы не улучшились [23]. В исследовании ОАТ у 2166 стабильных пациентов с окклюзией инфаркт-связанной артерии ЧКВ, выполненное через 3-28 дней после появления симптомов, не привело к улучшению клинических исходов [24], в том числе в подгруппе из 331 пациента, рандомизированного через 24-72 ч после развития ИМ [25]. Имеющиеся данные не позволяют дать четкие рекомендации (табл. 5).

Различные стратегии реперфузии изображены на рис. 2. На рисунке контакт с медицинским работником – это место (машина скорой помощи или стационар), где, в принципе, может быть проведена реперфузионная терапия. Схематично изображены также сроки различных видов реперфузии.

#### а. Чрескожное коронарное вмешательство

В ранние сроки ИМ с подъемом сегмента ST могут быть выполнены первичное ЧКВ, ЧКВ в сочетании с фармакологическим тромболитическим и вторичное ЧКВ при неэффективности тромболитической терапии. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ЧКВ были опубликованы ранее [26].

#### Первичное ЧКВ

Первичное ЧКВ – это ангиопластика и/или стентирование, которые проводятся больным, не получавшим тромболитические средства. Первичное ЧКВ считают методом выбора, если оно проводится в ранние сроки опытными специалистами (см. табл. 5). К послед-

Таблица 5. Реперфузионная терапия

Рекомендации	Класс	Уровень
Реперфузионная терапия показана всем больным с болью/дискомфортом в груди длительностью <12 ч и персистирующим подъемом сегмента ST или новой блокадой левой ножки пучка Гиса	I	A
Реперфузионная терапия обоснованна при наличии клинических и/или электрокардиографических признаков сохраняющейся ишемии, даже если, по словам пациента, симптомы появились более 12 ч назад	IIa	C
ЧКВ может обсуждаться у стабильных пациентов через 12-24 ч после появления симптомов	IIb	B
ЧКВ при полной окклюзии инфаркт-связанной артерии более чем через 24 ч после появления симптомов у стабильных пациентов без признаков ишемии	III	B
<b>Первичное ЧКВ</b>		
Метод выбора, если проводится опытными специалистами как можно раньше после госпитализации	I	A
Время от появления симптомов до баллонной дилатации должно быть менее 2 ч в любом случае и менее 90 минут у пациентов с распространенным ИМ и низким риском кровотечения	I	B
Показано больным с шоком и противопоказаниями к тромболитической терапии независимо от сроков	I	B
<b>Антитромбоцитарная терапия*</b>		
Аспирин	I	B
НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2	III	B
Клопидогрел в нагрузочной дозе	I	C
Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов		
Абциксимаб	IIa	A
Тирофибан	IIb	B
Эптифибатид	IIb	C
<b>Антитромбиновые средства*</b>		
Гепарин	I	C
Бивалирудин	IIa	B
Фондапаринукс	III	B
<b>Вспомогательные средства</b>		
Аспирация тромба	IIb	B
<b>Вторичное ЧКВ</b>		
При неэффективности тромболитической терапии в течение 12 ч у больных с распространенным ИМ	IIa	A
<b>Тромболитическая терапия*</b>		
При отсутствии противопоказаний (табл. 7) и невозможности выполнения ЧКВ в рекомендуемые сроки (см. выше и рис. 2)	I	A
Следует вводить фибринспецифические средства	I	B
Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе	IIa	A
<b>Антитромбоцитарные средства*</b>		
Аспирин внутрь (растворимый или разжевать таблетку без кишечнорастворимого покрытия) или внутривенно	I	B
Клопидогрел внутрь в нагрузочной дозе у пациентов в возрасте ≤75 лет	I	B
В возрасте >75 лет начать с поддерживающей дозы	IIa	B
<b>Антитромбиновые средства*</b>		
С алтеплазой, ретеплазой и тенектеплазой		
Эноксапарин внутривенно в виде болюса через 15 минут ввести подкожно; в возрасте старше 75 лет не вводить болюс и начать с подкожного введения в пониженной дозе	I	A
Если эноксапарин недоступен, ввести гепарин в подобранной по массе тела дозе в/в в виде болюса, а затем вводить в/в под контролем АЧТВ (первый раз определяют через 3 ч)	I	A
<b>Со стрептокиназой</b>		
Фондапаринукс в/в в виде болюса, а затем подкожно через 24 ч или	IIa	B
эноксапарин в/в в виде болюса, а через 15 мин подкожно; в возрасте старше 75 лет	IIa	B
не вводить болюс и начать с подкожного введения в пониженной дозе или гепарин в подобранной по массе тела дозе в/в	IIa	C

\* Дозы см. в табл. 8-10

ним относят не только ангиологов, но и вспомогательный персонал. Это означает, что первичное ЧКВ больным ИМ с подъемом сегмента ST может проводиться только в отделениях, которые способны выполнять подобные вмешательства круглосуточно 7 дней в неделю. В центрах, где проводится большое чис-

ло вмешательств, отмечено снижение смертности при первичных ЧКВ [27,28]. Первичное ЧКВ обеспечивает восстановление и сохранение проходимости коронарной артерии и позволяет избежать риска кровотечений, характерного для тромболитической терапии. Рандомизированные исследования, в которых сравни-

вали результаты первичного ЧКВ и внутрибольничного тромболизиса в крупных специализированных центрах, показали, что инвазивное вмешательство более эффективно восстанавливает проходимость коронарных артерий, реже вызывает реокклюзию, улучшает остаточную функцию левого желудочка (ЛЖ) и клинические исходы [29]. Имплантация стента снижает необходимость в реваскуляризации, но не сопровождается снижением смертности или частоты повторного ИМ [30,31] по сравнению с первичной ангиопластикой. В нескольких рандомизированных исследованиях, в том числе у больных ИМ с подъемом сегмента ST, было установлено, что применение стентов с лекарственным покрытием, в отличие от металлических, снижает необходимость в повторной ангиопластике, но не изменяет риск тромбоза стента, повторного ИМ и смерти [32-34]. Как и при других формах ишемической болезни сердца, необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности и безопасности стентов с лекарственным покрытием в отдаленные сроки.

Как рандомизированные исследования, так и регистры показали, что выполнение первичного ЧКВ в поздние сроки сопровождается ухудшением клинических исходов [35,36]. При оценке своевременности ЧКВ определяют следующие сроки: от начала симптомов до первого медицинского контакта, от первого медицинского контакта до поступления в ангиологическую лабораторию, от первого медицинского контакта до введения катетера, от первого медицинского контакта до накачивания баллона. Время задержки ЧКВ, связанное с процедурой, теоретически представляет собой разницу между временем от первого медицинского контакта до накачивания баллона и временем от первого медицинского контакта до начала тромболитической терапии. Вопрос о том, в какой степени эта задержка снижает преимущества ЧКВ перед тромболизисом, был предметом активного обсуждения. В специально спланированном исследовании этот вопрос не изучался, поэтому необходимо соблюдать осторожность при интерпретации данных, полученных *post hoc*. На основании рандомизированных исследований был сделан вывод, что время задержки, связанное с ЧКВ и ухудшающее результаты механического вмешательства, варьируется от 60 до 110 минут [37,38] в зависимости от используемого тромболитика [39]. По данным другого анализа, расчетный срок, когда первичное ЧКВ имело преимущества перед тромболитической терапией, составил 120 минут [40]. В регистре NRM1 2-4 (192509 пациентов) [41] средний срок ЧКВ, когда смертность при использовании двух стратегий реперфузии была сходной, составил 114 минут. Это исследование также показало, что сроки ЧКВ в значительной степени зависели от возраста, длительности симптомов, локализации инфаркта: от <1 ч при переднем инфаркте у пациентов в

возрасте <65 лет в первые 2 ч после появления симптомов до почти 3 ч при инфаркте другой локализации у пациента в возрасте >65 лет более чем через 2 ч после появления симптомов. Хотя эти данные были получены при анализе *post hoc*, а сроки ЧКВ иногда были неточными, полученные данные показали, что индивидуализированный выбор оптимальной стратегии реперфузии может быть более адекватным, если ЧКВ не может быть выполнено в короткие сроки. С учетом приведенных результатов исследований и регистров первичное ЧКВ (накачивание баллона) следует проводить во всех случаях в течение 2 ч после первого медицинского контакта. У больных с распространенным ИМ, быстро обратившихся к врачу, вмешательство следует проводить раньше. Хотя специальные исследования не проводились, в таких случаях максимальный рекомендуемый срок ЧКВ составляет всего 90 минут после первого медицинского контакта.

При наличии противопоказаний к тромболитической терапии повышается риск осложнений и смерти. В таких случаях возможно проведение первичного ЧКВ [42]. Первичное ЧКВ — это метод выбора у больных с шоком [43]. За исключением пациентов с кардиогенным шоком, в острой ситуации следует проводить дилатацию только инфаркт-связанной коронарной артерии. Полная реваскуляризация может быть выполнена в более поздние сроки в зависимости от выраженности остаточной ишемии.

#### **ЧКВ в сочетании с тромболизисом**

Перед плановой ЧКВ может быть проведена тромболитическая терапия. В подобных ситуациях изучали эффективность тромболитика в полной дозе, тромболитика в ½ дозе в сочетании с блокатором гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов и монотерапии блокатором GP IIb/IIIa рецепторов. Польза всех указанных средств убедительно не доказана [12,16,44,45]. Хотя частота восстановления проходимости коронарной артерии перед ЧКВ увеличилась, дополнительного снижения смертности выявлено не было, а риск геморрагических осложнений повышался. Частота реваскуляризации до ЧКВ при применении абциксимаба или тирофибана в высокой дозе в виде болюса не отличалась от таковой при введении плацебо. В настоящее время рекомендовать ЧКВ в сочетании с тромболизисом не представляется возможным.

#### **Вторичное ЧКВ**

Вторичное ЧКВ проводят при сохранении окклюзии коронарной артерии после тромболитической терапии. Неинвазивная диагностика неэффективного тромболизиса остается трудной. Основным критерием считают снижение приподнятого сегмента ST менее чем на 50% через 60-90 минут после начала тромболитиче-

ской терапии. Вторичное ЧКВ — это эффективный и относительно безопасный метод лечения. В рандомизированном исследовании REACT (n=427) выживаемость без осложнений в течение 6 месяцев после неэффективного тромболизиса у больных, перенесших вторичное ЧКВ, была значительно выше, чем у пациентов, которым повторно вводили тромболитический препарат или назначали консервативное лечение [46]. По данным недавно выполненного мета-анализа клинических исследований включая REACT, вторичное ЧКВ сопровождается снижением частоты развития сердечной недостаточности и повторного ИМ и тенденцией к снижению общей смертности по сравнению с консервативной стратегией, но приводит к увеличению риска инсульта и геморрагических осложнений [47]. Вторичное ЧКВ обоснованно при наличии клинических или электрокардиографических признаков (снижение повышенного сегмента ST менее чем на 50%) неэффективного тромболизиса или клинических или электрокардиографических признаков распространенного ИМ, если вмешательство может быть выполнено в приемлемые сроки (в течение 12 ч после появления симптомов).

#### Антитромботические средства (табл. 6 и 9)

**Аспирин, НПВП, ингибиторы ЦОГ-2.** Аспирин следует назначать всем больным ИМ с подъемом сегмента ST как можно быстрее после установления вероятного диагноза. Противопоказания к применению аспирина немногочисленны. Его нельзя назначать пациентам с гиперчувствительностью к этому препарату, продолжающимся желудочно-кишечным кровотечением, нарушениями свертывания или тяжелым заболеванием печени. Аспирин иногда вызывает бронхоспазм у больных астмой. Лечение аспирином начинают с дозы 150-325 мг (применять аспирин с кишечнорастворимой оболочкой не следует, учитывая медленное начало его действия). Если прием внутрь невозможен, целесообразно внутривенное введение аспирина в дозе 250-500 мг, хотя преимущества подобного подхода не доказаны. В последующем аспирин назначают пожизненно в более низкой дозе (75–160 мг).

НПВП (помимо аспирина) и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 увеличивали риск смерти, повторного ИМ, разрыва сердца и других осложнений у больных ИМ с подъемом сегмента ST. В случае развития ИМ эти препараты следует отменить [48,49].

**Клопидогрел.** Хотя эффективность клопидогрела у больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводится первичное ЧКВ, изучена в меньшей степени, его польза в сочетании с аспирином после ЧКВ убедительно доказана [50-52]. Клопидогрел рекомендуется назначать как можно раньше всем больным ИМ с подъемом сегмента ST, которым проведено ЧКВ. Лече-

**Таблица 6. Антитромботическая терапия без реперфузии**

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Антитромбоцитарные средства*</b>		
Аспирин внутрь (в виде растворимой формы или разжевать таблетку) или в/в, если прием внутрь невозможен	I	A
Клопидогрел внутрь	I	B
<b>Антитромбины</b>		
Фондапаринукс в/в в виде болюса, через 24 ч — подкожно	I	B
Если фондапаринукс недоступен, эноксапарин в/в в виде болюса, через 15 минут первая подкожная доза; у пациентов в возрасте старше 75 лет вводить болюс не следует; лечение начинают с подкожного применения в пониженной дозе	I	B
Гепарин в/в в подобранной по массе тела дозе, а затем инфузия под контролем АЧТВ (первый раз контролируют через 3 ч)	I	B
*дозы см. в табл. 9 и 10		

**Таблица 7. Противопоказания к тромболитической терапии**

<b>Абсолютные противопоказания</b>
Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности
Ишемический инсульт в предыдущие 6 мес
Травма или опухоли головного мозга
Большая травма/операция/травма черепа в течение предыдущих 3-х недель
Желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца
Геморрагический диатез
Расслоение стенки аорты
Биопсия печени, люмбарная пункция
<b>Относительные противопоказания</b>
Транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 мес
Пероральная антикоагулянтная терапия
Беременность или в течение 1 недели после родов
Резистентная гипертония (систолическое АД >180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт. ст.)
Тяжелое заболевание печени
Инфекционный эндокардит
Обострение язвенной болезни
Неэффективная реанимация

ние начинают с нагрузочной дозы, по крайней мере, 300 мг, однако доза 600 мг обеспечивает более быстрое и выраженное снижение агрегации тромбоцитов [53,54]. В последующем препарат применяют в дозе 75 мг/сут.

**Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов.** Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов ингибируют последний этап агрегации тромбоцитов. В большинстве исследований у больных ИМ с подъемом сегмента ST применяли абциксимаб, а не два других препарата этой группы — тирофибан или эптифибатид. В нескольких рандомизированных исследованиях изучали эффективность внутривенного введения абциксимаба в дополнение к

Таблица 8. Дозы тромболитических препаратов

	Стартовая терапия	Специфические противопоказания
Стрептокиназа (СК)	1,5 млн. ед. в течение 30-60 мин в/в	Предыдущее введение СК или анистреплазы
Алтеплаза (тканевый активатор плазминогена)	15 мг в/в в виде болюса 0,75 мг/кг в течение 30 минут, затем 0,5 мг/кг в течение 60 мин в/в. Суммарная доза не должна превышать 100 мг	
Ретеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена)	10 ед + 10 ед в/в в виде болюса с интервалом 30 минут	
Тенектеплаза	Однократно в/в в виде болюса 30 мг - <60 кг 35 мг - 60-<70 кг 40 мг - 70-<80 кг 45 мг - 80-<90 кг 50 мг - ≥90 кг	

Таблица 9. Дозы антитромбоцитарных препаратов

<b>Первичное ЧКВ</b>	
Аспирин	Внутрь 150-325 мг или в/в 250-500 мг, если прием внутрь невозможен
Клопидогрел	Внутрь в нагрузочной дозе, по крайней мере 300 мг, предпочтительно – 600 мг
Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов	Абциксимаб в/в в виде болюса 0,25 мг/кг, а затем инфузия по 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин в течение 12 ч)
<b>На фоне тромболиза</b>	
Аспирин	Внутрь 150-325 мг или в/в 250 мг, если прием внутрь невозможен
Клопидогрел	Внутрь в нагрузочной дозе 300 мг в возрасте ≤75 лет; 75 мг – в возрасте >75 лет
<b>Без реперфузии</b>	
Аспирин	Внутрь 150-325 мг
Клопидогрел	Внутрь 75 мг

аспирину и гепарину при ЧКВ. Показано, что введение абциксимаба снижает 30-дневную смертность на 32% и не влияет на риск геморрагического инсульта и больших кровотечений [55]. Абциксимаб не оказывал существенного влияния на проходимость инфаркт-связанных артерий, а его применение после планового ЧКВ не имело преимуществ перед введением в ангиологической лаборатории [44]. Абциксимаб вводят внутривенно в виде болюса 0,25 мг/кг и инфузии 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин в течение 12 ч). Однако дополнительная польза применения абциксимаба у больных ИМ с подъемом сегмента ST, получавших оптимальную терапию клопидогрелом перед ЧКВ, нуждается в подтверждении. В исследовании On-TIME 2 (n=984) введение тирофибана в высокой дозе в виде болюса в сочетании с аспирином, клопидогрелом (600 мг) и гепарином способствовало снижению повышенного сегмента ST, но не сопровождалось улучшением проходимости инфаркт-связанной артерии или клинических исходов по сравнению с плацебо [45].

*Гепарин* – стандартный антикоагулянт, который назначают во время ЧКВ. Отсутствие рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с применением гепарина при ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST объясняется твердым убеждением в необходимости антикоагулянтной терапии во

время этой процедуры. Гепарин вводят внутривенно в виде болюса в стартовой дозе 100 ед/кг (60 ед/кг, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов). Рекомендуется контролировать активированное время свертывания (АВС): дозу гепарина подбирают так, чтобы поддерживать АВС в пределах 250-350 с (200-250 с, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов).

*Низкомолекулярные гепарины* (НМГ) изучались у ограниченного числа пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. В связи с этим возможность их применения вместо гепарина в этой ситуации убедительно не доказана.

*Бивалирудин* – прямой ингибитор тромбина – применяли в качестве дополнительного антитромботического средства при ЧКВ. В исследовании HORIZONS-AMI были рандомизированы 3602 пациентов, которым проводилось ЧКВ. Им назначали бивалирудин (допускалось одновременное применение блокатора GP IIb/IIIa рецепторов) или гепарин (или эноксапарин) в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов [56]. Частота комбинированной первичной конечной точки (суммарная частота основных сердечных исходов или больших кровотечений в течение 30 дней) снижалась за счет уменьшения риска больших кровотечений на 40% (p<0,001). Общая смертность в течение 30 дней

Таблица 10. Дозы антитромбинов

<b>Первичное ЧКВ</b>	
Гепарин	Внутривенно в виде болюса в стандартной стартовой дозе 100 ед/кг веса (60 ед/кг, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов). Если проводится контроль активированного времени свертывания (АВС), дозу гепарина подбирают, чтобы поддерживать АВС в пределах 250-350 с (200-250 с, если применяются блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов). Инфузия должна быть прекращена в конце процедуры.
Бивалирудин	Внутривенно в виде болюса 0,75 мг/кг, а затем вливания по 1,75 мг/кг/ч, обычно до окончания процедуры (подбор дозы под контролем АВС не требуется).
<b>На фоне тромболиза</b>	
Эноксапарин	Для пациентов моложе 75 лет с уровнем креатинина $\leq 2,5$ мг% или 221 мкмоль/л (мужчины) или $\leq 2$ мг% или 177 мкмоль/л (женщины): внутривенно в виде болюса 30 мг, с последующим через 15 мин подкожным введением в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч до выписки из больницы максимально в течение 8 дней. Первые два раза подкожно вводимая доза не должна превышать 100 мг. Для пациентов старше 75 лет: внутривенное введение не допускается, первое подкожное введение в дозе 0,75 мг/кг при максимальной дозе 75 мг для первых двух введений. Для пациентов с клиренсом креатинина $< 30$ мл/мин независимо от возраста подкожные введения должны повторяться через каждые 24 ч.
Гепарин	Внутривенное введение в виде болюса в дозе 60 ед/кг при максимальной дозе 4000 ед с последующим внутривенным введением в объеме 12 ед/кг, максимум 1000 ед каждые 24-48 ч. Целевое АЧТВ: 50-70 с при мониторинге через 3, 6, 12 и 24 ч.
Фондапаринукс	2,5 мг внутривенно в виде болюса с последующим подкожным введением в дозе 2,5 мг один раз в день в течение 8 дней или до выписки из больницы при уровне креатинина $\leq 3$ мг% или 265 мкмоль/л.
<b>Без реперфузии</b>	
Фондапаринукс	Так же, как при фибринолитической терапии
Эноксапарин	Так же, как при фибринолитической терапии
Гепарин	Так же, как при фибринолитической терапии

была на 1% ниже ( $p < 0,0047$ ), однако острый тромбоз стента развивался чаще ( $p < 0,001$ ). Бивалирудин вводят внутривенно в виде болюса 0,75 мг/кг, а затем инфузии по 1,75 мг/кг/ч (подбор дозы под контролем АВС не требуется). Введение препарата обычно прекращают в конце процедуры.

**Фондапаринукс** – ингибитор фактора Ха. Его сравнивали с гепарином или плацебо у 12 092 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводились тромболизис или ЧКВ или не назначалась реперфузионная терапия [57]. При ЧКВ применение фондапаринукса сопровождалось недостоверным увеличением смертности и частоты повторного ИМ в течение 30 дней на 1%. Эти данные в сочетании со случаями катетерного тромбоза не позволяют рекомендовать фондапаринукс в качестве единственного антикоагулянта при первичном ЧКВ.

**Вспомогательные устройства.** В нескольких рандомизированных исследованиях изучалась эффективность вспомогательных устройств в профилактике эмболий. При мета-анализе этих исследований были получены неоднородные результаты. В целом улучшения клинических исходов выявлено не было, несмотря на снижение частоты дистальных эмболий по данным ангиографии [58]. В рандомизированном исследовании у 1071 пациента аспирация тромба перед ЧКВ сопровождалась улучшением реперфузии ткани и выживаемости через 1 год по сравнению со стандартным ЧКВ [59,60]. См. также раздел D.1.d. и табл. 13.

### **b. Фибринолитическая терапия**

#### **Доказательства эффективности**

Эффективность тромболитической терапии убедительно доказана [61]: тромболизис позволяет избежать примерно 30 случаев ранней смерти на 1000 леченых пациентов и 20 случаев смерти на 1000 пациентов, получавших лечение через 7-12 ч после появления симптомов. В целом абсолютная польза выше всего в группе самого высокого риска, даже при сопоставимом относительном эффекте. У 3300 пациентов в возрасте старше 75 лет с ИМ с подъемом сегмента ST или блокадой ножки пучка Гиса тромболитическая терапия, начатая в первые 12 ч после появления симптомов, привела к значительному снижению смертности [62].

#### **Срок лечения**

При анализе исследований, в которых более чем у 6000 рандомизированных пациентов проводили тромболизис на догоспитальном или госпитальном этапе, было выявлено достоверное снижение ранней смерти (на 17%) в результате лечения, начатого до госпитализации [63]. При мета-анализе 22 исследований [64] было отмечено более значительное снижение смертности у больных, которым лечение проводили в первые 2 ч. Эти данные обосновывают применение тромболитических средств на догоспитальном этапе при выборе консервативной стратегии реперфузии. Результаты анализа post hoc нескольких рандомизированных

исследований и данные регистров подтвердили клиническую эффективность тромболизиса на догоспитальном этапе [16,65-67]. В большинстве исследований клинические исходы были сходными с таковыми при первичном ЧКВ, если больным, нуждающимся в инвазивном вмешательстве, проводили раннюю ангиографию и ЧКВ. Однако сравнительная эффективность тромболизиса на догоспитальном этапе и первичного ЧКВ в адекватном рандомизированном исследовании не изучалась.

#### **Опасность тромболизиса**

Тромболитическая терапия сопровождается небольшим, но достоверным увеличением частоты инсульта [61] в первый день после начала лечения. Ранний инсульт в основном развивается вследствие церебрального кровоизлияния, а инсульт в более поздние сроки чаще имеет тромботическое или эмболическое происхождение. Достоверными предикторами внутричерепного кровотечения являются пожилой возраст, низкая масса тела, женский пол, цереброваскулярная болезнь в анамнезе и систолическая и диастолическая гипертония при поступлении [68]. В последних исследованиях частота внутричерепных кровотечений составила 0,9-1,0% в общей популяции [69,70]. Большие нецеребральные кровотечения (требующие трансфузии крови или угрожающие жизни) наблюдаются у 4-13% больных [69,71]. Причиной кровотечения чаще всего является вмешательство. Независимые предикторы нецеребрального кровотечения – пожилой возраст, низкая масса тела и женский пол, в том числе у пациентов, которым не проводится ЧКВ.

Введение стрептокиназы может привести к развитию артериальной гипотонии, однако тяжелые аллергические реакции развиваются редко. Плановое введение гидрокортизона не рекомендуется. Если развивается гипотония, то необходимо временно прервать инфузию и уложить пациента с приподнятым ножным концом кровати. Иногда требуется введение атропина или плазмозаменителей. Стрептокиназу ни в коем случае нельзя вводить повторно, учитывая снижение ее активности под действием антител и риск развития аллергических реакций.

#### **Сравнение тромболитических препаратов**

В исследовании GUSTO [72] ускоренная инфузия фибрин-специфического тканевого активатора плазминогена (алтеплазы) в сочетании с введением гепарина под контролем АЧТВ (активированного частичного тромбoplastинного времени) позволила избежать 10 случаев смерти на 1000 пациентов по сравнению с введением стрептокиназы (ценой трех дополнительных случаев инсульта). При оценке чистой клинической пользы тканевого активатора плазминогена (выживаемость без неврологического дефицита) необходимо

учитывать, что выжил только один из трех больных инсультом. Изучены несколько вариантов тканевого активатора плазминогена. Двойной болюс рекомбинантного активатора плазминогена (ретеплазы) не имеет преимуществ перед ускоренным введением тканевого активатора плазминогена, за исключением удобства применения [70]. Эффект однократного введения тенектеплазы в виде болюса в дозе, подобранной по массе тела, был сопоставим с эффектом ускоренного введения тканевого активатора плазминогена (по влиянию на 30-дневную смертность) и сопровождался значительным снижением частоты нецеребральных кровотечений и потребности в гемотрансфузии [69]. Болюсная тромболитическая терапия более удобна на догоспитальном этапе.

#### **Клиническое применение**

Если имеются необходимые условия (обученный персонал, способный проанализировать ЭКГ или передать ее в стационар), то тромболитическую терапию рекомендуется начинать на догоспитальном этапе при условии, что она является оптимальной стратегией реперфузии. Цель – начать тромболизис в течение 30 минут после приезда машины скорой помощи (см. табл. 5). У пациентов, поступающих в стационар, реалистичная цель – начать тромболизис в первые 30 минут.

#### **Противопоказания к тромболитической терапии (табл. 7)**

Абсолютные и относительные противопоказания к тромболитической терапии приведены в табл. 7. Сахарный диабет (в частности, диабетическая ретинопатия) и успешная реанимация не являются противопоказаниями к тромболизису. Тромболитические средства не следует вводить в случае неэффективности реанимационных мероприятий [73].

#### **Повторное введение тромболитических средств**

При наличии признаков персистирующей окклюзии, реокклюзии или повторного инфаркта с подъемом сегмента ST пациента следует немедленно перевести в лечебное учреждение, где может быть проведено ЧКВ. Если выполнить вторичное ЧКВ невозможно, целесообразно повторное введение неиммуногенного тромболитического препарата при наличии распространенного инфаркта и невысокого риска кровотечения [74], хотя в исследовании REACT оно не имело преимуществ перед консервативным лечением [46].

#### **Фибринолитические средства (табл. 8-10)**

#### **Ангиография после тромболитической терапии (табл. 11)**

Если тромболизис эффективен (снижение повышенного сегмента ST более чем на 50% через 60-90 минут, типичная реперфузионная аритмия, прекращение

боли в груди), при отсутствии противопоказаний рекомендуется провести ангиографию. В исследовании CARESS более консервативная стратегия, предполагающая выполнение ангиографии только в случае неэффективности тромболитической терапии, сопровождалась ухудшением клинических исходов по сравнению с более интенсивным лечением (ангиография всем больным и при наличии показаний к ЧКВ) [75]. Чтобы избежать раннего ЧКВ во время протромботического периода после тромболитической терапии, с одной стороны, и свести к минимуму риск реокклюзии, с другой, вмешательство следует проводить через 3-24 ч после успешного тромболитического лечения [16, 76-78].

#### Антикоагулянты и антитромбоцитарные средства (табл. 5, 9 и 10)

Эффективность аспирина была убедительно доказана в исследовании ISIS-2 [79]. В этом исследовании аспирин и стрептокиназа оказывали аддитивное действие. Первую таблетку (150-325 мг) следует разжевать (назначать аспирин с кишечнорастворимым покрытием не следует, учитывая медленное начало его действия). Если прием внутрь невозможен, аспирин следует ввести внутривенно (250-500 мг). В исследовании CLARITY пациентов в возрасте  $\leq 75$  лет, которые получали стандартные тромболитические средства, рандомизировали и назначали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а затем 75 мг/сут или плацебо на фоне аспирина. Максимальная длительность лечения составляла 8 дней (в среднем 3 дня). В течение 30 дней терапия клопидогрелом привела к снижению суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых причин, рецидивирующего ИМ и неотложной реваскуляризации по поводу рецидивирующей ишемии на 20%. Частота больших и внутричерепных кровотечений была сопоставимой в двух группах [52]. В исследовании COMMIT [80] были рандомизированы 45 852 жителя

Китая любого возраста (менее 1000 пациентов в возрасте  $>75$  лет) с предполагаемым ИМ (у 93% с подъемом сегмента ST), которым назначали клопидогрел 75 мг (без нагрузочной дозы) или плацебо на фоне аспирина. Лечение клопидогрелом привело к значительному снижению относительного риска смерти, ИМ или инсульта. Терапия позволяла избежать 9 таких исходов на 1000 пациентов, получавших лечение в течение примерно 2 недель. Соответственно, полученные данные подтвердили целесообразность широкого применения клопидогрела в острую фазу.

Комбинированная терапия тромболитиком в полной дозе и абциксимабом в полной дозе в двух крупных рандомизированных исследованиях не привела к снижению смертности, но сопровождалась увеличением риска геморрагических осложнений, особенно у пожилых людей, по сравнению с тромболитиком в полной дозе [81, 82].

Гепарин широко применяли во время и после тромболитической терапии, особенно в сочетании с алтеплазой. Лечение гепарином не привело к улучшению непосредственных результатов тромболитической терапии, однако частота проходимость коронарных артерий при внутривенном введении гепарина была выше в первые часы или дни после тромболитической терапии [83]. Достоверной разницы в частоте проходимость коронарных артерий у больных, получавших гепарин подкожно или внутривенно в сочетании со стрептокиназой, не выявили [84]. Внутривенное введение гепарина до выписки из стационара не предотвращало реокклюзию после эффективного тромболитического лечения [85]. Инфузию гепарина можно прекратить через 24-48 ч после тромболитической терапии. Во время гепаринотерапии необходимо тщательно контролировать показатели свертывания: значения АЧТВ  $>70$  ассоциируются с увеличением риска смерти, кровотечения и повторного ИМ [86]. Подбор дозы гепарина с учетом массы тела снижает риск нецеребральных геморрагических осложнений [82].

В исследовании ASSENT-3 (n=6095) введение НМГ эноксапарина в стандартной дозе в сочетании с теноктеплазой в течение максимум 7 дней [82] привело к снижению риска повторного ИМ и рефрактерной ишемии в стационаре по сравнению с гепарином. Однако в исследовании ASSENT-3 PLUS (n=1639) [87] догоспитальное применение эноксапарина в той же дозе вызывало значительное увеличение частоты внутричерепных кровотечений у пожилых пациентов. В крупном исследовании ExTRACT (n=20506) эноксапарин назначали в меньшей дозе пациентам в возрасте  $>75$  лет и больным с нарушенной функцией почек (расчетный клиренс креатинина  $<30$  мл/мин). Лечение эноксапарином привело к значительному снижению риска смерти и повторного ИМ в течение 30 дней по сравнению с гепарином в дозе, подобранной по массе тела,

**Таблица 11. Ангиография у пациентов, которым проводилась и не проводилась тромболитическая терапия во время пребывания в стационаре**

Рекомендации	Класс	Уровень
Признаки неэффективности тромболитической терапии или сомнения в успехе: немедленно	IIa	B
Рецидивирующая ишемия, реокклюзия после эффективного тромболитического лечения: немедленно	I	B
Признаки успешного тромболитического лечения: в течение 3-24 ч после начала тромболитической терапии	IIa	A
Нестабильные пациенты, которым не проводилась реперфузионная терапия: немедленно	I	C
Нестабильные пациенты, которым не проводилась реперфузионная терапия: перед выпиской	IIb	C

хотя одновременно выявили значительное увеличение частоты нецеребральных кровотечений. По чистой клинической пользе (отсутствие смерти, нефатально-го ИМ или внутривенных кровотечений) эноксапарин имел преимущество перед гепарином независимо от типа тромболитического препарата и возраста пациента [88,89].

В крупном исследовании OASIS-6 фондапаринукс (синтетический непрямодействующий анти-Ха препарат) в низкой дозе превосходил плацебо или гепарин по эффективности в профилактике смерти и повторного ИМ у 5 436 пациентов, получавших тромболитические средства [57]. В подгруппе из 1021 пациента, которым считали целесообразным назначение сопутствующей терапии гепарином, фондапаринукс не имел преимуществ перед гепарином по эффективности в профилактике смерти и повторного ИМ или больших кровотечений [90].

В крупном исследовании, предполагавшем применение стрептокиназы [91], не было выявлено снижения смертности через 30 дней, но было отмечено достоверное снижение частоты повторного ИМ при применении прямого анти тромбина бивалирудина в течение 48 ч по сравнению с гепарином. Этот эффект был достигнут ценой небольшого и недостоверного увеличения частоты нецеребральных геморрагических осложнений. Бивалирудин не изучался в сочетании с фибринспецифическими агентами. Применение прямых ингибиторов тромбина в сочетании с тромболитическими средствами не рекомендуется.

### *с. Антитромботическая терапия без реперфузии*

В первые 12 ч после появления симптомов, если не проводилась реперфузионная терапия, и после 12 ч необходимо как можно быстрее назначить аспирин, клопидогрел [80] и анти тромбин (гепарин, эноксапарин или фондапаринукс) [92-94] (табл. 8). В исследовании OASIS-6 фондапаринукс превосходил гепарин в подгруппе из 1641 пациента; возможно, он является препаратом выбора в этом случае [95]. Если пациенту, получающему фондапаринукс, необходимы коронарная ангиография/ЧКВ, то рекомендуется внутривенное введение болюса 5000 ед гепарина для профилактики катетерного тромбоза.

Рекомендуемые дозы приведены в табл. 9 и 10.

Большинству пациентов, не получающих реперфузионную терапию, перед выпиской из стационара рекомендуется провести ангиографию, как и после успешного тромболитического (табл. 11) при отсутствии противопоказаний.

### *д. Профилактика и лечение микрососудистой обструкции и реперфузионного повреждения*

Феномен «no-reflow» у больных ИМ с подъемом сегмента ST характеризуется неадекватной реперфузией

миокарда после восстановления проходимости эпикардиальной инфаркт-связанной артерии.

В зависимости от используемого метода признаки этого феномена наблюдаются у 10-40% пациентов, перенесших реперфузионную терапию по поводу ИМ с подъемом сегмента ST [96-99].

Феномен «no-reflow» может быть следствием микрососудистой эмболизации тромботическими или атероматозными (богатыми липидами) массами, реперфузионного повреждения, разрыва микрососудов, эндотелиальной дисфункции, воспаления и отека миокарда [100,101]. Этот феномен может вызвать длительную ишемию миокарда, тяжелые аритмии и критическое ухудшение гемодинамики и сопровождается значительным увеличением риска клинических осложнений [97,102]. Восстановление кровотока приводит к улучшению ремоделирования ЛЖ, даже при отсутствии значительного увеличения региональной сократительной функции [103].

Методы диагностики синдрома «no-reflow» после ЧКВ [104] включают измерение кровотока в инфаркт-связанной артерии и степени свечения миокарда (myocardial blush) с помощью ангиографии (табл. 12) и определение скорости коронарного кровотока с помощью доплеровского метода [105] (быстрое уменьшение скорости диастолического кровотока). Из неинвазивных методов применяли анализ динамики сегмента ST, контрастную эхокардиографию, однофотонную эмиссионную томографию, позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) и контрастную магнитно-резонансную томографию. No-reflow обычно диагностируют, если после тромболитического кровотока составляет <3 (TIMI) или при кровотоке 3 MBG – 0 или 1, или повышенный сегмент ST в течение 4 ч после процедуры снижается менее чем на 70% [102].

Интракоронарное введение вазодилаторов, таких как аденозин, верапамил, никорандил, папаверин и нитропруссид, во время и после первичного ЧКВ вызывало улучшение кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии и перфузии миокарда и/или уменьшение размера инфаркта, однако в крупных проспективных рандомизированных клинических исследованиях с твердыми конечными точками эти препараты не изучались [104,108]. Внутривенное введение аденозина в высокой дозе сопровождалось уменьшением размера ИМ, однако клинические исходы существенно не улучшились (табл. 13) [109].

Блокатор GP IIb/IIIa рецепторов абциксимаб улучшал перфузию ткани [110,111]. Его рекомендуется применять при первичном ЧКВ (см. раздел D.1.a). Применение вспомогательных средств для профилактики дистальной эмболизации обсуждается в разделе D.1.d.

Таблица 12. Оценка коронарного кровотока и степени свечения миокарда (myocardial blush)

TIMI 0	Отсутствие антеградного кровотока ниже окклюзии
TIMI 1	Контрастное вещество проходит через обструкцию, но «зависает» и неполностью заполняет коронарное русло дистальнее обструкции во время одного цикла
TIMI 2	Контрастное вещество проникает через обструкцию и заполняет коронарное русло дистальнее нее. Однако скорость поступления контрастного материала дистальнее обструкции и/или его клиренс значительно ниже таковых в других сосудах (других коронарных артериях или проксимальнее обструкции)
TIMI 3	Скорость прохождения контрастного вещества через обструкцию такая же, как проксимальнее обструкции, а клиренс контраста такой же быстрый, как из неповрежденных сосудов
MBG 0	Отсутствует свечение миокарда
MBG 1	Минимальное свечение миокарда
MBG 2	Умеренное свечение миокарда, менее выраженное, чем при ангиографии контралатеральной или ипсилатеральной неинфаркт-связанной артерии
MBG 3	Нормальное свечение миокарда, сопоставимое с таковым контралатеральной или ипсилатеральной неинфаркт-связанной артерии
Индексы кровотока в инфаркт-связанной артерии, предложенные группой TIMI [106]	
MBG – денситометрический полуколичественный параметр, который зависит от тканевой фазы перфузии миокарда. MBG измеряют у пациентов с кровотоком 3 по TIMI [107]	

Таблица 13. Рекомендации по профилактике и лечению синдрома «no-reflow»

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Профилактика</b>		
Аспирация тромба	IIa	B
Абциксимаб 0,25 мг/кг в виде болюса и инфузия 0,125 мкг/кг/мин в течение 12-24 ч	IIa	B
<b>Лечение</b>		
Аденозин 70 мкг/кг/мин в/в в течение 3 ч во время после ЧКВ	IIb	B
Аденозин интракоронарно в виде болюса 30-60 мкг во время ЧКВ	IIb	C
Верапамил интракоронарно в виде болюса 0,5-1 мг во время ЧКВ	IIb	C

### е. Коронарное шунтирование

Число пациентов, нуждающихся в коронарном шунтировании в острую фазу, ограничено, однако шунтирование может быть показанным при неэффективности ЧКВ, невозможности его выполнения, сохранении рефрактерных симптомов после ЧКВ, кардиогенном шоке или механических осложнениях, таких как разрыв стенки желудочка, острая митральная регургитация или дефект межжелудочковой перегородки [112, 113].

Если пациенту необходимо неотложное стентирование инфаркт-связанной артерии, но в ближайшем будущем предполагается выполнение коронарного шунтирования, то рекомендуется введение обычных металлических стентов, а не стентов с лекарственным покрытием, чтобы избежать развития острого периоперационного тромбоза стента. При наличии показаний к коронарному шунтированию (например, поражения нескольких сосудов), рекомендуется провести ЧКВ на инфаркт-связанной артерии, а позднее – коронарное шунтирование.

## 2. Недостаточность насосной функции и шок

### а. Клинические симптомы

Сердечная недостаточность обычно развивается в результате поражения миокарда, но может быть следствием аритмии или механических осложнений, таких как митральная регургитация или дефект межжелудочковой перегородки. Сердечная недостаточность в острую фазу ИМ с подъемом сегмента ST ассоциируется с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [114]. Клинические проявления включают в себя одышку, синусовую тахикардию, третий тон и хрипы в базальных отделах легких, которые могут распространяться по всем легочным полям. Тяжесть сердечной недостаточности оценивают по классификации Killip: класс 1 – отсутствие хрипов или третьего тона; класс 2 – застой в легких (хрипы в легких, распространяющиеся менее чем на 50% легочных полей) или третий тон; класс 3 – отек легких (хрипы, распространяющиеся более чем на 50% легочных полей); класс 4 – шок. Гемодинамические состояния, которые могут наблюдаться при ИМ с подъемом сегмента ST, перечислены в табл. 14.

Общие меры включают мониторинг ЭКГ, уровней электролитов и исключение сопутствующих заболеваний, в том числе дисфункции клапанов или поражения легких. Застой крови в легких может быть выявлен с помощью портативного рентгенологического аппарата. Ключевое диагностическое значение имеет эхокардиография, которую проводят для оценки степени поражения миокарда и выявления возможных осложнений, таких как митральная регургитация и дефект межжелудочковой перегородки.

### б. Легкая сердечная недостаточность (класс II по Killip)

Следует вводить кислород через маску или интраназально, однако необходимо соблюдать осторожность при наличии хронического заболевания легких. Показано мониторинг насыщения крови кислородом.

При легкой сердечной недостаточности обычно удается добиться быстрого ответа на введение нитра-

Таблица 14. Гемодинамические состояния

<b>Норма</b>	Нормальные АД, частота сердечных сокращений и дыхания, адекватная периферическая циркуляция
<b>Гиперкинетическое состояние</b>	Тахикардия, громкие сердечные тоны, адекватная периферическая циркуляция
<b>Гипотония</b>	
Брадикардия	«Теплая гипотония», брадикардия, венодилатация, нормальное югулярное венозное давление, снижение перфузии тканей. Обычно наблюдается при инфаркте нижней стенки, но может быть вызвана опиатами. Отвечает на атропин или стимуляцию
Инфаркт правого желудочка	Высокое югулярное венозное давление, низкая перфузия тканей или шок, брадикардия, гипотония
Гиповолемия	Веноконстрикция, низкое югулярное венозное давление, плохая перфузия тканей. Отвечает на инфузию жидкости
<b>Насосная недостаточность</b>	
Застой в легких	Тахикардия, тахипноэ, хрипы в базальных отделах
Отек легких	Тахикардия, тахипноэ, хрипы более чем в 50% легочных полей
<b>Кардиогенный шок</b>	Клинические признаки низкой перфузии тканей (олигурия, ухудшение умственной активности), гипотония, низкое пульсовое давление, тахикардия, отек легких

тов и диуретиков, например фуросемида в дозе 20-40 мг медленно внутривенно (при необходимости повторяют каждые 1-4 ч). Больным с почечной недостаточностью и пациентам, постоянно принимающим диуретики, могут потребоваться более высокие дозы. При отсутствии гипотонии нитраты вводят внутривенно. Дозы нитратов подбирают под контролем АД, чтобы избежать артериальной гипотонии. Если отсутствуют гипотония, гиповолемия и выраженная почечная недостаточность, в течение 24 ч начинают лечение ингибиторами АПФ (или, если они плохо переносятся, блокаторами ангиотензиновых рецепторов) (табл. 15, см. также раздел D.5).

### с. Тяжелая сердечная недостаточность и шок (классы III и IV по Killip)

Необходимо вводить кислород и проводить пульсоксиметрию для контроля насыщения крови кислородом. Целесообразно регулярно контролировать газы крови. Может потребоваться вентиляционная поддержка под постоянным положительным давлением или интубация. У всех пациентов с кардиогенным отеком легких следует как можно раньше начинать неинвазивную вентиляцию легких. Интубация и механическая вентиляция легких показаны только при недостаточной оксигенации на фоне введения кислорода через мас-

Таблица 15. Лечение сердечной недостаточности и кардиогенного шока

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Лечение легкой сердечной недостаточности (класс II по Killip)</b>		
Кислород	I	C
Петлевые диуретики, например фуросемид 20-40 мг в/в (при необходимости каждые 1-4 ч)	I	C
Нитраты при отсутствии гипотонии	I	C
Ингибиторы АПФ при отсутствии гипотонии, гиповолемии и почечной недостаточности	I	A
Блокатор рецепторов ангиотензина (валсартан) при плохой переносимости ингибиторов АПФ	I	B
<b>Лечение тяжелой сердечной недостаточности (класс III по Killip)</b>		
Кислород	I	C
Вентиляционная поддержка с учетом газов крови	I	C
Фуросемид (см. выше)	I	C
Нитраты при отсутствии гипотонии	I	C
Инотропные средства: допамин и/или Добутамин	IIb	C
Контроль гемодинамики с помощью баллонного плавающего катетера	IIa	B
Ранняя реваскуляризация	IIb	B
Ранняя реваскуляризация	I	C
<b>Лечение шока (класс IV по Killip)</b>		
Кислород	I	C
Вентиляционная поддержка с учетом газов крови	I	C
Контроль гемодинамики с помощью баллонного плавающего катетера	IIb	C
Инотропные средства: допамин и/или Добутамин	IIb	B
Добутамин	IIa	C
Интраортальная баллонная контрпульсация	I	C
Искусственный левый желудочек	IIa	C
Ранняя реваскуляризация	I	B

ку или неинвазивной вентиляции, а также при наличии гиперкапнии [115].

Если отсутствует гипотония, следует внутривенно ввести нитроглицерин, начиная с дозы 0,25 мкг/кг/мин, которую увеличивают каждые 5 минут, пока систолическое АД не снизится, по крайней мере, на 30 мм рт. ст. или <90 мм рт. ст. При наличии гипотонии обоснованно введение инотропных агентов. При очень низком АД предпочтительно введение допамина в дозе 5-15 мкг/кг/мин. Если имеются признаки гипоперфузии почек, возможно введение допамина в дозе <3,0 мкг/кг/мин. Результаты клинических исследований ограничены (см. табл. 15).

У пациентов, не отвечающих лечению, возможна катетеризация легочной артерии.

У пациентов с острой сердечной недостаточностью

возможно наличие оглушенного (замедленное восстановление сократительной функции при реперфузии) или гипоперфузируемого жизнеспособного миокарда. Диагностика жизнеспособного миокарда и реваскуляризация могут привести к улучшению функции ЛЖ.

#### **Кардиогенный шок**

Кардиогенный шок – клиническое состояние, сопровождающееся гипоперфузией органов и характеризующееся снижением систолического АД до  $<90$  мм рт. ст. и повышением центрального давления наполнения (заклинивающего) до  $>20$  мм рт. ст. или снижением сердечного индекса до  $<1,8$  л/мин/м<sup>2</sup>. Причиной шока является потеря значительной части жизнеспособного миокарда. Шок диагностируют также, если необходимы внутривенное введение инотропных агентов и/или интрааортальная баллонная контрпульсация для поддержания систолического АД  $>90$  мм рт. ст. и сердечного индекса  $>1,9$  л/мин/м<sup>2</sup>.

Диагноз кардиогенного шока устанавливают, если исключены другие причины гипотонии, такие как гиповолемия, вазовагальные реакции, электролитные нарушения, побочные эффекты лекарственных средств, тампонада сердца или аритмии. Он обычно развивается на фоне обширного поражения ЛЖ, но может наблюдаться и при инфаркте правого желудочка (см. выше). Необходимо немедленно провести доплероэхокардиографию для оценки функции ЛЖ и исключения механических осложнений. Целесообразно мониторинг показателей гемодинамики с помощью

плавающего баллонного катетера. Цель лечения – увеличение заклинивающего давления в легочной артерии, по крайней мере, до 15 мм рт. ст. и сердечного индекса более 2 л/кг/мин. В некоторых случаях добиться стабилизации состояния больных с кардиогенным шоком и угрозой прогрессирующего ухудшения гемодинамики удается с помощью инотропных средств. Для улучшения функции почек можно вводить допамин в дозе  $<3$  мкг/кг/мин. Для улучшения или стабилизации гемодинамики вводят допамин в более высокой дозе или добутамин в дозе 5–20 мкг/кг/мин.

Рекомендуется интрааортальная баллонная контрпульсация, которая позволяет сохранить жизнь больному и провести другие механические вмешательства.

Неотложные ЧКВ или оперативное лечение могут сохранить жизнь пациенту и показаны на раннем этапе [43,116]. Если их нельзя выполнить в ближайшие сроки, проводят тромболитическую терапию.

У пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, включая интрааортальную баллонную контрпульсацию, используют вспомогательные механические устройства в качестве «моста» к трансплантации сердца, однако опыт их применения ограничен [117–119].

*(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@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)*

## АКАДЕМИКУ Е.И. СОКОЛОВУ — 80 ЛЕТ!

21 ноября 2009 г. медицинский мир будет чествовать выдающегося ученого, педагога, врача и организатора, академика РАМН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета Евгения Ивановича Соколова. Ему исполнится 80 лет.

Послужной список этого выдающегося человека берет свое начало на лечебном факультете II Московского медицинского института (II ММИ) им. Н.И.Пирогова, в 1953 году продолжается в аспирантуре, на кафедре внутренних болезней II ММИ. Итогом первого этапа становления молодого ученого стала успешная защита в 1956 году кандидатской диссертации и затем — работа на кафедре госпитальной терапии в качестве педагога.

С 1967-го по 1971 год Евгений Соколов занимался отбором и подготовкой космонавтов к полетам в Центре космических исследований. За этот период он разработал принципы психо-вегетативного тестирования, которые стали применяться при отборе космонавтов, а в последующем — и в клинической диагностике. Работал над методами коррекции адаптационных нарушений.

В 1971 г. Евгений Иванович защитил докторскую диссертацию на тему "Электролиты в миокарде при сердечной недостаточности", стал заведующим кафедрой факультетской терапии и проректором по учебной работе Московского медицинского стоматологического института. Занимаясь клинико-психологическими исследованиями больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, Е.И.Соколов выпустил монографию "Эмоциональное напряжение и реакция сердечно-сосудистой системы", за которую Академия медицинских наук России присудила ему премию им. Г.Ф.Ланга.

Несомненная заслуга Е.И.Соколова в том, что его исследования позволили в свое время существенно расширить представления специалистов о роли гормонов в патогенезе одного из наиболее грозных заболеваний — системного атеросклероза. Исследования по данной проблеме проходили под его непосредственным руководством, выводы были суммированы в монографии "Сахарный диабет и атеросклероз", изданной в 1996 г. и переведенной на английский, немецкий, французский и испанский языки. Подобные



работы в России до этого не издавались.

Клиническое мышление Евгения Ивановича, помноженное на широкие знания фундаментальных наук, позволило ему достичь значительных успехов в области клинической медицины. В научные исследования своей кафедры и института в целом он внедрил определение иммунного статуса пациентов. Следствием явились создание кафедры клинической иммунологии и монография "Клиническая иммунология" (1998 г.). В 2003 г. вышла монография "Диабетическое сердце". Эта научная работа переведена на английский и немецкий языки.

Академик Соколов воспитал блестящую плеяду молодых ученых. Под его руководством защищено 11 докторских и более 40 кандидатских диссертаций. Он — бесспорный авторитет в области кардиологии и космической медицины, автор 8 монографий, более 250 научных статей и изобретений. Одним из первых Евгений Иванович начал и поныне успешно продолжает разработку концепции взаимосвязанности нервной, эндокринной и иммунной систем. Под его руководством проведены исследования постстрессовых состояний, сахарного диабета, особенностей патологии в период постменопаузы, коррекция иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких, бронхиальной астме, бронхитах, пневмонии.

Этот неутомимый, жизнелюбивый человек успешно сочетает плодотворный творческий поиск ученого с огромной по объему и значимости административной работой. В течение 20 лет (1982-2002 гг.) он был ректором Московского медицинского стома-

тологического института (с 1999 г. – Московский государственный медико-стоматологический университет). Благодаря его блестящим организаторским способностям университет стал головным вузом России в области стоматологии. Его прогрессивные взгляды предопределили внедрение новых перспективных технологий в медицину. Были созданы Центр интеллектуальных технологий, Инновационный учебный центр, Центр пластической хирургии и имплантологии детей и подростков, Клинический центр реконструктивно-восстановительной, пластической хирургии и косметологии, Клинический центр высоких технологий, Клинико-диагностический центр. Открыты новые кафедры: челюстно-лицевой стоматологии с имплантологией, первая в России кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний и др. Усилия Евгения Ивановича как ректора позволили сохранить в Московском государственном медико-стоматологическом

университете высокий научный и педагогический потенциал, стабильную обстановку.

Вклад Е.И. Соколова в отечественную науку и здравоохранение был по достоинству отмечен правительственными наградами, в том числе орденами «Дружбы народов» и «За заслуги перед Отечеством» III степени. В последние годы академик Соколов занимается вопросами патологии внутренних органов при сахарном диабете.

Ученики и коллеги искренне желают Евгению Ивановичу Соколову крепкого здоровья, счастья и новых творческих успехов на благо отечественной медицины, образования и науки. Редакционная коллегия журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" присоединяется к искренним поздравлениям и пожеланиям радости, удачи, бодрости на долгие годы и дальнейших успехов.

## К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА С.А. ШАЛЬНОЙ

*11 октября профессор Светлана Анатольевна Шальнова отпраздновала юбилей. Сотрудники центра, в котором она работает с 1989 года, от всего сердца поздравляют коллегу с этим событием и от души желают ей оставаться такой же целеустремленной, требовательной к себе и окружающим, отзывчивой и внимательной. Доброго вам здоровья, дорогая Светлана Анатольевна!*

После окончания школы вопрос о выборе профессии перед Светланой Анатольевной не стоял: в ее семье было много врачей, включая самого близкого человека — маму, поэтому вчерашняя школьница без колебаний подала документы в медицинский институт. В качестве молодого специалиста распределилась в научно-исследовательский институт им. А.Л. Мясникова в отделение эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и сразу была вовлечена в советско-американское сотрудничество по проблеме № 1 — «Патогенез атеросклероза»: была ответственным исполнителем по анализу электрокардиограмм и пробы с физической нагрузкой на тредмиле. После защиты кандидатской диссертации продолжила работу в области эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска. В 1998 году она уже ведущий научный сотрудник, а затем и руководитель лаборатории. Затем была защита докторской диссертации по теме «Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их вклад в ожидаемую продолжительность жизни среди населения России», которая до сих пор востребована специалистами, интересующимися этой проблемой. Накопленный багаж знаний и опыта позволил ей в 2002 году заслуженно занять должность заместителя директора Центра по научной работе и руководителя отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний. Высокий профессионализм, нацеленность на результат, умение рационально использовать каждую минуту — а эти качества отмечают все, кто ее знает — позволяют С.А. Шальновой кроме научной и преподавательской деятельности вести большую общественную работу: в 1999 году на VI Всероссийском съезде кардиологов Светлана Анатольевна была избрана на должность Генерального секретаря ВНОК.



С 2000 года она — действительный член (Fellow) Европейского общества кардиологов.

Сегодня Светлана Анатольевна Шальнова — признанный специалист в области эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, один из немногих в нашей стране. В качестве эксперта она участвовала в подготовке национальных рекомендаций по артериальной гипертонии, стабильной стенокардии, диагностике и лечению нарушений липидного обмена. Под ее руководством защищены 5 кандидатских и 3 докторских диссертации. Она является автором более 200 научных публикаций в российских и иностранных журналах, соавтором шести монографий, неоднократно выступала с докладами на российских и зарубежных научных форумах. В 2007 г. в числе других ученых удостоена Премии Правительства РФ в области науки и техники. Дело ее жизни — эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, и в этой области она является бесспорным авторитетом.

В настоящее время С.А.Шальнова ведет крупное международное исследование по изучению влияния стресса на здоровье населения.

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляет этого крупного ученого и восхитительную женщину с юбилеем и желает ей крепкого здоровья, большого счастья и творческих успехов на благо российской науки.

## АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАСШИРЯЕТ ГРАНИЦЫ

Информация, использованная при подготовке данного материала, была представлена на симпозиуме «Острый коронарный синдром: теория и практика» в рамках Российского национального конгресса кардиологов 2009 в следующих докладах:

1. «Приверженность лечению во вторичной профилактике коронарных катастроф» — Якусевич В.В., профессор кафедры клинической фармакологии Ярославской Государственной медицинской академии;
2. «Российский Регистр ОКС: как мы лечим острую коронарную недостаточность?» — Довгалевский П.Я., д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Саратовского государственного медицинского университета, вице-президент ВНОК;
3. «Возможности госпитального регистра ОКС» — Дупляков Д.В., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера.

На отечественном фармацевтическом рынке появился новый европейский клопидогрел — Эгитромб (Эгис). Высокая эффективность препарата в сочетании с доступной ценой позволяет обеспечить полный рекомендованный 12-месячный курс лечения у больных после перенесенного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии.

### Основная причина смертности

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидности практически во всех развитых странах. В России, по данным Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), за последние 15 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выросла в полтора раза и на данный момент значительно превышает среднеевропейские показатели. Это главная причина сокращения численности российского населения, причем данная группа заболеваний все более молодеет. Наибольшее количество летальных исходов приходится на долю инфаркта миокарда (ИМ) и в целом ишемической болезни сердца (ИБС). В этой связи основной стратегией терапии являются снижение развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и вторичная профилактика кардиоваскулярных катастроф.

В последние годы такие формы ИБС, как острый ИМ и нестабильная стенокардия, объединяют понятием «острый коронарный синдром» (ОКС). Таким образом, ОКС — это любое сочетание клинических признаков или симптомов, которые дают основание подозревать острый ИМ или нестабильную стенокардию. В основе развития ОКС лежит единый патофизиологический процесс — тромбоз различной степени выраженности над

областью разрыва атеросклеротической бляшки или повреждения (эрозии) эндотелия коронарной артерии. Если тромб полностью перекрывает просвет сосуда, формируется ИМ с подъемом сегмента ST. При неполной окклюзии развиваются инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия. На сегодняшний день ОКС — одна из наиболее частых причин госпитализации больных.

За прошедшее десятилетие отмечается быстрое совершенствование методов лечения ОКС. Практика применения тромболитика становится повсеместной. Внедряются современные технологии коронарной ангиопластики и шунтирования. Однако, не менее важным является использование современных препаратов, способствующих эффективному и своевременному предотвращению осложнений у пациентов высокого риска.

### Возможности улучшения терапии

Огромным достижением современной кардиологической науки явилось создание лекарственных препаратов, способных влиять на исходы сердечно-сосудистых заболеваний и продлевать жизнь больных. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2007 г., в настоящее время существует несколько независимых фармакотерапевтических подходов к предупреждению смерти у больных высокого риска (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антитромбоцитарные препараты).

Крупный мета-анализ, включавший 195 рандомизированных исследований, показал, что применение лишь одной лекарственной группы — антитром-

боцитарных препаратов – на 25% снижает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и на 17% риск общей смертности по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$ ) [1]. Представленные на сегодняшний день антитромбоцитарные препараты очень различаются по механизму действия, но все являются антагонистами агрегации и активации тромбоцитов. Одним из представителей этой группы лекарственных средств является клопидогрел. Сегодня клопидогрел включен в официально представленный международный список рекомендаций по комплектации необходимого набора лекарственных средств как для стационаров, так и для автомобилей скорой помощи.

Клопидогрел относится к группе препаратов – производных тиенопиридина. Он селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцита и активацию гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa под действием АДФ, тормозя таким образом агрегацию тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Клопидогрел необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцита. Соответственно, тромбоциты, подвергшиеся воздействию клопидогрела, остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего срока их жизни.

### Доказательная база

Эффективность применения клопидогрела при ОКС была изучена в ряде международных клинических исследований (CLARITY, COMMIT, CAPRIE), включавших почти 70 тыс. больных с ИМ. В частности, было показано, что клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) улучшает перфузию тканей и предупреждает нарушение коронарного кровотока у пациентов, перенесших ИМ, а также снижает частоту возникновения ранней постинфарктной стенокардии.

Так, в исследование COMMIT [2] были включены 45 852 пациента, госпитализированных с предварительным диагнозом ИМ (у 93% больных отмечали подъем сегмента ST или полную блокаду левой нож-

ки пучка Гиса, у остальных – депрессию сегмента ST). В течение первых 24 часов после начала заболевания пациентам назначали терапию клопидогрелом в дозе 75 мг/сут. или плацебо. Кроме того, все участники исследования принимали АСК в дозе 162 мг/сут. Терапию продолжали до выписки из стационара (или не более 4 недель). В группе клопидогрела наблюдали достоверное снижение общей смертности по сравнению с контрольной группой (7,5 и 8,1%, соответственно,  $p = 0,03$ ). Эффект от назначения клопидогрела наблюдали независимо от проведения тромболитической терапии и других лечебных мероприятий, а также у пациентов с различными особенностями заболевания. На фоне комбинированной антитромботической терапии не отмечено повышения риска кровотечений как в целом по выборке, так и в группах больных повышенного риска.

В исследование CLARITY [3] был включен 3 491 пациент (возраст 18–75 лет). Они были доставлены в стационар в первые 12 ч после дебюта ИМ с подъемом сегмента ST. Участникам исследования случайным образом назначали терапию клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут.) или плацебо. Все пациенты получали АСК, тромболитическую терапию и в случае необходимости гепарин. Кроме того, участникам исследования выполняли коронарную ангиографию. К 30-му дню лечения клопидогрел снижал на 20% относительный риск развития конечной точки (смерть, рецидив ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия, требующая срочной реваскуляризации) по сравнению с плацебо ( $p < 0,03$ ). Частота больших геморрагических осложнений и внутричерепных кровоизлияний в обеих группах оказалась сопоставимой.

Исследования наглядно продемонстрировали эффект сочетанной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС, включая ИМ. На каждую тысячу больных, получавших АСК, удается предотвратить около 40 смертельных исходов. Присоединение к лечению клопидогрела позволяет предотвратить еще 5 смертельных исходов на каждую тысячу больных, получавших препарат. Этот эффект клопидогрела вполне объясним его

Таблица 1. Количество больных ОКС, которые продолжают терапию, назначенную в стационаре и направленную на вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний

Препарат	Количество больных, n				
	В стационаре	До 3 мес	3–6 мес	6–9 мес	6–12 мес
Бета-блокаторы	138	101	101	95	95
Статины	138	123	106	67	52
Ингибиторы АПФ	138	138	118	118	102
АСК	138	129	120	120	120
Клопидогрел	138	52	40	29	22

**Таблица 2. Причины прекращения лечения клопидогрелом**

Причины прекращения лечения	Частота, %
Побочные эффекты препарата	11
Нежелание принимать препарат при удовлетворительном самочувствии	14
Высокая стоимость препарата	46
Советы врачей	12
Советы родных и близких	8
Другие причины	9

основным фармакологическим действием — уменьшением агрегации тромбоцитов.

В исследовании CAPRIE [4] оценивали эффективность терапии клопидогрелом по сравнению с АСК у больных с риском ишемических осложнений. В нем принимали участие 19 185 больных после ишемического инсульта, ИМ и с подтвержденным заболеванием периферических артерий. Клопидогрел назначали в дозе 75 мг/сут., АСК — 325 мг/сут. Длительность лечения составила в среднем 1,6 года. В результате лечения клопидогрелом суммарный риск развития ишемического инсульта, ИМ или смерти от сосудистых причин снизился на 8,7% по сравнению с результатами лечения АСК ( $p=0,043$ ).

### Проблема выбора препарата практикующим врачом

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества и ВНОК курс лечения клопидогрелом должен составлять 12 месяцев. Между тем, практика показывает, что лечение больных ОКС в стационаре в России и Европе значительно отличается.

В России клопидогрелом лечатся только 38% больных ОКС, госпитализированных в стационары. Спустя 6 месяцев клопидогрел продолжают принимать 21% больных, а к 12 месяцам — только 16% (табл.1).

Одной из основных причин подобной ситуации является высокая стоимость препарата (табл.2). Единственный выход в адекватном соблюдении рекомендаций по комбинированной антиагрегантной терапии специалисты видят в появлении недорогих, но качественных дженериков клопидогрела. Недавно венгерская фармацевтическая компания «ЭГИС» вывела на российский фармацевтический рынок новый европейский клопидогрел — Эгитромб.

Эгитромб — специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов. Препарат необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).

Эгитромб является полностью биоэквивалентным оригинальному препарату, что подтверждается результатами исследования, проведенного в Канаде независимой исследовательской организацией. При одинаковом с оригинальным препаратом показании — ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, а также одинаковых противопоказаниях и сроке годности, Эгитромб имеет существенное преимущество — он гораздо доступнее, а значит, теперь и российские пациенты смогут доводить рекомендованный курс лечения до конца. Сочетание высокой эффективности и доступной цены создает перспективы для широкого применения этого препарата в российской клинической практике.

*Ирина Андреева  
stepi@inbox.ru*

### Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br. Med. J. 2002;324:71-86
2. COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21
3. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N.England J.Med. 2005;352:1179-1189
4. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of schaeamic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339



*РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
СЕКЦИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИОЛОГИИ*

*Информационное письмо*

## **ПРЕИМУЩЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ КЛИП-АККОРД)**

Эксперты: Чазова И.Е., Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Ратова Л.Г., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Карпов Р.С., Кисляк О.А., Мартынов А.И., Медведева И.В., Мычка В.Б., Остроумова О.Д., Симонова Г.И., Тюрина Т.В., Шальнова С.А., Якушин С.С.

### **Величина артериального давления и риск развития сердечно-сосудистых осложнений**

О необходимости достижения и поддержания целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) говорится как в Российских национальных Рекомендациях по диагностике и лечению АГ, так и в Рекомендациях Европейского общества по АГ. Это связано с тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране.

При оценке общего сердечно-сосудистого риска учитывается большое количество переменных, но величина АД является определяющей в силу своей высокой прогностической значимости и наиболее регулируемой переменной в системе стратификации сердечно-сосудистого риска.

### **Антигипертензивная терапия и достижение целевого уровня АД**

Установлено, что снижение уровня АД имеет решающее значение в предотвращении развития всех СС-осложнений.

Для снижения АД можно использовать различные антигипертензивные препараты, однако не все они обладают одинаковой эффективностью у любого пациента. Как показывает клиническая практика, эмпирический подбор антигипертензивного препарата в виде

монотерапии долог, редко приводит к успеху и увеличивает риск развития нежелательных явлений из-за применения высоких доз препаратов, что снижает приверженность пациента лечению. Стратегия применения комбинированной терапии с использованием препаратов с различным механизмом действия уже на старте лечения дает значительно больше шансов на успешный контроль АД. В связи с тем, что комбинированная терапия АГ стала одним из основных направлений в лечении больных АГ, более широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке два лекарственных средства.

В настоящее время комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретика является наиболее часто назначаемой среди всех нефиксированных и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации в терапии АГ отмечена в различных рекомендациях. Для этой комбинации доказан разноплановый органопротективный эффект. Это уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка; нефропротекция, особенно у пациентов с сахарным диабетом, и способность восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию.

С целью дальнейшего изучения эффективности и безопасности применения оригинальной фиксированной комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом (Ко-Ренитек<sup>®+</sup> Мерк энд Ко., США) в поликлинической

практике у больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений секцией артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) была инициирована крупномасштабная **международная программа КЛИП-АККОРД (КЛИническая Программа Антигипертензивной Комбинированной терапии КО-Ренитеком один раз в День).**

В программу были включены 7 796 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которые не получали лечения (16 %) или получали неэффективную антигипертензивную терапию (84 %). В результате через 3 месяца антигипертензивная терапия Ко-Ренитеком привела к достижению целевого уровня АД у 77 % больных. По данным суточного мониторирования АД прием Ко-Ренитека один раз в сутки позволял надежно контролировать АД в течение 24 часов, достоверно снижал систолическое, диастолическое и пульсовое АД, не влиял на исходно нормальную ЧСС. Величина глюкозы у пациентов с сахарным диабетом ( $n=1263$ ) снизилась с 7,3 до 6,4 ммоль/л ( $p<0,0001$ ) за 3 месяца наблюдения. Лечение Ко-Ренитеком хорошо переносилось и характеризовалось низкой частотой раз-

вития побочных эффектов. Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД, возраста, пола, наличия факторов риска, поражения органов мишеней и сопутствующих заболеваний, а также от региона проживания больных АГ и предшествующей антигипертензивной терапии. Как врачи, так и пациенты высоко оценили результаты лечения Ко-Ренитеком с точки зрения эффективности и переносимости, что в совокупности с однократным приемом позволило достичь высокой приверженности пациентов лечению.

**Таким образом, достижение целевого уровня АД у больных АГ при применении фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов – Ко-Ренитека – способно значительно снизить риск развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти от них. Это является убедительным доказательством в пользу рекомендации активного назначения Ко-Ренитека больным АГ в поликлинической практике.**

† Ко-Ренитек® – зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA.

## КРАТКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ КО-РЕНИТЕК®

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** КО-РЕНИТЕК®

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:**

таблетки с риской, желтые, круглые, двояковыпуклые с рифленным краем

**СОСТАВ:**

эналаприла малеат 20 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

КО-РЕНИТЕК является высокоэффективным средством для лечения артериальной гипертензии (АГ). Гипотензивные эффекты компонентов препарата дополняют друг друга; терапевтический эффект поддерживается в течение 24 часов. Лечение КО-РЕНИТЕКом более эффективно, чем лечение каждым из его компонентов в отдельности.

Эналаприл уменьшает потерю ионов калия, вызываемую применением гидрохлортиазидов. Эналаприл и гидрохлортиазид имеют сходный режим дозирования. Поэтому КО-РЕНИТЕК представляет собой удобную лекарственную форму для комбинированного применения эналаприла и гидрохлортиазидов.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

- Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- анурия;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- повышенная чувствительность к производным сульфонамидов;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с назначением ранее ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ И У ДЕТЕЙ**

При наступлении беременности прием КО-РЕНИТЕКа должен быть немедленно прекращен. Как эналаприл, так и тиазидные диуретики выделяются с грудным молоком. В случае если использование препарата необходимо, пациентка должна прекратить кормление грудью. Применение КО-РЕНИТЕКа в педиатрии не рекомендуется.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Артериальная гипертензия: начальная доза 1 таблетка 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

При необходимости доза может быть увеличена до 2 таблеток 1 раз в сутки.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

КО-РЕНИТЕК, как правило, хорошо переносится. В клинических исследованиях побочные эффекты обычно были легкими, проходящими и в большинстве случаев не требовали прерывания лечения. Наиболее часто встречающиеся: головокружение и повышенная утомляемость, которые обычно проходят при снижении дозы препарата. В 1–2% случаев мышечные судороги, тошнота, астения, ортостатические эффекты, включая снижение АД, головную боль, кашель, импотенцию.

**Перед назначением КО-РЕНИТЕКа обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по его медицинскому применению**

**ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:**

«Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», Швейцария 121059 Россия, Москва, площадь Европы, 2. Гостиница «Рэдиссон-Славянская», Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

## **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 именуемый «Автор».

### **1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:**

**110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.**

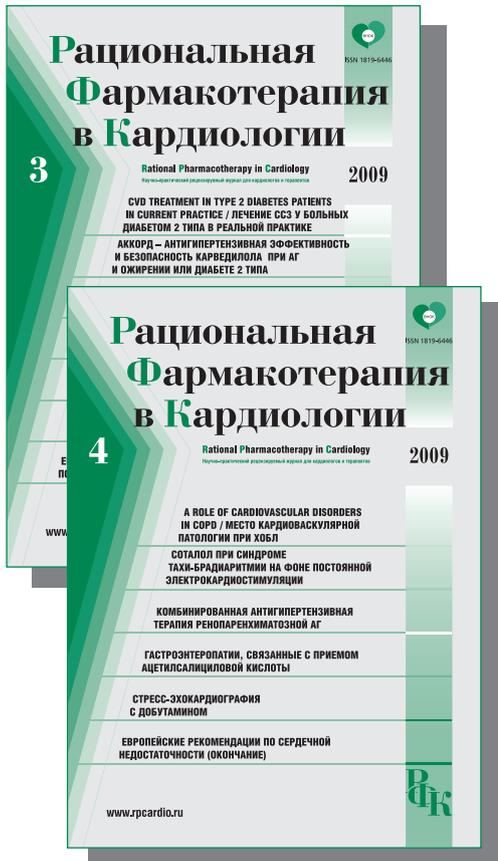
**Тел.: (495) 625-37-49;**

**или по электронному адресу: E-mail: pharmltherc@mtu-net.ru, rrc@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 заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
- К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной

литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

- Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
- Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. **Список литературы следует составить в порядке цитирования авторов.**
- В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего для отечественных 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.
- Редколлегия имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа автором на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
- Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обнародования произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьями 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 2010 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2010 г. (6 номеров)
Для индивидуальных подписчиков	1020 руб
Для предприятий и организаций	1560 руб

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

2010

### 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) \_\_\_\_\_

### Квитанция

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) \_\_\_\_\_





# Эгитромб

клопидогрел таб. 75 мг N28



## Примите

# близко к сердцу

*Для меня не важно, кто этот человек: родственник, знаменитость или просто пациент, который первый раз пришел на прием. Для меня важно помочь и назначить грамотное лечение.*

*Я каждого пациента принимаю близко к сердцу*

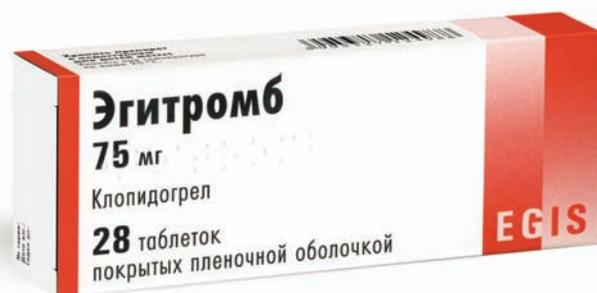
**Эгитромб** (клопидогрел)

**Форма выпуска.**

Таблетки белого цвета по 75 мг, 28 таблеток в упаковке.

**Показания и применение.**

Профилактика ишемических нарушений. 75 мг один раз в день. ОКС без подъема сегмента ST: однократная ударная доза 300 мг, затем 75 мг один раз в день



в сочетании с АСК (75-325 мг в день). ОКС с подъемом сегмента ST: однократная ударная доза 300 мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

**Противопоказания.**

Тяжелая печеночная недостаточность, активное патологическое кровотечение, беременность и лактация.

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)



# АЦЕКАРДОЛ®

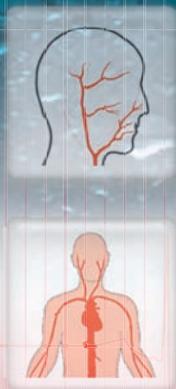
ацетилсалициловая кислота

таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 50, 100, 300 мг.



высокого качества

## ЗА ЧИСТОТУ ВАШИХ СОСУДОВ



**Тромбоз  
(закупорка сосудов) –  
является основной причиной  
инфарктов и инсультов**



**Ацетилсалициловая  
кислота в микродозах  
препятствует образованию тромбов**

Рег. удостоверение  
ЛС-000680 от 30.12.2005 г.



ОАО Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез"  
Россия, 640008, г. Курган, пр. Конституции, 7.  
Тел.: 8 (3522) 44-91-84, 48-14-64, 48-19-61, 48-15-13, 48-19-49, 48-12-56, 48-19-37, факс: 8 (3522) 48-19-77  
<http://www.kurgansintez.ru>. E-mail: [real@kurgansintez.ru](mailto:real@kurgansintez.ru), [market@kurgansintez.ru](mailto:market@kurgansintez.ru)