



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

1

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2010

**PHYSICAL TRAINING AND LIPID-LOWERING
THERAPY IN IHD PATIENTS /
ФИЗИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ
И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИБС**

**NEW GENERIC AND ORIGINAL RAMIPRIL
IN HYPERTENSIVES / НОВЫЙ ДЖЕНЕРИК
И ОРИГИНАЛЬНЫЙ РАМИПРИЛ У БОЛЬНЫХ АГ**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАЛСАРТАНА У КУРЯЩИХ
И НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С АГ**

ЗДОРОВЬЕ И ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧА

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ ОБМОРОКОВ**



- **Диован снижает риск развития инсульта на 45%¹**

- **Диован улучшает сексуальную функцию у мужчин с артериальной гипертензией^{2,3}**



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма: Вальсартан. Таблетки, покрытые оболочкой, 40 мг, 80 мг, 160 мг и 320 мг. **Показания:** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Период после перенесенного инфаркта миокарда. **Способ применения и дозы:** При артериальной гипертензии рекомендуемая доза составляет 80 мг или 160 мг 1 раз в сутки. Если не удается достичь адекватного снижения артериального давления, доза может быть увеличена до 320 мг один раз в сутки или дополнительно может быть назначен другой антигипертензивный препарат (например, диуретик). При хронической сердечной недостаточности начальная доза составляет 40 мг 2 раза в сутки. Дозу увеличивают методом титрования до 80 мг или 160 мг 2 раза в сутки, в зависимости от индивидуальной переносимости. В период после перенесенного инфаркта миокарда начальная доза составляет 20 мг 2 раза в сутки. Дозу увеличивают методом титрования до 160 мг 2 раза в сутки в зависимости от индивидуальной переносимости. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов Диована. Беременность, период кормления грудью. **Предосторожности/Взаимодействие:** Повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов с дефицитом в организме натрия и/или при снижении объема циркулирующей крови. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов со стенозом почечной артерии; выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); билирубином, обструкцией желчевыводящих путей. Соблюдать осторожность в начале лечения пациентов с ХСН или в период после перенесенного инфаркта миокарда. Соблюдать осторожность при применении Диована в тройной комбинации с ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. Применение Диована у пациентов с тяжелой ХСН может привести к нарушению функции почек. Соблюдать осторожность при сопутствующем лечении калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или калийсодержащими добавками. Соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с механизмами. Не рекомендуется применять Диован у пациенток, планирующих забеременеть и в период кормления грудью. **Побочное действие:** Больные с артериальной гипертензией: Редко – вертиго, кашель, боль в животе, чувство усталости. Частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сыпь, зуд, боль в мышцах, почечная недостаточность и ухудшение функции почек, понижение уровня гемоглобина, понижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышение концентрации сывороточного натрия, повышение уровня показателей печени, включая повышение уровня билирубина, повышение уровня креатинина. Нежелательные явления, которые наблюдались во время клинических исследований независимо от их причинно-следственной связи: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, понижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. Больные, получающие Диован в период после перенесенного инфаркта миокарда и/или при сердечной недостаточности: Часто – головокружение, постуральное головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия, почечная недостаточность и ухудшение функции почек. Редко – гиперкалиемия, обморок, головная боль, вертиго, сердечная недостаточность, кашель, тошнота, диарея, ангионевротический отек, острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина, астения, чувство усталости. Частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сыпь, зуд, боль в мышцах, тромбоцитопения, повышение концентрации сывороточного калия, повышение уровня показателей печени, повышения значения азота мочевины крови. Нежелательные явления, которые наблюдались во время клинических исследований независимо от их причинно-следственной связи: артралгия, боль в животе, боль в спине, бессонница, понижение либидо, нейтропения, отек, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 80 мг: 14 шт. в блистере; 2 блистера в картонной упаковке. Таблетки, покрытые оболочкой, 160 мг: 14 шт. в блистере; 2 блистера в картонной упаковке. Таблетки, покрытые оболочкой, 320 мг: 14 шт. в блистере; 2 блистера в картонной упаковке. **Примечание для врача:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Регистрационное удостоверение: П N013991/01, ЛС-001232, ЛС-002588

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Sawada, T. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur Heart J 2009 Oct;30(20):2461-9. Epub 2009 Aug 31. 2. Dusing R. et al. Effects of the Angiotensin II Antagonist Valsartan on Sexual Function in Hypertensive Men Blood Pressure 2003; 12 (Suppl. 2): 29-34. 3. Forgari, et al. Sexual Activity in Hypertensive Men Treated With Valsartan of Carvedilol A Crossover Study. Am J Hypertens 2001; 14:27-31.



ООО «Новartis Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270; Факс: (495) 967 1268
www.novartis.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 2010; т.6, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2010; v.6, N 1

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 и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО "Столичная

Издательская Компания"

107076, Москва, Строминка, 19-2

Тел: (495) 585-4415 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru,

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Тел. +7 (495) 627-03-71

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Editorial address:

Petroverigsky per. 10. Moscow 101990

Ph. +7 (495) 627-03-71

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2010

© ООО "Столичная Издательская Компания", 2010

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Кутишенко Н.П.

Executive Editor

Kutishenko N.P.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Аничков Д.А.

Managing Editor

Anichkov D.A.

Научный редактор

Лишута А. С.

Scientific Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Латфуллин И. А. (Казань)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Latfullin I. A. (Kazan)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Корректор

Вознесенская О. А.

Proofreader

Voznesenskaya O. A.

Администратор сайта

Краджян Д. А.

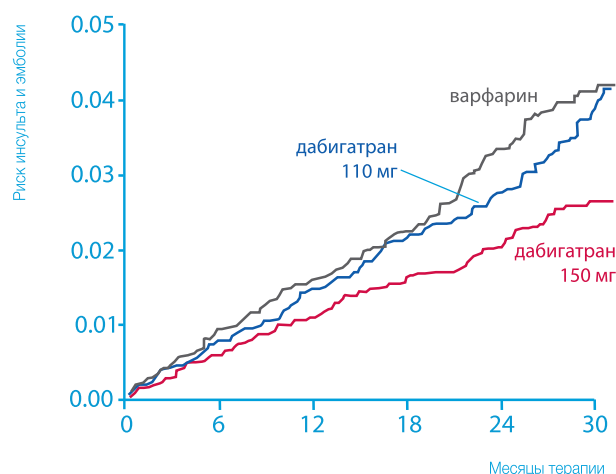
Website Manager

Kradjyan D.A.



**Исследование RE-LY® показало
превосходство дабигатрана этексилата над варфарином
в профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий¹**

- Снижение риска: *
 - любых инсультов и эмболий на 34%
 - сердечно-сосудистой смертности на 15%
- Более низкая частота кровотечений при длительной терапии**



«Теперь у нас есть препарат,
который обеспечивает более надежную защиту от инсульта
в сочетании с меньшим риском кровотечений»

профессор Стюарт Коннолли,
один из медицинских руководителей RE-LY, Канада

¹ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Eng J Med 2009; 361.

Представлены данные по дабигатрану этексилату в дозе 150мг (*) и 110 мг (**) дважды в сутки в сравнении с хорошо контролируемой терапией варфарином

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1
тел.: +7 495 411 78 01, факс.: +7 495 411 78 03

Дополнительная информация компании Boehringer Ingelheim: Прадакса® (дабигатрана этексилат) не зарегистрирована для применения с целью профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Данная информация предоставлена только с целью повышения квалификации профессиональных работников здравоохранения.

СОДЕРЖАНИЕ

В НОМЕРЕ	5
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Эффективность физических тренировок и анализ гиплипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов Д.М. Аронов, В.Б. Красницкий, М.Г. Бубнова	9
Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, О.В. Лерман, С.Н. Толпыгина, А.А. Серажим, В.П. Воронина, М.А. Максимова, Л.Ю. Дроздова, А.В. Захарова	20
Антигипертензивная эффективность валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертензией: первые результаты российского многоцентрового открытого исследования В.И. Подзолков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик от имени группы исследователей	29
Гемодинамические и метаболические эффекты небиволола у работников локомотивных бригад с впервые выявленной артериальной гипертензией И.В. Осипова, О.Н. Антропова, Е.И. Бравкова, А.Г. Зальцман, Т.Б. Белоусова, Т.В. Перевозчикова, И.А. Батанина	37
Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Л.И. Кательницкая	42
Антигипертензивная эффективность и вазопротективные свойства новой комбинации – бета-блокатора бисопролола (2,5/5 мг) и диуретика гидрохлортиазида (6,25 мг) О.Д. Остроумова, А.Г. Сазонова, К.У. Резникова, А.В. Средняков, Е.А. Смолярчук	48
Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека А.А. Федорович, А.Н. Рогоза, Е.М. Канищева, С.А. Бойцов	53
Антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ: оптимизация выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний Е.М. Хурс, А.В. Поддубная	61
Эволюционные стадии низкорениновой артериальной гипертензии Ш.В. Ахадов, Г.Р. Рузбанова, Г.С. Молчанова	68
Здоровье и образование врача: две составляющие успеха С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова, В.П. Воронина	73
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
Амлодипин в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на антиатеросклеротические свойства препарата Ю.М. Лопатин	77
Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения М.Ю. Гиляров, В.А. Сулимов	85
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ плюс антагонист кальция. Новые преимущества известной комбинации С.А. Бойцов, Р.М. Линчак	89
Некоторые аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертензии Н.А. Джагани	95
Бисопролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич	103
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Рекомендации по диагностике и лечению обмороков (2009 г.) Рабочая группа по диагностике и лечению обмороков Европейского общества кардиологов (ESC)	108
ФОРУМЫ	
Кардиология: реалии и перспективы. Итоги Российского национального конгресса кардиологов. О. В. Гайсёнок, А.С. Лишута	117
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ	
Единые требования к биомедицинским публикациям: комментарий редакции	122
Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (2008 г.) Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов	123
ЮБИЛЕЙ	
Борис Алексеевич Сидоренко. К 70-летию со дня рождения	129
ИНФОРМАЦИЯ	
Российский национальный конгресс кардиологов 5-7 октября 2010	131
План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2010 год	133
Справка о работе редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2009 году	133
Пресс-релиз Национальной премии «Пурпурное сердце»	135
Вниманию авторов	136
Подписка на журнал	137

CONTENTS

IN THE ISSUE	5
ORIGINAL STUDIES	
Efficacy of physical training and analysis of lipid-lowering therapy in patients with ischemic heart disease after acute coronary incidents D.M. Aronov, V.B. Krasnitskij, M.G. Bubnova	9
Comparison of new generic and original ramipril in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk S.Yu. Martsevich, Yu.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, O.V. Lerman, S.N. Tolpygina, A.A. Serazhim, V.P. Voronina, M.A. Maksimova, L.Yu. Drozdova, A.V. Zakharova	20
Antihypertensive efficacy of valsartan in smokers versus non-smokers with arterial hypertension: the first results of Russian multicenter open study V.I. Podzolkov, V.A. Bulatov, A.V. Vigdorich on behalf of researchers group	29
Hemodynamic and metabolic effects of nebivolol in locomotive crew staff with newly diagnosed arterial hypertension I.V. Osipova, O.N. Antropova, E.I. Bravkova, A.G. Zaltsman, T.B. Belousova, T.V. Perevozchikova, I.A. Batanina	37
Peculiarities of purine metabolism and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction E.V. Horolet, L.A. Haisheva, S.V. Shlyk, L.I. Katelnitskaya	42
Antihypertensive efficacy and vasoprotective properties of a new combination of beta-blocker, bisoprolol (2,5/5 mg) and diuretic, hydrochlorothiazide (6,25 mg) O.D. Ostroumova, A.G. Sazonova, K.U. Reznikova, A.V. Srednjakov, E.A. Smolyarchuk	48
Actovegin influence on metabolic and vasomotor function of microvascular endothelial of human skin A.A. Fedorovich, A.N. Rogoza, E.M. Kanisheva, S.A. Boytsov	53
Angiotensin II receptor antagonists and ACE inhibitors: optimization of choice for treatment of cardiovascular diseases E.M. Khurs, A.V. Poddubnaya	61
Evolution stages of low renin hypertension S.V. Akhadov, G.R. Ruzbanova, G.S. Molchanova	68
Health and education of a physician: two parts of the success S.Yu. Martsevich, L.Yu. Drozdova, V.P. Voronina	73
POINT OF VIEW	
Amlodipine in treatment of patients with coronary artery disease: focus on antiatherosclerotic properties Yu.M. Lopatin	77
Antithrombotic therapy at an atrial fibrillation: old problems and new solutions. M.Yu. Gilyarov, V.A. Sulimov	84
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
Combined antihypertensive therapy: ACE inhibitor plus calcium channel blocker. New advantages of the known combination S.A. Boitsov, R.M. Linchak	89
Some aspects of the lisinopril usage in arterial hypertension treatment N.A. Jaiani	95
The bisoprolol — a high selective beta-blocker according to evidence based medicine Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich	103
THERAPY GUIDELINES	
Guidelines for the diagnosis and management of syncope (2009) The task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)	108
FORUMS	
Cardiology: reality and prospective. Results of Russian National congress of cardiology O.V. Gaysenok, A.S. Lishuta	117
GUIDELINES FOR PAPER PREPARATION	
Uniform Requirements for Biomedical Publication: Editorial Comments	122
Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (2008) International Committee of Medical Journal Editors	123
JUBILEE	
Boris Alexeevich Sidorenko. To the 70-th anniversary of the birth	129
INFORMATION	
Russian National congress of cardiology in October 5-7, 2010	131
Event schedule of Society of Cardiology of the Russian Federation for 2010	133
Briefing note about activity of editorial board of "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" in 2009	133
Press-release of "Purple heart" National award	135
To author's attention	136
Subscription to the journal	137

Таблица 2. Динамика клинических и инструментальных (ВЭМ) показателей у пациентов изучаемых групп (M±SD)

Показатель	Основная группа, n=195		Контрольная группа, n=197	
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
Время нагрузки, мин	10,1±3,3	12,8±4,1 ^c	10,5±3,3	10,8±3,8 ^f
A/ЧСС _{раб}	2,35±1,2	2,39±0,95 ^c	2,44±1,51	2,40±1,2 ^d
Число приступов стенокардии в неделю, n	2,5±3,5	1,3±2,4 ^c	3,5±5,7	3,6±6,7 ^f

A/ЧСС_{раб} – отношение объема выполненной работы (кгм/мин) к числу сердечных сокращений; c – p<0,001 по сравнению с исходными значениями; d – p<0,05; f – p<0,001 при межгрупповом сравнении

гиполипидемическая терапия у больных ИБС проводится неэффективно. Авторы считают целесообразным внедрение программы физических тренировок в широкую практику наряду с адекватной фармакотерапией. Статья опубликована на английском и русском языках.

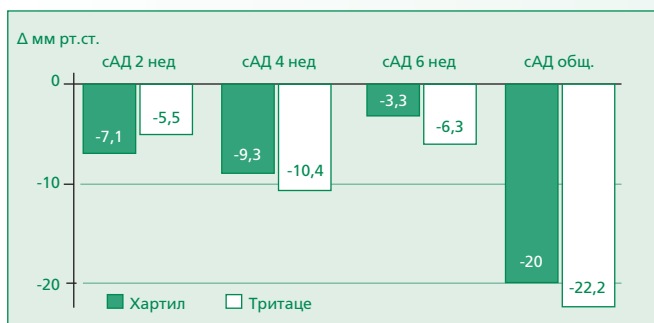


Рисунок 2. Изменение показателей сАД в результате терапии (Δ сАД)

оригинального препаратов рамиприла. Выявлена низкая эффективность монотерапии, а комбинированная терапия двумя антигипертензивными препаратами оказалась эффективной в 40-50% случаев. Статья опубликована на английском и русском языках.

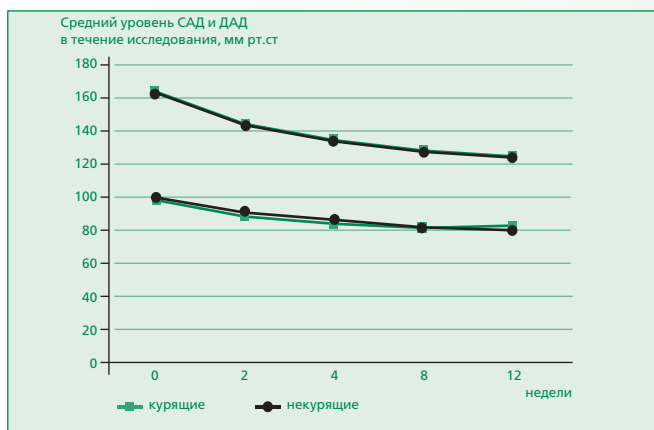


Рисунок 1. Динамика средней величины АД в группах курящих и некурящих пациентов на фоне терапии, основанной на валсартане, в течение 12 недель исследования

Оригинальные исследования

Physical training and lipid-lowering therapy in IHD patients / Физические тренировки и гиполипидемическая терапия у больных ИБС (с. 9)

Д.М. Аронов и соавторы изучили эффективность физических тренировок средней интенсивности у 392 больных ИБС после острых коронарных событий и оценили применение гиполипидемической терапии в условиях реальной клинической практики. Пациентов наблюдали в течение 1 года. Показана эффективность физических тренировок у больных ИБС после кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или реваскуляризации миокарда в течение последних 3-8 недель). Оказалось, что

Comparison of new generic and original ramipril in hypertensives / Сравнение нового дженерика и оригинального рамиприла у больных АГ (с. 20)

С.Ю. Марцевич и соавторы сравнили эффективность дженерического препарата рамиприла (Хартил) и оригинального препарата (Тритаце) у 27 больных АГ 1-2-й степени с высоким сердечно-сосудистым риском в открытом рандомизированном перекрестном исследовании. Кроме того, авторы изучили возможность достижения целевого уровня АД при отдельном приеме каждого препарата и в комбинации с антагонистом кальциевых каналов амлодипином. Показана терапевтическая эквивалентность дженерического и

Эффективность валсартана

у курящих и некурящих пациентов с АГ (с. 29)

В.И. Подзолков и соавторы представляют первые результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, посвященного изучению антигипертензивной эффективности, переносимости и приверженности лечению валсартаном в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ. Продемонстрирована одинаковая антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана в виде монотерапии и в составе комбинаций у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей крови при лечении небивололом (n=30)

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	Δ , %
Глюкоза, ммоль/л	5,2 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,2	5,8
ТГ, ммоль/л	1,48 $\pm$ 0,11	1,31 $\pm$ 0,08	11,5
ОХС, ммоль/л	5,25 $\pm$ 0,21	4,69 $\pm$ 0,18*	10,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04 $\pm$ 0,05	1,15 $\pm$ 0,04	10,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,68 $\pm$ 0,2	3,15 $\pm$ 0,17*	14,4
ИА, ед.	4,25 $\pm$ 0,3	3,52 $\pm$ 0,2*	17,2

Δ – изменение показателя в %;
* $p < 0,05$ – значимость различия показателей по сравнению с исходными данными

Эффекты небиволола при впервые выявленной АГ (с. 37)

И.В. Осиповой и соавторами в открытом неконтролируемом исследовании изучено влияние длительной монотерапии небивололом на АД, измеренное разными методами, и на метаболические показатели крови у 50 работников локомотивных бригад с впервые выявленной АГ. Показано, что монотерапия небивололом в течение 12 мес позволяет достигнуть целевых значений офисного АД, АД при самоконтроле и по данным СМАД; обеспечивает контроль АД не только в выходной день, но и перед рабочей сменой. Авторы не выявили значимых негативных метаболических эффектов и отметили хорошую переносимость небиволола.

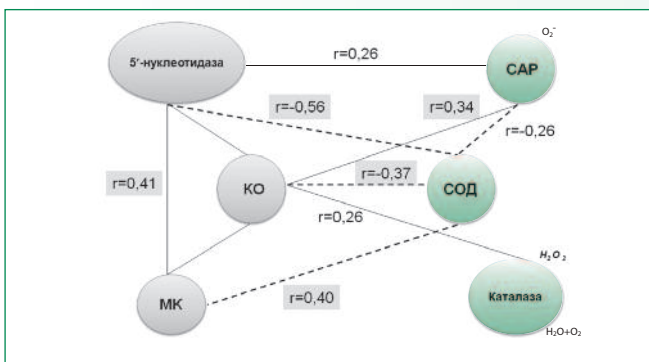


Рисунок 2. Корреляционный анализ пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных ИМпСТ

— прямая связь; - - - обратная связь

МК – мочевая кислота, КО – ксантиноксидаза,

СОД – супероксиддисмутаза, САР – супероксиданионрадикал

Пуриновый обмен и перекисное окисление липидов при инфаркте миокарда (с. 42)

Е.В. Хоролец и соавторы изучили пуриновый обмен и перекисное окисление липидов в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности у 91 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, а также изменение данных показателей под действием тромболитической терапии показано, что пациенты с отеком легких имеют максимальные нарушения пуринового и липидного обмена по сравнению с другими пациентами с инфарктом миокарда. Тромболитическая терапия способствует повышению активности антиоксидантной защиты, но не приводит к стабилизации пуринового обмена.

Таблица 1. Показатели офисного АД через 12 недель антигипертензивной терапии комбинацией БП+ГХТ в стабильной дозе у обследованных больных (M $\pm$ m)

Показатель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт.ст.	158,0 $\pm$ 1,17	134,1 $\pm$ 2,39*
ДАД, мм рт.ст.	95,4 $\pm$ 3,19	84,2 $\pm$ 3,02*
ЧСС, уд./ми	86,0 $\pm$ 1,72	74,1 $\pm$ 3,06*

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; здесь и далее САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

Эффективность новой комбинации бисопролола и гидрохлортиазида (с. 48)

О.Д. Остроумова и соавторы в открытом неконтролируемом исследовании длительностью 12 недель изучили влияние фиксированной комбинации бисопролола (2,5/5 мг) и гидрохлортиазида (6,25 мг) на уровень АД и кровяток в средней мозговой артерии у 18 пациентов с эссенциальной АГ 1-й степени. Показано, что фиксированная комбинация бисопролола и гидрохлортиазида имеет высокую антигипертензивную эффективность и обладает вазопротективными свойствами.

Влияние Актовегина на функции микрососудистого эндотелия кожи (с. 53)

А.А. Федрович и соавторы оценили влияние депротенинизированного гемодеривата (препарат Актовегин) на вазомоторную и метаболическую функции микрососудистого эндотелия кожи 24 здоровых добровольцев в процессе острого фармакологического теста. Авторы применяли метод лазерной доплеровской флоуметрии. Показано, что Актовегин помимо улучшения утилизации тканями кислорода и глюкозы приводит к увеличению продукции оксида азота со снижением тонуса гладкомышечных клеток микрососудов.

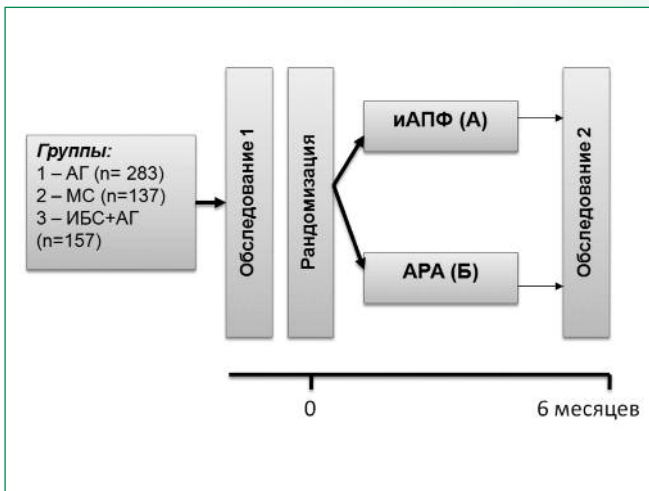


Рисунок 1. Дизайн исследования

Антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ: оптимизация выбора (с. 61)

Е.М. Хурс и А.В. Поддубная сравнили кардиопротективные эффекты ингибитора АПФ рамиприла и антагониста рецепторов к ангиотензину II валсартана на этапах сердечно-сосудистого континуума (в группах больных АГ, метаболическим синдромом и с сочетанием АГ и ИБС). Авторы показали, что на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума валсартан имеет больший кардиопротективный эффект, а на более поздних этапах большей стала компенсирующая роль ингибитора АПФ. Авторами сделан вывод о целесообразности раннего назначения антагониста рецепторов к ангиотензину II.

Эволюционные стадии низкорениновой АГ (с. 68)

Ш.В. Ахадов и соавторы попытались выявить сходства и различия между эволюционными стадиями низкорениновой АГ у 190 больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Авторы выделили 3 стадии эволюции низкорениновой АГ. По мнению авторов, их сходство проявляется в едином патогенетическом механизме развития, а различия в степени выраженности морфофункциональных изменений в юктагломерулярном аппарате почек и корковом слое надпочечников, проявляющихся в различном ответе на применение эналаприла в дозе 20 мг/сут.

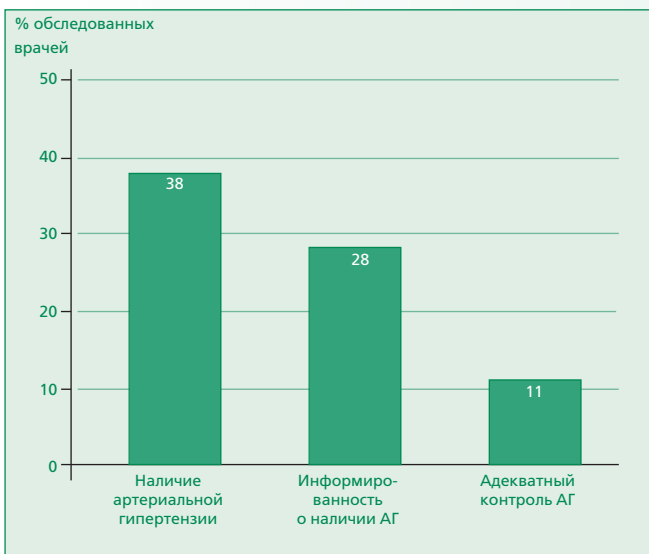


Рисунок 1. Распространенность артериальной гипертензии, информированность, контроль обследованных врачей г. Нижний Новгород (n=71)

Здоровье и образование врача (с. 73)

В работе С.Ю. Марцевича и соавторов изучили распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей терапевтического профиля учреждений Нижнего Новгорода, проанализировали информированность врачей о собственном сердечно-сосудистом риске и одновременно оценили их знания современных клинических рекомендаций. Авторы обращают внимание на высокую распространенность у врачей АГ (38%), гиперхолестеринемии (44%) и избыточной массы тела (42%), несмотря на удовлетворительное знание современных клинических рекомендаций и основных подходов к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Точка зрения

Амлодипин: фокус на антиатеросклеротические свойства (с. 77)

В обзоре Ю.М. Лопатина обсуждаются антиатеросклеротические свойства дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина у больных ИБС. Анализируются результаты рандомизированных клинических исследований PREVENT (2000), CAPARES (2000), CAMELOT (2004) и ENCORE II (2009).

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий (с. 84)

М.Ю. Гиляров и В.А. Сулимов рассматривают проблему выбора антитромботической терапии при фибрилляции предсердий. Помимо давно зарекомендовавших себя антитромботических препаратов, отдельное внимание авторы уделяют современным альтернативным препаратам для профилактики тромботических осложнений.

Актуальные вопросы клинической фармакологии

Новые преимущества комбинации ингибитора АПФ и антагониста кальция (с. 89)

С.А. Бойцов и Р.М. Линчак обсуждают преимущества комбинированной терапии при лечении пациентов с АГ. Особое внимание уделяется применению комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция, которая сегодня демонстрирует новые преимущества перед совместным применением других гипотензивных препаратов и обладает лучшими возможностями по влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Применение лизиноприла при АГ (с. 95)

В обзоре Н.А. Джаиани рассматриваются преимущества применения ингибитора АПФ лизиноприла в практической медицине как антигипертензивного препарата. Отдельное внимание уделяется органопротективным эффектам лизиноприла и его применению в отдельных клинических ситуациях (сочетание АГ с хронической обструктивной болезнью легких, пожилые пациенты, сопутствующие заболевания печени). Рассматриваются фармакоэкономические аспекты применения лизиноприла при АГ.

Бисопролол с позиций доказательной медицины (с. 103)

Ю.В. Лукина и С.Ю. Марцевич рассматривают данные доказательной медицины по селективному бета-адреноблокатору бисопрололу, обосновывающие применение этого препарата у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма.

Рекомендации по лечению

Рекомендации по диагностике и лечению обмороков (2009 г.) (с. 108)

Перевод Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению обмороков (2009 г.).

Форумы

Итоги Российского конгресса кардиологов (с. 117)

Представлены итоги Российского национального конгресса кардиологов, проходившего в Москве с 6 по 8 октября 2009 г.

Рекомендации по подготовке публикаций

Единые требования к рукописям (с. 122)

Перевод Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (первая часть), с комментариями редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

EFFICACY OF PHYSICAL TRAINING AND ANALYSIS OF LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER ACUTE CORONARY INCIDENTS

D.M. Aronov, V.B. Krasnitskij*, M.G. Bubnova

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

Efficacy of physical training and analysis of lipid-lowering therapy in patients with ischemic heart disease after acute coronary incidents

D.M. Aronov, V.B. Krasnitskij*, M.G. Bubnova

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

Aim. To study efficacy of moderate-intensity physical training (PT) and evaluate lipid-lowering therapy in patients with ischemic heart disease (IHD) after acute coronary events in real practice.

Material and methods. A total of 392 patients survived during last 3-8 weeks myocardial infarction, unstable angina or myocardial revascularization were included into the study. Inclusion of patients with stable angina pectoris after hospital treatment was also possible. Patients were randomized to the main (n=197) and control (n=195) groups. Patients of the main group received moderate-intensity PT. All patients received beta-blocker, nitrate, ACE inhibitors and acetylsalicylic acid. Frequency of lipid-lowering therapy prescription and its efficacy were assessed in both groups. Duration of the study was 1 year. The efficacy of interventions was evaluated by the dynamics of plasma lipid levels, results of bicycle ergometry and clinical end points.

Results. We observed increase in exercise test duration by 32% ($p<0.001$), efficiency of heart work by 12% ($p<0.05$), decrease in frequency of angina attacks by 51% ($p<0.001$) in the main group. Decrease in total cholesterol (TC) by -3.6% ($p<0.05$) and increase in high density lipoproteins (HDL) cholesterol by 12.3% ($p<0.01$) were also observed. Differences in the dynamics of physical tolerance, levels of TC, HDL cholesterol and the TC/HDL cholesterol ratio were significant at intergroup comparison. Lipid-lowering drugs implementation was inadequate in both groups. Target plasma levels of low density lipoproteins (LDL) cholesterol were reached in no one group. We registered less cardiovascular events in the main group in comparison with control one (14% vs 28%, respectively) as well as hospitalizations due to IHD (11% vs 18%, respectively) and number of days of disability (2.2 vs. 4.2 days per patient annually, respectively). Differences in mentioned clinical end point rates were significant between groups ($p<0.05$).

Conclusion. Results of the study shown PT efficacy in patients with IHD after cardiovascular events. Lipid-lowering therapy is conducted inefficiently in patients with IHD in real practice. It is advisable to introduce PT program in real practice as well as adequate pharmacotherapy.

Key words: ischemic heart disease, dyslipidemia, physical training.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):9-19

Эффективность физических тренировок и анализ гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов

Д.М. Аронов, В.Б. Красницкий*, М.Г. Бубнова

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

Цель. Изучить эффективность физических тренировок (ФТ) средней интенсивности и оценить применение гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после острых коронарных событий в условиях реальной практики.

Материал и методы. Включено 392 больных, перенесших инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или реваскуляризацию миокарда в течение последних 3-8 недель. Пациенты рандомизированы в основную (n=197) и контрольную (n=195) группы. В основной группе проводились ФТ в режиме нагрузок средней интенсивности. Все пациенты получали бета-блокатор, нитропрепарат, ингибитор АПФ и ацетилсалициловую кислоту. Оценивали частоту и эффективность гиполипидемической терапии в обеих группах. Продолжительность наблюдения составила 1 год. Эффективность мероприятий оценивали по динамике уровней липидов крови, результатов велоэргометрии, конечным клиническим точкам.

Результаты. В основной группе отмечено увеличение продолжительности физической нагрузки на 32% ($p<0.001$) и экономичности работы сердца при нагрузке на 12% ($p<0.05$), уменьшение частоты приступов стенокардии на 51% ($p<0.001$). Также отмечено снижение уровня общего холестерина (ОХС) на -3,6%, $p<0.05$ и увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 12,3%, $p<0.01$. Различия по динамике толерантности к физической нагрузке, уровням ОХС, ХС ЛПВП и отношения ОХС/ХС ЛПВП при межгрупповом сравнении были значимыми. Применение гиполипидемических препаратов в обеих группах было недостаточным. Ни в одной из групп не было достигнуто целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). В основной группе реже наблюдались сердечно-сосудистые события (14% против 28%), госпитализации в связи с ИБС (11% против 18%), и меньшим было число дней нетрудоспособности (2,2 против 4,2 дней на одного больного в год). По названным клиническим точкам различия между группами были значимыми ($p<0.05$).

Заключение. Показана эффективность ФТ больных ИБС после сердечно-сосудистых событий. Гиполипидемическая терапия у больных ИБС в практическом здравоохранении проводится неэффективно. Целесообразно внедрение программы ФТ в широкую практику наряду с адекватной фармакотерапией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, физические тренировки.

РФК 2010;6(1):9-19

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kras-vb@yandex.ru

Ischemic heart disease (IHD) occupies a significant place among cardiovascular diseases and is one of the major causes of death in the developed countries. This problem is especially important in the Russian Federation, where mor-

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает значительное место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и является одной из основных причин смерти населения экономически развитых стран. Особенно остро эта проблема стоит в Российской Федерации, где заболеваемость и смертность от ИБС среди трудоспособного населения в несколько раз выше, чем в других европейских странах [1]. Известно, что снижение смертности в этих странах произошло в основном в результате систематических мероприятий по вторичной профилактике и реабилитации больных ИБС. Применение гиполипидемической терапии (ГЛТ), в частности стати-

Сведения об авторах:

Аронов Давид Меерович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории сочетанной патологии отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Красницкий Владимир Борисович, к.м.н. ст.н.с. той же лаборатории

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., вед.н.с. той же лаборатории

bidity and mortality from IHD in working-age population is several times higher than in other European countries [1]. Reduction of mortality in those countries was achieved largely due to systematic measures of secondary prevention and rehabilitation of patients with IHD. Prescription of lipid-lowering therapy (LLT) and, in particular statins, results in efficient reduction of atherogenic lipid fractions, slow-up and regression of atherosclerosis [2], stability of atherosclerotic plaques and consequent decrease in mortality because of cardiovascular causes and incidence of nonfatal myocardial infarction (MI) [3]. Regular LLT with continued achievement of target levels of atherogenic lipid fractions in patients with indications for coronary arteries intervention has comparable efficiency with that of myocardial revascularization. For example, the 5-year study COURAGE showed that aggressive treatment with statins reduced total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein (LDL) below target level in patients with IHD. As a result rates of mortality, MI and hospitalizations did not differ between groups of drug therapy and percutaneous coronary intervention [4].

Many studies have proven that physical training (PT) is an effective and important rehabilitation method in patients after MI [5]. It contributes to increase in physical work capacity, normalization of blood pressure, plasma lipid profile, endothelial function, improvement of the clinical course of disease [6, 7]. It even delays development of atherosclerosis [8]. Data of R.S. Taylor et al. meta-analysis [9] evidence that such programs lead to reduction in mortality because of all causes by 20% and because of cardiovascular ones by 26%.

Physical rehabilitation and PT as secondary prevention method is currently almost not practiced in Russia [10] in patients with IHD in post hospital period after cardiovascular event (CVE). LLT in IHD patients is also not so common and efficient, as international and national guidelines [11, 12] demand. So, our aim was to study efficacy of moderate-intensity PT and to evaluate LLT in patients with IHD after acute coronary incidents in practical healthcare in Russia in open randomized controlled study.

Material and methods

The study included 392 patients after MI, unstable angina or reconstructive coronary arteries intervention. In some cases (at discretion of the researchers) patients with stable angina after hospital treatment with unconfirmed diagnosis of MI or unstable angina were included into study. The latter was also regarded as a CVE. The study included patients from cardiology dispensaries, city hospitals and outpatient clinics of different regions of Russia. Period of inclusion was 3-8 weeks after beginning of MI or acute period of unstable angina, or after coronary arteries intervention. All patients signed an informed consent to participate in the study; the study protocol was approved

нов, у больных ИБС приводит к ряду положительных эффектов. Среди последних — снижение атерогенных фракций липидов, замедление и регресс атеросклероза [2], стабильность атеросклеротических бляшек — в итоге уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) [3]. Агрессивная ГЛТ (если как минимум достигаются целевые уровни атерогенных фракций липидов) на протяжении длительного времени у пациентов, которым показано вмешательство на коронарных артериях, сравнима по эффективности с реваскуляризацией миокарда. Так, в исследовании COURAGE [4] при лечении статинами больных ИБС достигалось снижение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ниже целевого уровня. Это привело к тому, что в группах медикаментозной терапии и чрескожного коронарного вмешательства показатели смертности, ИМ и госпитализаций не отличались друг от друга [4].

Результаты многочисленных исследований показали, что физические тренировки (ФТ) являются эффективным и основным методом реабилитации пациентов, перенесших ИМ [5]. Они способствуют увеличению физической работоспособности, нормализации АД, липидного спектра крови, функции эндотелия, улучшению клинического течения заболевания [6, 7] и даже замедлению развития атеросклероза [8]. По данным мета-анализа, проведенного R.S. Taylor и соавт. [9], применение подобных программ приводит к снижению смертности от всех причин на 20% и от сердечно-сосудистых — на 26%. Таким образом, следует признать, что ФТ и ГЛТ являются основными методами воздействия при вторичной профилактике ИБС.

Однако ФТ у больных ИБС, в том числе с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, в настоящее время практически не применяются на амбулаторно-поликлиническом этапе в России [10]. Применение ГЛТ у таких пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями [11, 12] также представляется проблематичным. В связи с этим была поставлена цель — изучить эффективность ФТ средней интенсивности и оценить применение ГЛТ в условиях практического здравоохранения России у больных ИБС после острых коронарных инцидентов в открытом рандомизированном контролируемом исследовании.

Материал и методы

В исследование были включены 392 пациента, перенесших ИМ, нестабильную стенокардию или реконструктивную операцию на коронарных артериях. В отдельных случаях (на усмотрение исследователей) допускалось включение пациентов со стабильной стенокардией после стационарного лечения, если диагноз ИМ или нестабильной стенокардии не был подтвержден. По-

by the Local Ethics Committee.

This study was a part of Russian cooperative research "Physical training at the post hospital stage of rehabilitation after acute coronary incidents", the results of which were partially published earlier [13, 14].

Patients received standard medical therapy which included beta-blocker, acetylsalicylic acid or other antithrombotic drug, as well as nitrate, and ACE inhibitor. Some patients took lipid-lowering drugs.

Patients were randomized into 2 groups in order of admittance (next but one): the main group (n=197) and the control group (n=195). Groups were comparable in key clinical and anamnesis data, and in drug therapy. Patients of the main group received moderate-intensity PT (50-60% of the performed capacity by bicycle ergometry (BE) test) 3 times per week with duration of exercises from 45 minutes to 1 hour during 1 year.

In addition, the main and the control groups were split into subgroups depending on the initial level of TC and lipid-lowering therapy. Subgroups depending on the initial level of TC were as follows: 1) $TC < 5$ mmol/l, 2) $5 \leq TC < 5.9$ mmol/l, 3) $TC \geq 6$ mmol/l. Subgroups depending on received LLT were: 1) treated with LLT, regardless of baseline level of TC and 2) treated with LLT with baseline level of $TC \geq 6$ mmol/l.

Efficiency of measures was evaluated by lipid profile study results, BE-test and dynamics of clinical manifestations within 1 year. Efficacy was studied in the defined groups and subgroups (split according to the initial level of TC and LLT). The aim of this analysis was to study frequency of the LLT prescription and its efficacy in different patients with IHD, given different severity of hypercholesterolemia. Since the study was carried out in 20 cities of Russia in patients with IHD after hospital treatment because of IHD, this panel can be considered representative, and allows extrapolating results of the analysis on the whole given patient population.

Instrumentation and laboratory tests

Functional reserve was studied using the standard VEM-test [13]. The test was stopped at the appearance of clinical or ECG criterion (ST segment depression ≥ 1 mm), or when a submaximal heart rate (HR) by Andersen was achieved [14]. ECG (12 leads), blood pressure (Korotkov's method) and HR were recorded at the 3rd minute of each step of exercise test, at the peak of exercise test and at the rest phase at the 1st, 3rd and 5th minutes. Indices of exercise test duration and the ratio of performed work (kgm $\times$ min) to HR during the period of work (A): A/HR_{work} . $HR_{work} = [HR_{max} - HR_{rest}] \times t / 2$ were analyzed. These indices show efficacy of internal heart work during physical exercise or change in value of performed work in terms of single cardiac contractions during the exercise test. Shift of the ST segment relative to isoline was measured at distance of 80 ms from the point J.

следнее также рассценивалось как кардиоваскулярное событие (КВС). В исследование включались пациенты, получавшие лечение в кардиологических диспансерах, городских больницах и поликлиниках различных регионов России. Срок включения в исследование — 3-8 недель от начала ИМ, острого периода нестабильной стенокардии или вмешательства на коронарных артериях. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом.

Настоящее исследование проведено в рамках Российского кооперативного исследования «Физические тренировки на постстационарном этапе реабилитации после острых коронарных инцидентов», результаты которого частично опубликованы ранее [13, 14].

Пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, включавшую бета-блокатор, ацетилсалициловую кислоту или другой антитромботический препарат, а также нитрат, ингибитор АПФ. Кроме того, часть пациентов принимала липидснижающие препараты.

Пациенты по порядку поступления (через одного) были рандомизированы в 2 группы: основную (197 человек) и контрольную (195 человек). Группы были сравнимы по основным клинико-анамнестическим данным, а также по проводимой медикаментозной терапии. В основной группе проводились ФТ в режиме нагрузок средней интенсивности (50-60% от выполненной мощности при велоэргометрической пробе) 3 раза в неделю с продолжительностью занятия от 45 мин до 1 часа в течение 1 года.

Кроме того, основная и контрольная группы были разделены на подгруппы в зависимости от исходного уровня общего холестерина (ОХС) и приема гиполипидемических препаратов. По исходному уровню ОХС выделены подгруппы: 1) $ОХС < 5$ ммоль/л, 2) $5 \leq ОХС < 5,9$ ммоль/л, 3) $ОХС \geq 6$ ммоль/л. По проводимой ГЛТ выделяли подгруппы: 1) получавшие ГЛТ независимо от исходного уровня ОХС и 2) получавшие ГЛТ с исходным уровнем $ОХС \geq 6$ ммоль/л.

Эффективность мероприятий оценивали по результатам изучения липидного профиля, велоэргометрии (ВЭМ) и динамике клинических проявлений в течение 1 года. Эффективность изучалась в указанных группах и подгруппах (выделенных в зависимости от исходного уровня ОХС и приема гиполипидемических препаратов). Целью этого анализа было изучение частоты назначения ГЛТ и ее эффективности у разных контингентов больных ИБС, также в зависимости от выраженности гиперхолестеринемии. Поскольку исследование проводилось в 20 городах России и по критериям отбора в него включались больные ИБС после стационарного лечения в связи с ИБС, настоящая выборка представляет нам репрезентативной и позволяет экстраполировать ре-

Blood sampling for the plasma lipids determination was made from ulnar vein in the morning on an empty stomach after 12-14-hour period of fasting. LDL cholesterol level was calculated with the Friedwald's formula: $LDL\ cholesterol = plasma\ cholesterol - (TG/5 + HDL\ cholesterol)$ [15].

Statistical analysis

Analysis of the results was carried out using the software package SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute, USA), Range of variation (minimum and maximum) and mean group value, standard deviation (SD) and standard error of mean were determined for each quantitative index. Data are presented as $M \pm SD$. For those indices, measured at nominal or rank scale respective frequencies of different gradations were estimated in percentages. Correlations between quantitative indices were estimated by Pearson correlation coefficient value, significance of the correlation indices was assessed by respective formulas for the Student's t-test for independent samples, and rank indicators were assessed by χ -square and Fisher's exact test. Critical level of significance was accepted at 0.05.

Results and discussion

Initially the groups did not differ in major clinical, anamnesis and functional indicators. Neither did they in serum lipid levels and received pharmacotherapy, including LLT (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of groups

Variable	The control group, n=195	The main group, n=197
Men, %	91.7	95.5
Age, years ($M \pm SD$)	51.9 $\pm$ 7	51.9 $\pm$ 7.2
After MI, %	77.3	78.4
After unstable angina, %	10.9	5.0
After coronary intervention, %	4.7	8.3
Stable angina, %	77.7	62.7
Heart failure I-II stage, %	44.1	44.0
Arterial hypertension, %	56.6	54.6
Diabetes mellitus, %	2.8	6.5
Treatment with nitrates, %	57.6	74.5
Treatment with beta-blockers, %	88.7	92.2
Treatment with lipid-lowering drugs, %	33.8	36.2
Groups did not differ from each other on all these indices ($p > 0.05$)		

BE-test results showed that exercise load duration and A/HRwork ratio increased significantly after 1 year in the main group, whereas no change in the control group was recorded (Table 2). Significant differences were obtained by intergroup comparison of these indices dynamics. Physical work capacity increase was quite expected in the main group. Unlike patients who did not participate in PT, those from the main group demonstrated growth of exercise

зультаты проведенного анализа на данную популяцию больных в целом.

Инструментальные и лабораторные методы исследования

Функциональный резерв изучали с помощью стандартной ВЭМ-пробы [13]. Пробу прекращали при появлении клинических или ЭКГ-критериев (депрессия $ST \geq 1$ мм) либо при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по Andersen [14]. ЭКГ (в 12 отведениях), АД (по методу Короткова) и ЧСС регистрировались на 3-й мин каждой ступени нагрузки, на пике нагрузки и в фазу восстановления на 1-й, 3-й и 5-й мин. Анализировались показатели времени нагрузки и отношения объема совершенной работы (кгмхмин) к ЧСС за период работы (А): $A/ЧСС_{раб} = ЧСС_{раб} = [ЧСС_{макс} - ЧСС_{покоя}] \times t / 2$. Данные показатели отражают экономичность внутренней работы сердца при физической нагрузке или изменение значения произведенной работы в пересчете на одно сердечное сокращение во время нагрузки. Величина смещения сегмента ST относительно изолинии измерялась на расстоянии 80 мсек от точки J.

Забор крови для определения липидов крови производился из локтевой вены утром натощак после 12-14-часового периода голодания. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ХС\ плазмы - (TG/5 + ХС\ ЛПВП)$ [15].

Статистический анализ

Анализ результатов проведен с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute, USA). Для каждого количественного показателя определяли интервал вариации (минимум и максимум) и среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение, а также стандартную ошибку среднего. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Для всех показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, оценивали соответствующие частоты выявления различных градаций в процентах. Связи между количественными показателями оценивали по величине коэффициентов корреляции Пирсона, значимость корреляционных показателей по соответствующим формулам для t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей — по χ -квадрат критерию Фишера. Критический уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Исходно группы не отличались друг от друга по основным клинко-анамнестическим и функциональным показателям, а также по уровням липидов сыворотки крови и проводимой фармакотерапии, включая ГЛТ (табл. 1).

По результатам ВЭМ-пробы через 1 год в основной

Таблица 1. Исходная характеристика групп

Показатель	Контрольная группа, n=195	Основная группа, n=197
Мужчины, %	91,7	95,5
Возраст, лет (M±SD)	51,9±7	51,9±7,2
Перенесших ИМ, %	77,3	78,4
Перенесших нестабильную стенокардию, %	10,9	5,0
Перенесших коронарное вмешательство, %	4,7	8,3
Стабильная стенокардия, %	77,7	62,7
Сердечная недостаточность I-II стадии, %	44,1	44,0
Артериальная гипертония, %	56,6	54,6
Сахарный диабет, %	2,8	6,5
Лечение нитратами, %	57,6	74,5
Лечение бета-блокаторами, %	88,7	92,2
Лечение гиполипидемическими средствами, %	33,8	36,2
По всем указанным показателям группы не отличались друг от друга (p>0,05)		

Table 2. Dynamics of clinical and instrumental (BE-test) indices in patients of studying groups (M±SD).

Variable	The main group, n = 195		The control group, n = 197	
	Initially	After 1 year	Initially	After 1 year
Exercise test duration, min	10.1±3.3	12.8±4.1 ^c	10.5±3.3	10.8±3.8 ^f
A/HR _{work}	2.35±1.2	2.39±0.95 ^c	2.44±1.51	2.40±1.20 ^d
The number of angina attacks per week (n)	2.5±3.5	1.3±2.4 ^c	3.5±5.7	3.6±6.7 ^f
A/HR _{work} - the ratio of performed work capacity (kgm×min) to the number of heart contractions; c – p<0.001 compared with baseline values; d – p<0.05; f – p<0.001 for intergroup comparison				

Таблица 2. Динамика клинических и инструментальных (ВЭМ) показателей у пациентов изучаемых групп (M±SD)

Показатель	Основная группа, n=195		Контрольная группа, n=197	
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
Время нагрузки, мин	10,1±3,3	12,8±4,1 ^c	10,5±3,3	10,8±3,8 ^f
A/ЧСС _{раб}	2,35±1,2	2,39±0,95 ^c	2,44±1,51	2,40±1,2 ^d
Число приступов стенокардии в неделю, n	2,5±3,5	1,3±2,4 ^c	3,5±5,7	3,6±6,7 ^f
A/ЧСС _{раб} – отношение объема выполненной работы (кгм×мин) к числу сердечных сокращений; c – p<0,001 по сравнению с исходными значениями; d – p<0,05; f – p<0,001 при межгрупповом сравнении				

load duration accompanied by increase in efficacy of the cardiovascular system work. This was confirmed by increased physical work per one cardiac contraction. In clinical aspect, this may mean ischemia threshold shift during physical work

группе значимо увеличилась продолжительность физической нагрузки и величина отношения A/ЧСС_{раб}, тогда как в контрольной группе они не изменились (табл. 2). При межгрупповом сравнении по динамике этих показателей были выявлены значимые различия. Увеличение физической работоспособности в группе вмешательства явилось вполне ожидаемым результатом. В отличие от пациентов, не участвующих в тренировках, в основной группе прирост времени физической нагрузки сопровождался увеличением экономичности работы сердечно-сосудистой системы. Это подтверждалось тем, что в пересчете на одно сердечное сокращение совершалось больше физической работы. В клиническом плане это может означать сдвиг порога ишемии при физической работе и, как следствие, уменьшение числа приступов стенокардии при средних нагрузках в повседневной деятельности, что имело место в нашем исследовании. Частота применения нитратов в основной группе снизилась с 74% до 55% (p<0,05), а частота применения бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и ацетилсалициловой кислоты значимо не изменилась. В контрольной группе частота применения названных препаратов на протяжении всего исследования достоверно не изменилась. На основании этих результатов следует признать, что методика неинтенсивных регулярных ФТ обеспечивает достижение тренирующего и терапевтического эффектов у больных ИБС после КВС, а также при стабильной стенокардии.

В группе ФТ через один год наблюдения отмечалось значимое снижение ОХС и увеличение ХС ЛПВП, а также уменьшилось отношение ОХС/ ХС ЛПВП. В контрольной группе содержание липидов в крови не изменилось. Однако существенно увеличились индексы атерогенности: ОХС/ ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП, и разница по этим показателям при межгрупповом сравнении была значимой в пользу пациентов основной группы. Таким образом, эффективность применяемой методики ФТ подтверждается динамикой уровня липидов крови.

Нами было проанализировано применение ГЛТ в обеих группах на протяжении всего исследования. Исходно частота применения ГЛТ у пациентов основной и контрольной групп была одинаковой и составила, соответственно, 36% и 34%. Однако к концу 1 года она увеличилась в обеих группах – на 8,2% и 6,5% (все p<0,05, соответственно).

Поскольку данное исследование проводилось в реальных условиях Российского здравоохранения, полученные результаты можно лишь приблизительно сопоставить с данными других исследований. Так, в похожем по дизайну Московском областном кооперативном исследовании [15] через 1 год тренировок отмечалось значимое снижение ОХС на 5,9%, ХС ЛПНП – на 7,8% и отношений ОХС/ХС ЛПВП – на 11,2%, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 12,2%. В группе, в которой дополнительно к

Table 3. Dynamics of lipid levels in patients in the main and the control group who did not receive LLT

Variable	The main group, n=195			The control group, n=128		
	Initially	After 6 months	After 12 months	Initially	After 6 months	After 12 months
TC, mmol/l	5.5±1.3	5.1±1.1 ^b	5.2±1.0 ^d	5.6±1.2	5.7±1.1	5.7±1.2
LDL, mmol/l	3.6±1.3	3.3±1.0	3.4±1.0	3.8±1.1	3.8±1.0	3.7±1.1
HDL, mmol/l	1.06±0.34	1.12±0.28 ^{cd}	1.15±0.33 ^{cd}	1.1±0.32	1.09±0.3	1.08±0.33
TG, mmol/l	1.7±0.8	1.6±0.9	1.6±1.0	1.7±0.8	1.7±0.9	1.9±0.9
TC/HDL	5.5±1.8	4.8±1.5 ^{cd}	4.9±1.7 ^{af}	5.5±2.1	5.5±1.7	5.8±2.8 ^b
LDL/HDL	3.7±1.6	3.1±1.3 ^{be}	3.2±1.5 ^e	3.7±1.8	3.7±1.4	3.9±2.4 ^b

a - p<0.05; b - p<0.01; c - p<0.001 compared with baseline values; d - p<0.05; e - p<0.01; f - p<0.001 for intergroup comparison

Таблица 3. Динамика уровней липидов у пациентов основной и контрольной групп, не получавших ГЛТ

Показатель	Основная группа (n=123)			Контрольная группа (n=128)		
	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
ОХС, ммоль/л	5,5±1,3	5,1±1,1 ^b	5,2±1,0 ^d	5,6±1,2	5,7±1,1	5,7±1,2
ЛНП, ммоль/л	3,6±1,3	3,3±1,0	3,4±1,0	3,8±1,1	3,8±1,0	3,7±1,1
ЛВП, ммоль/л	1,06±0,34	1,12±0,28 ^{cd}	1,15±0,33 ^{cd}	1,1±0,32	1,09±0,3	1,08±0,33
ТГ, ммоль/л	1,7±0,8	1,6±0,9	1,6±1,0	1,7±0,8	1,7±0,9	1,9±0,9
ОХС/ЛВП	5,5±1,8	4,8±1,5 ^{cd}	4,9±1,7 ^{af}	5,5±2,1	5,5±1,7	5,8±2,8 ^b
ЛНП/ЛВП	3,7±1,6	3,1±1,3 ^{be}	3,2±1,5 ^e	3,7±1,8	3,7±1,4	3,9±2,4 ^b

a – p<0,05; b – p<0,01; c – p<0,001 по сравнению с исходными показателями; d – p<0,05; e – p<0,01; f – p<0,001 при межгрупповом сравнении

and consequent, reduction in angina attacks at moderate-intensity physical loads in everyday activities, which our study demonstrated. Nitrates use was decreased from 74% to 55% (p<0.05) in the main group, and beta-blockers, ACE inhibitors and acetylsalicylic acid treatment was not changed significantly. The above-mentioned drugs use was not significantly changed over a period of the study in the control group. Based on these results, it should be recognized that the method of non-intensive regular PT provides achievement of training and therapeutic effects in patients with IHD after CVE, as well as in those with stable angina pectoris.

After one year of observations significant reduction in TC and increase in HDL cholesterol were revealed in the PT group, TC/HDL cholesterol ratio decreased. In the control group plasma lipids level did not change. However, atherogenic indices - TC/HDL cholesterol and LDL cholesterol/HDL cholesterol - increased significantly, and intergroup comparison showed significant difference in these indices in favor of the main group. Thus, the efficacy of the PT method is confirmed by the dynamics of plasma lipid levels.

We analyzed LLT in both groups over the period of study. Initially, the LLT frequency in the main and the control groups was similar and made up 36% and 34% respectively. But by the end of the first year it increased in both groups by 8.2% and 6.5% (all p<0.05) respectively.

Since this study was carried out in real clinical practice, the obtained results can be only roughly compared with data of other studies. Thus, similarly designed Moscow regional cooperative study [15], showed significant reduction in TC

ФТ назначали никотиновую кислоту в дозе 1,5 г/сут., ОХС снизился на 9,7%, ХС ЛПНП – на 11,7%, ХС ЛПВП увеличился на 11,8% и более существенно снизились индексы атерогенности: ОХС/ХС ЛПВП – на 16,6% и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 17,3%. Почти по всем приведенным показателям разница оказалась значимой при сравнении с контрольной группой. В исследовании BJ Fletcher и соавт. [16] через полгода домашних ФТ (5 раз в неделю) в сочетании с диетой значимые различия по ОХС и ХС ЛПНП при сравнении с контрольной группой не отмечены. В Российском кооперативном исследовании «Физические тренировки на постстационарном этапе реабилитации после острых коронарных инцидентов» [13], в рамках которого выполнено настоящее исследование, проводились контролируемые ФТ, и через полгода в основной группе наблюдалось снижение ОХС на 6,4% (p<0,01) и увеличение ХС ЛПВП на 8,7 (p<0,01), в том числе и при сравнении с контрольной группой (p<0,05). По-видимому, контролируемые ФТ имеют преимущество перед домашними, если не анализируется цена их проведения. Однако адекватная [11] или агрессивная ГЛТ [4], вероятно, может изменить это положение в пользу домашних ФТ.

В рамках настоящего исследования гиполипидемические препараты принимали лишь около трети пациентов. В подгруппах пациентов, не получавших такое лечение, динамика липидов имела свои особенности (табл. 3). В основной подгруппе наиболее значимые изменения произошли через полгода ФТ: значительно уменьшились значения ОХС, индексов атерогенности и уве-

by 5.9%, in LDL cholesterol by 7.8%, in TC/HDL cholesterol ratio by 11.2% and in LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio by 12.2% after 1 year of training. In group, which received nicotinic acid 1.5g per day in addition to PT, TC decreased by 9.7%, LDL cholesterol decreased by 11.7%, HDL cholesterol increased by 11.8%, and atherogenic indices decreased more significantly: TC/HDL cholesterol - by 16.6% and LDL cholesterol/HDL cholesterol - by 17.3%. The difference was significant for almost all indices when compared with the control group. The study of BJ Fletcher et al. [16] did not reveal significant differences in TC and LDL cholesterol after 6 months of home PT (5 times per week) in combination with a diet compared to the control group. In Russian cooperative study "Physical training at post hospital stage of rehabilitation after acute coronary incidents" [13], which included the current study, PT was held under control, and after 6 months TC decreased by 6.4% ($p<0.01$) and HDL cholesterol increased by 8.7 ($p<0.01$) in the main group, also compared to the control group ($p<0.05$). It seems that controlled PT has advantage over home PT, not considering their cost. However, adequate [11] or aggressive LLT [4] can probably change this situation in favor of the home PT.

Only about one third of patients, who participated in the study, took lipid-lowering drugs. In those subgroups that did not receive such treatment, lipid dynamics had its own peculiarities (Table 3). In the main subgroup the most significant changes occurred after 6 months of PT: TC level and atherogenic indices decreased and concentration of HDL increased significantly. In the control subgroup lipid levels did not change significantly. Significant differences in HDL and atherogenic indices dynamics were observed at intergroup comparison in favor of the main group. Tendency was the same after one year, however, HDL level increased more significantly in the main group. TC dynamics was also more prominent in the main group ($p<0.05$). LDL level almost did not change in both groups throughout the study. These data confirm the known conclusion that PT, as a sole measure, can not be recommended for efficient correction of dyslipidemia [17].

On the other hand, benefits of PT and physical activity in general should not be underestimated. Table 3 shows changes in plasma lipid levels in patients of the main and the control groups who did not receive LLT. In the control group, changes of lipid fractions were not significant throughout the study, but atherogenic indices increased ($p<0.05$). In the main group the TC level decreased significantly after 6 months, but this dynamics was not kept after the following 6 months. HDL level dynamics was more prominent and stable, and increased significantly by 13.7% by the end of observation. Atherogenic indices also decreased in the main group ($p<0.05$). Differences in HDL levels and atherogenic indices in favor

личилась концентрация ЛПВП. В контрольной подгруппе уровни липидов значимо не изменились. При межгрупповом сравнении наблюдались значимые различия в динамике ЛПВП и индексов атерогенности в пользу основной группы. Через один год тенденция сохранилась, однако в основной группе еще более значимо увеличился уровень ЛПВП. Динамика ОХС также была более выраженной в основной группе ($p<0.05$). При этом уровни ЛПНП в обеих группах практически не изменились на всем протяжении исследования. Эти данные подтверждают известный вывод, что ФТ в качестве единственной меры воздействия не могут быть рекомендованы как эффективное средство для коррекции дислипидемии [17].

С другой стороны, нельзя недооценивать в этом отношении полезность ФТ и физической активности в целом. В табл. 3 представлены изменения уровней липидов крови у пациентов основной и контрольной групп, не получавших ГЛТ. В контрольной группе изменения фракций липидов на протяжении всего исследования были незначимыми, но при этом увеличились индексы атерогенности ($p<0.05$). В основной группе через 6 месяцев значимо уменьшился уровень ОХС, хотя еще через полгода эта динамика не сохранилась. Более выраженной и стабильной была динамика уровня ЛПВП, который к концу наблюдения значимо увеличился на 13,7%. В основной группе уменьшились также индексы атерогенности ($p<0.05$). При межгрупповом сравнении выявлены различия в уровнях ЛПВП и индексах атерогенности в пользу группы ФТ ($p<0.05$).

Таким образом, нельзя не отметить определенно положительное влияние ФТ на уровень ЛПВП. Сочетанное применение ФТ и статинов, по нашему мнению, может привести к более гармоничному влиянию на липидный спектр крови и более значимому снижению индекса атерогенности.

В табл. 4 и 5 представлены изменения уровней липидов у пациентов основной и контрольной групп, получавших ГЛТ. В основной группе положительная динамика уровня липидов была несколько более выраженной, чем в контрольной, и более выраженной в обеих подгруппах с исходным уровнем ОХС 6 ммоль/л и более. Однако во всех подгруппах, несмотря на проведение ГЛТ, рекомендуемый для таких больных уровень ЛПНП (2,6 ммоль/л и менее) не только не был достигнут, но и оказался существенно выше. Значимое снижение индекса атерогенности наблюдалось только в основной подгруппе с исходно высоким уровнем ОХС. Полученные данные позволяют сделать только один вывод: применявшаяся ГЛТ во всех анализируемых подгруппах была неэффективной. Для сравнения можно привести упоминавшееся выше исследование COURAGE [4], в котором с помощью эффективного медикаментозного лечения были достигнуты замечательные результаты по

Table 4. Dynamics of lipids in the main group of patients treated with LLT, depending on the initial level of TC

Variable	TC<6 mmol/l			TC≥6 mmol/l		
	Initially	After 6 months	After 12 months	Initially	After 6 months	After 12 months
TC, mmol/l	5.7±1.3	5.0±1.1 ^c	5.2±1.1	6.9±0.7	5.8±0.9 ^c	5.7±1.0 ^c
LDL, mmol/l	3.8±1.2	3.3±1.0	3.4±1.1	4.8±0.8	3.9±0.9 ^c	3.9±0.9 ^c
HDL, mmol/l	1.05±0.29	1.1±0.28	1.13±0.21 ^a	1.11±0.3	1.09±0.34	1.13±0.26
TG, mmol/l	1.9±1.0	1.7±0.7	1.6±0.7	2.4±1.2	1.9±0.7	1.7±0.7
TC/HDL	5.8±2.0	4.9±1.5 ^a	4.8±1.3	6.6±1.6	5.7±1.6	5.3±1.4 ^b
LDL/HDL	4.0±1.8	3.2±1.3	3.1±1.1	4.6±1.3	3.9±1.3	3.7±1.0 ^a

a - p<0.05; b - p<0.01; c - p<0.001 compared with baseline values

Таблица 4. Динамика липидов у пациентов основной группы, получавших ГЛТ, в зависимости от исходного уровня ОХС

Показатель	ОХС<6 ммоль/л			ОХС≥6 ммоль/л		
	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
ОХС, ммоль/л	5,7±1,3	5,0±1,1 ^c	5,2±1,1	6,9±0,7	5,8±0,9 ^c	5,7±1,0 ^c
ЛНП, ммоль/л	3,8±1,2	3,3±1,0	3,4±1,1	4,8±0,8	3,9±0,9 ^c	3,9±0,9 ^c
ЛВП, ммоль/л	1,05±0,29	1,1±0,28	1,13±0,21 ^a	1,11±0,3	1,09±0,34	1,13±0,26
ТГ, ммоль/л	1,9±1,0	1,7±0,7	1,6±0,7	2,4±1,2	1,9±0,7	1,7±0,7
ОХС/ЛВП	5,8±2,0	4,9±1,5 ^a	4,8±1,3	6,6±1,6	5,7±1,6	5,3±1,4 ^b
ЛНП/ЛВП	4,0±1,8	3,2±1,3	3,1±1,1	4,6±1,3	3,9±1,3	3,7±1,0 ^a

a – p<0,05; b – p<0,01; c – p<0,001 по сравнению с исходными показателями

Table 5. Dynamics of lipids in patients of the control group treated with LLT, depending on the initial level of TC

Variable	TC<6 mmol/l			TC≥6 mmol/l		
	Initially	After 6 months	After 12 months	Initially	After 6 months	After 12 months
TC, mmol/l	5.9±1.5	5.6±1.1	5.6±1.1	7.0±1.5	6.1±1.0 ^c	5.9±0.7 ^c
LDL, mmol/l	4.0±1.6	3.6±1.1	3.6±1.0	5.0±1.7	4.0±1.0 ^b	3.8±0.7 ^b
HDL, mmol/l	1.11±0.36	1.16±0.31	1.15±0.3	1.14±0.5	1.14±0.34	1.1±0.28
TG, mmol/l	1.7±0.9	1.8±1.1	2.0±1.1 ^a	1.9±1.0	2.0±1.2	2.1±1.2
TC/HDL	5.8±2.9	5.1±1.7	5.3±1.5	7.3±3.7	5.8±1.9	5.6±1.2
LDL/HDL	4.0±2.6	3.3±1.5	3.3±1.5	5.4±3.4	3.9±1.7	3.4±1.4

a - p<0.05; b - p<0.01; c - p<0.001 compared with the baseline values

Таблица 5. Динамика липидов у больных контрольной группы, получавших ГЛТ, в зависимости от исходного уровня ОХС

Показатель	ОХС<6 ммоль/л			ОХС≥6 ммоль/л		
	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
ОХС, ммоль/л	5,9±1,5	5,6±1,1	5,6±1,1	7,0±1,5	6,1±1,0 ^c	5,9±0,7 ^c
ЛНП, ммоль/л	4,0±1,6	3,6±1,1	3,6±1,0	5,0±1,7	4,0±1,0 ^b	3,8±0,7 ^b
ЛВП, ммоль/л	1,11±0,36	1,16±0,31	1,15±0,3	1,14±0,5	1,14±0,34	1,1±0,28
ТГ, ммоль/л	1,7±0,9	1,8±1,1	2,0±1,1 ^a	1,9±1,0	2,0±1,2	2,1±1,2
ОХС/ЛВП	5,8±2,9	5,1±1,7	5,3±1,5	7,3±3,7	5,8±1,9	5,6±1,2
ЛНП/ЛВП	4,0±2,6	3,3±1,5	3,3±1,5	5,4±3,4	3,9±1,7	3,4±1,4

a – p<0,05; b – p<0,01; c – p<0,001 по сравнению с исходными показателями

of PT group were revealed at intergroup comparison (p<0.05).

Thus, positive influence of PT on the HDL level should be noted. Our opinion is that combined use of PT and statins can lead to the more harmonious influence on the plasma lipid spectrum and to the more significant decrease in athero-

профилактике осложнений у больных ИБС. Статины в этом исследовании применялись более чем у 90% пациентов. При этом у 70% пациентов концентрация ЛПНП поддерживалась на уровне 2,2 ммоль/л [4]. Таким образом, приходится признать, что ГЛТ у больных ИБС как метод вторичной профилактики в России при-

Table 6. Endpoints and surrogate points after 1 year of observation

Variable	The main group	The control group
Patients discontinued the study due to all causes, n (%)	29 (14.7)	26 (14.4)
Patients discontinued the study due to non-medical reasons, n (%)	16 (8.1)	9 (5.6)
Patients discontinued the study due to medical reasons, n (%)	13 (6.6)	17 (8.9)
Patients discontinued the study due to cardiovascular events, n (%)	6 (3.1)	15 (7.9)*
Cardiovascular events, n (%)	26 (14.4)	47 (27.5)*
Death from cardiovascular causes, n (%)	3 (1.7)	6 (3.4)
MI, n (%)	2 (1.2)	5 (2.9)
The number of severe cardiovascular events, n (%)	5 (2.8)	15 (7.9)*
Hospitalizations due to exacerbation of IHD, n (%)	17 (11.3)	24 (17.9)*
Hospitalizations due to coronary surgery, n (%)	4 (2.7)	6 (4.3)
The number of days of disability per year due to exacerbation of IHD in terms of one person	2.2±7.5	4.2±9.8*

* - p<0.05 for intergroup comparison

genic index.

Table 4 and 5 show changes of lipid levels in patients who received LLT in the main and the control groups. Positive dynamics of lipid levels was slightly more prominent in the main group than in the control group, and more prominent in two subgroups with initial TC level 6 mmol/l and more. However, in all subgroups, despite LLT, not only target level of LDL (2.6 mmol/l or less) was not achieved, but it turned out significantly higher. Significant decrease in atherogenic index was observed only in the main subgroup with initially high TC level. The conclusion to be made according to these data is as follows: LLT was ineffective in all analyzed subgroups. For comparison, effective drug treatment in the above-mentioned study COURAGE [4] led to very good results in prevention of complications in patients with IHD. More than 90% of patients, participating in that study received statins. At the same time LDL concentration was maintained at the level of 2.2 mmol/l in 70% of patients [4]. Thus, it should be admitted that LLT as a method of secondary prevention is not sufficiently used in patients with IHD in Russia.

Body mass index decreased after one year of PT (from 27.3 ± 3.3 up to 26.6 ± 3 kg/m²; $p < 0.001$) in patients from the main group, while this was not observed in the control group (from 27.7 ± 3.8 up to 27.9 ± 3.8 kg/m², $p > 0.05$). Intergroup differences were significant. Since dietary habits and physical activity of patients were not analyzed in this study, it is better not to comment on weight

Таблица 6. Конечные и суррогатные точки через 1 год наблюдения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Выбывшие из исследования по всем причинам, n (%)	29 (14,7)	26 (14,4)
Выбывшие из исследования по немедицинским причинам, n (%)	16 (8,1)	9 (5,6)
Выбывшие из исследования по медицинским причинам, n (%)	13 (6,6)	17 (8,9)
Выбывшие из исследования в связи с сердечно-сосудистыми событиями, n (%)	6 (3,1)	15 (7,9)*
Сердечно-сосудистые события, n (%)	26 (14,4)	47 (27,5)*
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	3 (1,7)	6 (3,4)
ИМ, n (%)	2 (1,2)	5 (2,9)
Число серьезных сердечно-сосудистых событий, n (%)	5 (2,8)	15 (7,9)*
Госпитализации в связи с обострением ИБС, n (%)	17 (11,3)	24 (17,9)*
Госпитализации в связи с операцией на коронарных сосудах, n (%)	4 (2,7)	6 (4,3)
Число дней нетрудоспособности в год в связи с обострением ИБС в пересчете на одного человека	2,2±7,5	4,2±9,8*

* – p<0,05 при межгрупповом сравнении

меняется явно недостаточно.

У пациентов основной группы через 1 год ФТ также произошло снижение индекса массы тела (с $27,3 \pm 3,3$ до $26,6 \pm 3$ кг/м²; $p < 0,001$), тогда как в контрольной группе этого не наблюдалось (с $27,7 \pm 3,8$ до $27,9 \pm 3,8$ кг/м², $p > 0,05$). При этом межгрупповые различия были значимыми. Поскольку в данном исследовании не анализировались пищевые привычки и двигательная активность пациентов, снижение массы тела, зафиксированное в основной группе, правильным будет оставить без комментариев.

Подтверждением клинического эффекта ФТ может служить значимое снижение числа приступов стенокардии в неделю на 51,1% в основной группе. Эта положительная динамика отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Подобный эффект отмечался и в других исследованиях [3].

В табл. 6 представлены данные клинического течения и исходов заболевания. Число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин (внезапная смерть, ИМ, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии) и абсолютное число случаев ИМ в основной группе было меньше, чем в контрольной. Однако эта разница не достигла значимого уровня, что, по-видимому, объясняется небольшим размером групп. Не было различий и по числу произведенных операций коронарного шунтирования.

Значимые различия были получены по следующим показателям: числу пациентов, выбывших из исследования в связи с сердечно-сосудистыми событиями, кар-

loss, recorded in the main group.

Significant reduction in angina attacks per week by 51.1% confirms the clinical effect of PT in the main group. This positive trend was different from the dynamics in the control group ($p < 0.05$). Similar effect was observed in other studies [3].

Table 6 shows the data on clinical course and outcomes. Cardiovascular mortality rate (sudden death, MI, stroke, pulmonary embolism) and the absolute number of MI were lower in the main group than in the control group. However, this difference was not significant, which can be explained by the small size of groups. There were also no differences in the number of coronary bypass surgeries.

Significant differences were registered in the following indices: number of patients dropped out the study due to cardiovascular events, number of cardiovascular events per 100 persons a year, number of hospitalizations and days of disability due to exacerbation of IHD per person per year. In the combined category of "severe cardiovascular events" (death from cardiovascular causes, MI, acute cerebrovascular accident and pulmonary embolism), difference between the groups was significant.

Thus, analysis of surrogate points (the number of cardiovascular events, hospitalizations, and the number of days of disability due to exacerbation or consultation regarding IHD) and of the combined category of "severe cardiovascular events" showed that situation was better in the main group. Positive influence of PT on the clinical course of IHD and mortality reduction was confirmed in many studies and, in particular, in meta-analysis of R.S. Taylor et al. [9].

The results of the study show that the program of rehabilitation for patients after CVE was quite successful. Significant improvement of physical activity, decrease in angina attacks and increase in time till ischemia beginning according to BE-test was observed in patients performing PT. Plasma lipid spectrum, mainly HDL and atherogenic index was also positively influenced. Positive influence of PT on the myocardial ischemia incidence and time till ischemia beginning during exercise load accompanied more favorable clinical course of disease. Less number of combined end points should be considered as positive effect.

The results of the study showed, that the combined effect of PT and inadequate LLT (existing in real practice) influences the atherogenic plasma lipid profile significantly, but insufficiently. Currently, the cost of statins (first-line drugs in secondary prevention of IHD) is probably no longer the main factor of treatment compliance in Russia. According to some authors, physicians are often overpessimistic about this factor [18], and therefore statins are prescribed as "desirable", but not as "compulsory" component of therapy. Physician does not insist that a patient takes statins, or recommends taking it in small doses, without subsequent titration depending on effect. The results of our study

диоваскулярным событиям в пересчете на 100 человек в год, числу госпитализаций и дней нетрудоспособности в связи с обострением ИБС в пересчете на одного человека в год. По объединенной категории «серьезные сердечно-сосудистые события» (смерть от кардиоваскулярных причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии) разница между группами оказалась значимой.

Таким образом, при анализе суррогатных точек (число кардиоваскулярных событий, госпитализаций и число дней нетрудоспособности в связи с обострениями или обращениями по поводу ИБС) и объединенной категории «серьезные сердечно-сосудистые события» ситуация в основной группе была лучше, чем в контрольной. Положительное влияние ФТ на клиническое течение ИБС и смертность была подтверждена во многих исследованиях и, в частности, по результатам мета-анализа RS Taylor и соавт. [9].

Как показывают результаты настоящего исследования, программа реабилитации пациентов после КВС оказалась вполне успешной. У пациентов группы вмешательства произошло значимое улучшение показателей физической работоспособности, уменьшение приступов стенокардии и удлинение времени наступления ишемии по данным ВЭМ. Также отмечалось благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, в основном на ЛПВП и индекс атерогенности. Вместе с положительным влиянием ФТ на частоту возникновения эпизодов и время возникновения ишемии миокарда при физических нагрузках у тренировавшихся пациентов наблюдалось более благоприятное клиническое течение болезни. При этом следует оценить в качестве позитивного меньшее число комбинированной конечной точки.

Как показали результаты нашего исследования, сочетанное воздействие ФТ и неадекватное назначение ГЛТ (что, по-видимому, имеет место на практике) оказывает хотя и значимое, но совершенно недостаточное влияние на атерогенные фракции липидов крови. В настоящее время для населения России стоимость статинов (препаратов первого ряда при вторичной профилактике ИБС), вероятно, уже не является главным фактором приверженности лечению. Как считают некоторые авторы, негативность этого фактора зачастую переоценивается врачами [18], в связи с чем статины назначаются в качестве «желательного», но не «обязательного» компонента терапии. При этом врач не настаивает на их применении либо рекомендует их прием в небольшой дозе без последующего ее титрования в зависимости от эффекта. Результаты нашего исследования косвенно указывают на это. MB Yilmaz и соавт. [19] показали, что достаточная информация при первичном назначении статина, начало его приема в стационаре, мониторинг и тит-

indirectly suggest this. MB Yilmaz et al. [19] showed that sufficient information at the initial statin prescription, hospital start of statin treatment, monitoring and dose titration, as well as minimal number of prescribed drugs increase compliance of patients to therapy. In our practice we can often see situation, when a patient with IHD, even that with increased cholesterol level, receives drugs which are not recommended as necessary for secondary prevention, but does not receive statins. Clearly, the role of physician in initial LLT and supportive treatment with lipid-lowering drugs can not be overestimated.

Conclusion

Advantage of PT additionally to the standard therapy, including LLT, over the standard therapy alone in patients with IHD after CVE is shown. It is manifested by the substantial increase in physical work capacity and by the efficiency of heart work during physical exercise, significant increase in HDL cholesterol level, decrease in TC and atherogenic index, reduction in angina attacks rate and more favorable clinical course of disease. Rate of lipid-lowering drugs treatment is not sufficient, and this therapy is ineffective in the whole population of patients with IHD after CVE in Russia.

рование дозировок, а также минимальное количество назначенных препаратов увеличивают приверженность пациентов терапии. В нашей практике нередко приходится наблюдать ситуации, когда больной ИБС, даже с повышенным уровнем холестерина, получает препараты, не рекомендованные в качестве необходимых при вторичной профилактике, но не получает статин. Очевидно, роль врача при первичном назначении ГЛТ и поддерживающем лечении гиполипидемическими средствами нельзя переоценить.

Закключение

Таким образом, показано преимущество ФТ на фоне стандартной терапии, в том числе ГЛТ, над стандартным ведением больных ИБС после КВС. Последнее выразилось в существенном повышении физической работоспособности и экономичности работы сердца при физической нагрузке, значимом повышении концентрации ХС ЛПВП, снижении ОХС и индекса атерогенности, снижении частоты приступов стенокардии и более благоприятном клиническом течении заболевания. Применение гиполипидемических препаратов во всей популяции больных ИБС после КВС в России недостаточно по частоте назначения и неэффективно по своим результатам.

References/Литература

- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002;88(2):119-24.
- Bale B.F., Doneen A.L., Drueding R. et al. Aggressive risk factor modification in patients with subclinical atherosclerosis reduces plaque burden and regresses carotid artery wall thickness (abstract). *Atherosclerosis*. 2006;77(Suppl):161.
- Aronov D.M. Cardiac rehabilitation of patients with IHD: prescription for Russia. *Lechashchiy Vrach* 2007;(3):22-6. (In Russian). / Аронов Д.М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепт для России. *Лечащий врач* 2007;(3):22-6.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al., COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
- O'Connor G.T., Buring J.E., Yusuf S. et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80(2):234-44.
- Aronov D.M. Treatment and prevention of atherosclerosis. Moscow, Triada-X; 2000. (In Russian). / Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х; 2000.
- Hornig B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93(2):210-4.
- Schuler G., Hambrecht R., Schlierf G. et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86(1):1-11.
- Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682-92.
- Oganov R.G., Aronov D.M. Topical issues of patients' with cardiovascular diseases rehabilitation. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya* 2002;(1):10-5. (In Russian). / Оганов Р.Г., Аронов Д.М. Актуальные вопросы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2002;(1):10-5.
- Smith S.C. Jr., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):e1-121.
- Diagnosis and treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction. Russian guidelines. Moscow, VNOK, 2007. (In Russian). / Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М.: ВНОК; 2007.
- Aronov DM, Krasnitskii VB, Bubnova MG, et al. Exercise in outpatient complex rehabilitation and secondary prophylaxis in patients with ischemic heart disease after acute coronary events (a cooperative trial in Russia). *Ter Arkh*. 2006;78(9):33-8. (In Russian). / Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов (Российское кооперативное исследование). *Тер арх* 2006;78(9):33-8.
- Aronov DM, Krasnitskii VB, Bubnova MG, et al. Physical training at ambulatory-polyclinic stage in complex rehabilitation and secondary prevention of patients with ischemic heart disease after acute incidents. Effect on physical working capacity, hemodynamic, blood lipids, clinical course and prognosis (Russian cooperative study). *Kardiologiya* 2009;49(3):49-56. (In Russian). / Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). *Кардиология* 2009;49(3):49-56.
- Oganov RG, Aronov DM, Krasnitskii VB. Cooperative study "post hospital rehabilitation of patients with coronary heart disease after acute coronary incidents" conducted in Moscow region. *Kardiologiya* 2004;44(11):17-23. (In Russian). / Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. Московское областное кооперативное исследование «Постстационарная реабилитация больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов». *Кардиология* 2004;44(11):17-23.
- Fletcher B.J., Dunbar S.B., Felner J.M. et al. Exercise testing and training in physically disabled men with clinical evidence of coronary artery disease *Am J Cardiol* 1994;73(2):170-4.
- Wenger N.K., Froelicher E.S., Smith L.K., et al. Cardiac Rehabilitation. Clinical Practice Guideline №17. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. AHCPR Publication No. 96-0672. October 1995.
- Zagidullin N.Sh., Zagidullin Sh.Z. Statin therapy compliance. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008;(1):107-11. (In Russian). / Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Приверженность терапии статинами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;(1):107-11.
- Yilmaz M.B., Biyikoglu S.F., Guray Y. et al. Level of awareness of on-treatment patients about prescribed statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(5):399-404.

Received/Поступила 24.07.2009
Accepted/Принята в печать 28.09.2009

COMPARISON OF NEW GENERIC AND ORIGINAL RAMIPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND HIGH CARDIOVASCULAR RISK

S.Yu. Martsevich^{1,2}, Yu.V. Lukina^{1,2*}, N.A. Dmitrieva¹, O.V. Lerman¹, S.N. Tolpygina¹, A.A. Serazhim¹, V.P. Voronina¹, M.A. Maksimova¹, L.Yu. Drozdova¹, A.V. Zakharova¹

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

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

Comparison of new generic and original ramipril in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk

S.Yu. Martsevich^{1,2}, Yu.V. Lukina^{1,2*}, N.A. Dmitrieva¹, O.V. Lerman¹, S.N. Tolpygina¹, A.A. Serazhim¹, V.P. Voronina¹, M.A. Maksimova¹, L.Yu. Drozdova¹, A.V. Zakharova¹

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

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

Aim. To compare efficacy of ramipril generic Hartil® (Egis) to original drug Tritace® in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree and high cardiovascular risk, and to evaluate target blood pressure (BP) achievement when taking each drug separately and in combination with the calcium channel blocker amlodipine.

Material and methods. A total of 27 patients (14 men, 13 women) with HT of 1-2 degree and high risk due to combination of HT with ischemic heart disease, diabetes or previous stroke were included in an open randomized crossover study. Each patient received generic and original ramipril during 6 weeks by turns. Antihypertensive efficacy (the target BP level <130/80) was evaluated every 2 weeks. In case of treatment inefficiency a dose was doubled and amlodipine (Cardilopin, Egis) was added. After 6 weeks of treatment with the first drug of ramipril the second one was administered.

Results. After 6-week Hartil treatment the mean systolic BP (sBP) decreased by 20,0 mm Hg compared to the baseline level, while at Tritace treatment – by 22,2 mm Hg. The mean diastolic BP (dBP) decreased by 10,8 and 8,6 mm Hg respectively (differences between the drugs were insignificant). Twenty patients treated with Hartil and 16 patients treated with Tritace required Cardilopin prescription. The target BP<130/80 was achieved in 10 patients (38,5%) who took Hartil and in 13 patients (50%) treated with the original ramipril (differences between the drugs were insignificant).

Conclusion. Therapeutic equivalence of the generic ramipril Hartil and the original drug Tritace was demonstrated. Monotherapy efficacy was low in high-risk patients with HT of 1-2 degree, and combined therapy with two antihypertensive drugs was effective in 40-50% of cases.

Key words: arterial hypertension, generic drug, ramipril.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):20-28

Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Ю.В. Лукина^{1,2*}, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹, С.Н. Толпыгина¹, А.А. Серажим¹, В.П. Воронина¹, М.А. Максимова¹, Л.Ю. Дроздова¹, А.В. Захарова¹

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

²Кафедра доказательной медицины, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Цель. Сравнить эффективность дженерического препарата рамиприла Хартил® (Эгис) и оригинального препарата Тритаце® у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2-й степени с высоким сердечно-сосудистым риском и изучить возможность достижения целевого уровня артериального давления (АД) при отдельном приеме каждого препарата и в комбинации с антагонистом кальциевых каналов амлодипином.

Материал и методы. В открытое, рандомизированное, перекрестное исследование включены 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин) с АГ 1-2-й степени с высоким риском, обусловленным сочетанием АГ с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, мозговым инсультом (в анамнезе). Каждый пациент поочередно получал в течение 6 недель дженерический и оригинальный препарат рамиприла. Антигипертензивная эффективность (целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст.) оценивалась каждые 2 недели. При неэффективности терапии дозу удваивали и добавляли амлодипин (Кардиопин, Эгис). Через 6 недель лечения первым препаратом проводили лечение вторым препаратом рамиприла.

Результаты. В результате 6-недельного лечения Хартилом средний уровень систолического АД (САД) снизился на 20,0 мм рт.ст. по сравнению с исходным, после 6-недельной терапии Тритаце – на 22,2 мм рт.ст. Средний уровень диастолического АД (ДАД) снизился на 10,8 и 8,6 мм рт.ст., соответственно (различия между препаратами незначимы). Назначение Кардиопина потребовалось 20 пациентам при лечении Хартилом и 16 – при терапии Тритаце. Достичь целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. удалось у 10 больных (38,5%) при лечении Хартилом и у 13 больных (50%) при использовании оригинального рамиприла (различия между препаратами незначимы).

Заключение. Показана терапевтическая эквивалентность дженерического препарата рамиприла Хартила и оригинального препарата рамиприла Тритаце. У пациентов с АГ 1-2-й степени с высоким риском выявлена низкая эффективность монотерапии, а комбинированная терапия двумя антигипертензивными препаратами эффективна в 40-50% случаев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дженерический препарат, рамиприл.

РФК 2010;6(1):20-28

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

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины ММА

Лукина Юлия Владимировна, к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины ММА

Дмитриева Надежда Анатольевна, к.м.н., н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Лерман Ольга Викторовна, к.м.н., ст.н.с. того же отдела
Толпыгина Светлана Николаевна, к.м.н., вед.н.с. того же отдела
Серажим Анна Аркадьевна, к.м.н., н.с. того же отдела
Воронина Виктория Петровна, к.м.н., н.с. того же отдела
Максимова Марина Александровна, мл.н.с. того же отдела
Дроздова Любовь Юрьевна, мл.н.с. того же отдела
Захарова Алла Витальевна, к.м.н., н.с. того же отдела

The problem of choice of effective and safe drug still remains topical in practical medicine. Nowadays all drugs are divided into two groups: original and generic (copied). Generics make it possible to decrease treatment costs significantly. Due to lower cost generics are available to more number of patients. That is why generic sales increase all over the world. To be registered in Russia equivalence of a generic to an original drug by its quantitative and qualitative structure, physical and chemical properties and equivalence of pharmacokinetic must be estimated. Deviations of these parameters permitted by the Russian legislation lead to registration of drugs with the same international unlicensed name as an original one but with significantly discrepant therapeutic efficacy and safety. That is why comparative studies of new generics and original drugs are of great importance.

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are the first line drugs in patients with arterial hypertension (HT). However, physicians prescribe ACE inhibitor ramipril significantly more rarely than other drugs of the same class, while evidential base of the original ramipril surpasses that of many other ACE inhibitors. A large number of trials confirms efficacy and high safety of the drug in treatment of patients with HT (CARE, DIABHYCAR, DIAL, RACE) [1-4], chronic heart failure (AIREX, CHARM-Added) [5,6], ischemic heart disease (IHD) (AIRE, APRES, HEART, ONTARGET) [7-10] renal diseases (AASK, REIN) [11-13].

The original ramipril in Russia is Tritace (Sanofi-Aventis, France). Several generics of ramipril were launched during the last few years, one of them is Hartil (Egis, Hungary). Comparative study of generic and original ramipril is relevant. Bioequivalence of the original and a generic drug, which is required for registration, must be confirmed in clinical study of generic efficacy and safety.

The aim of our study was to evaluate efficacy of the new ramipril generic Hartil® in comparison with the original product – Tritace® in patients with essential HT of 1-2 degree and high cardiovascular risk. Target blood pressure (BP) achievement when taking each drug separately or in combination with calcium channel blocker amlodipine (if necessary) was studied as well.

Material and methods

Patients

Patients with HT of 1-2 degree: $140 < \text{sBP} < 180$ mm Hg and/or $90 < \text{dBP} < 110$ mm Hg and high risk of cardiovascular complications were selected for the study (sBP – systolic BP, dBP – diastolic BP). High cardiovascular risk was determined by combination of HT with IHD, diabetes, stroke (in history). Patients with secondary HT; severe chronic heart failure (NYHA III-IV); valvular heart diseases; arterial hypotension; myocardial infarction; severe liver and kidney diseases; unstable angina; severe concomitant diseases that

Проблема выбора эффективного и безопасного препарата до сих пор остается актуальной в практической медицине. Все современные препараты подразделяются на две группы – оригинальные и дженерические (копированные). Использование дженериков позволяет значительно снизить затраты на лечение. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов, поэтому объемы их продаж растут во всем мире. Для регистрации дженериков в России обязательна оценка соответствия количественного и качественного состава, физико-химических свойств и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату. Допускаемые российским законодательством отклонения по этим параметрам приводят к регистрации лекарственных препаратов, имеющих одинаковое международное непатентованное название с оригиналом, однако существенно отличающихся по показателям терапевтической эффективности. Вот почему так важны исследования, посвященные сравнительному изучению клинической эффективности и безопасности новых дженериков и оригинальных препаратов.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в нашей стране занимают первое место по частоте назначения врачами общей практики при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Однако ингибитор АПФ рамиприл назначается существенно реже по сравнению с другими представителями этого класса, хотя доказательная база оригинального рамиприла значительно превосходит таковую у многих других ингибиторов АПФ. Результатами многочисленных исследований подтверждены эффективность и высокая безопасность препарата при лечении пациентов с АГ (CARE, DIABHYCAR, DIAL, RACE) [1-4], хронической сердечной недостаточностью (AIREX, CHARM-Added) [5,6], ишемической болезнью сердца (ИБС) (AIRE, APRES, HEART, ONTARGET) [7-10] и при заболеваниях почек (AASK, REIN) [11-13].

Оригинальным препаратом рамиприла на российском рынке является препарат Тритаце (Sanofi-Aventis, Франция). В последние годы было выпущено несколько дженерических препаратов рамиприла, одним из которых является препарат Хартил (Egis, Венгрия). Выполнение сравнительного исследования с оригинальным препаратом рамиприла представляется актуальным. Биоэквивалентность оригинального и дженерического препаратов, необходимая для регистрации, нуждается в клинических подтверждениях эффективности и безопасности нового препарата.

Цель исследования – изучение эффективности нового дженерического препарата рамиприла Хартила® в сравнении с оригинальным препаратом Тритаце® у больных эссенциальной АГ 1-2-й степени с высоким сердечно-сосудистым риском. Также изучалась возможность достижения целевого уровня артериального давления (АД) при отдельном приеме каждого препарата и в ком-

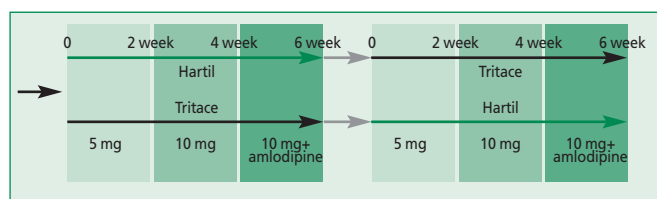


Figure 1. Design of the study

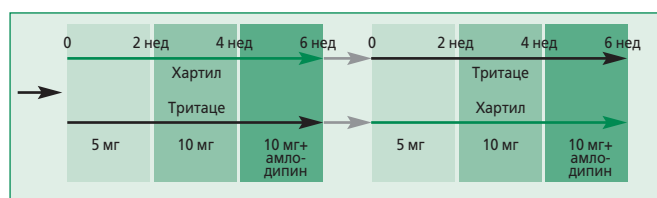


Рисунок 1. Схема исследования

demand permanent taking of drugs that influence BP, atrioventricular block of II-III degree; sinoatrial block; bradycardia (heart rate < 50 beats per min); bronchial asthma; severe peripheral arterial disorders; high sensitivity to any component of examined medicines were not included into the study.

Design of the study

This was an open, randomized, crossover, comparative study. The study protocol was approved by the Ethical committee of the State Research Center for Preventive Medicine. Each patient gave written informed consent to participate in the trial. Fig. 1 shows the plan of the study.

Each patient, that participated in the study received Hartil and Tritace one after another. Succession of drug administration was randomized. Wash out period of 7 days during which patients were not receiving any antihypertensive drugs preceded treatment with each drug. The exception was made for β -blockers in patients after myocardial infarction (in this case the dose was stable during the whole study). In other patients β -blockers were terminated according to the scheme with the following 7-day wash out period. Nitrates in patients with IHD, and "vascular" therapy in stable doses in patients with previous stroke were allowed as well.

Duration of each drug treatment was 6 weeks. Treatment efficacy evaluation and dose correction were made every 2 weeks. If the treatment was not efficient during first two weeks the dose was doubled. According to clinical guidelines of the European Society of Cardiology the target BP for hypertensive patients with high risk is below 130/80 mm Hg [14]. If the target BP ($< 130/80$ mm Hg) was not achieved after 4-week treatment with ramipril, amlodipine was added (Cardilopin, Egis, Hungary).

The drugs were administered once a day in the morning. The initial dose of ramipril was 5 mg/d. Amlodipine was prescribed in dose of 5 mg a day. BP (in sitting posi-

бинации с антагонистом кальциевых каналов амлодипином (при необходимости).

Материал и методы

Пациенты

Для исследования были отобраны пациенты с АГ 1-2 степени: $140 < \text{сАД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 < \text{дАД} < 110$ мм рт.ст. (сАД — систолическое АД, дАД — диастолическое АД) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Последний был обусловлен сочетанием АГ с ИБС, сахарным диабетом (СД), мозговым инсультом (в анамнезе). В исследование не включали больных симптоматической АГ; тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс); с пороками сердца; артериальной гипотонией; инфарктом миокарда; тяжелым поражением печени, почек; нестабильной стенокардией; с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД; атриовентрикулярной блокадой II-III степени; синоаурикулярной блокадой; брадикардией (частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 в мин); бронхиальной астмой; выраженными нарушениями периферического кровообращения; с повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов.

Дизайн исследования

Открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. Каждый пациент давал письменное информированное согласие на участие в исследовании. Схема исследования представлена на рис. 1.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, поочередно назначали терапию Хартилом и Тритаце. Последовательность назначения препаратов для каждого пациента определялась путем рандомизации. Лечение каждым препаратом предшествовал отмывочный период продолжительностью 7 дней, в течение которого пациенты не принимали антигипертензивные препараты. Исключение составляли бета-адреноблокаторы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (в таких случаях бета-адреноблокатор применялся в стабильной дозе в течение всего времени участия больного в исследовании). При терапии бета-адреноблокаторами у остальных пациентов препарат отменялся по схеме, а далее назначали 7-дневный отмывочный период. Допускалось использование в стабильных дозах на протяжении всего исследования нитратов у больных ИБС и «сосудистой» терапии у больных, перенесших инсульт.

Длительность лечения каждым препаратом составляла 6 недель. Контроль эффективности и корректировку дозы осуществляли каждые 2 недели. При недостаточной эффективности препарата в течение первых 2 недель лечения дозу удваивали. Целевой уровень АД для па-

tion three times with a 2-minute interval), heart rate and BP target level achievement were evaluated at the beginning of the study and after 2, 4 and 6 weeks of treatment with each drug. Side effects of the therapy were registered when a patient visited physician, treatment compliance was determined.

Antihypertensive therapy was stopped for 7 days after 6 weeks of treatment with the first randomized drug. Then the other drug of ramipril was administered, and the treatment was conducted according to the same scheme.

ECG was registered at the beginning and at the end of the study.

Individual efficacy analysis

Antihypertensive effect of the studied drugs was evaluated by BP level (change from the base level after 6-week treatment). The drug was considered effective at BP below 130/80 mm Hg (target BP achievement in HT patients with high risk).

Statistical analysis

Data were processed with the program package STATISTICA 6. Standard methods of descriptive statistics were applied (means and standard deviations calculation). Parametric (Student's t-test) and nonparametric criteria (χ^2 , Fisher's exact test) were used for data comparison. Data are presented as $M \pm \sigma$ (M – mean, σ – standard deviation). Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results

A total of 30 patients were included in the study, but 3 patients withdrew their consents after the screening visit, before randomization, so final analysis included 27 patients. Among those - 14 men (52%) and 13 women (48%) aged 45-83 years, the mean age was $65,8 \pm 9,0$ years old. HT duration ranged from 1 to 40 years with the mean value of $17,3 \pm 11,5$ years. All the patients had HT of 1-2 degree: 22 patients – degree 1 and 5 patients – degree 2. Sixteen patients had IHD (six of them had previous myocardial infarction and received β -blockers in doses fixed at the first visit), 6 patients had type 2 diabetes, combination of IHD and type 2 diabetes was registered in 4 patients, and 1 patient had previous stroke.

Twenty five patients of 27, included in the statistical analysis, finished the therapy with both drugs entirely. Two patients completed 6-week treatment with only one drug. One of them received Hartil and quitted the study because of a side effect development. The second one completed the course of Tritace treatment and refused to further participation in the study for the reason not connected with the drug therapy. Thus, 26 patients with HT and high risk of cardiovascular complications received 6-week Hartil treatment, and also 26 patients – treatment with Tritace.

циентов с АГ высокого риска по данным клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов определен ниже 130/80 мм рт.ст. [14]. При недостижении целевого уровня АД ($< 130/80$ мм рт.ст.) при приеме препаратов рамиприла в течение 4 нед к терапии добавлялся амлодипин (Кардилопин, Egis, Венгрия).

Препараты назначали 1 раз в день утром. Начальная доза рамиприла составляла 5 мг/сут. Амлодипин применяли в дозе 5 мг/сут. Оценку АД (в положении пациента сидя, трижды, с интервалом в 2 мин), ЧСС и достижения целевого АД проводили исходно, а также через 2, 4 и 6 недель терапии каждым препаратом. Во время визитов к врачу регистрировали побочные эффекты проводимой терапии, определяли приверженность лечению.

После 6 недель лечения первым рандомизационным препаратом проводили отмену антигипертензивной терапии на 7 дней. Далее назначался второй препарат рамиприла и лечение проводилось по такой же схеме.

В начале и конце исследования больным регистрировали ЭКГ.

Индивидуальный анализ эффективности

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 6-недельной терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировали снижение АД ниже уровня 130/80 мм рт.ст. (достижение целевого уровня АД у больных АГ высокого риска).

Статистический анализ

При обработке результатов использовали пакет статистических программ STATISTICA 6.0. Применяли стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений), для сравнения данных использовали параметрические (парный t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (χ^2 , точный критерий Фишера). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее, σ – среднее квадратичное отклонение). Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование было включено 30 пациентов, однако 3 пациента отозвали согласия после визита скрининга, до рандомизации, поэтому в окончательный анализ были включены данные 27 больных. Среди них 14 мужчин (52%) и 13 женщин (48%) в возрасте от 45 до 83 лет, средний возраст $65,8 \pm 9,0$ лет. Длительность АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила в среднем $17,3 \pm 11,5$ лет. Все пациенты страдали АГ 1-2-й степени: 22 человека – 1-й степени и 5 больных – 2-й степени. У 16 пациентов высокий риск был обусловлен наличием ИБС (6 человек перенесли инфаркт миокарда и в течение всего времени исследования продолжали прием бета-адреноблокаторов в дозах, зафиксированных на визите включения), у 6 – наличием СД 2-го типа, 4 па-

Table 1. Baseline characteristics of the groups

Variable	Hartil, n=13	Tritace, n=14	p
Age, years (M±σ)	66,0±9,6	66,7±8,6	0,15
Height, cm (M±σ)	167,1±9,3	169,6±7,7	0,85
Weight, kg (M±σ)	82,1±13,4	79,6±15,8	0,85
HT duration, years (M±σ)	17,7±9,2	15,8±11,5	0,33
sBP, mm Hg (M±σ)	156,2±8,4	150,3±7,9	0,36
dBp, mm Hg (M±σ)	89,5±8,8	87,5±9,5	0,84
Heart rate, beats per min (M±σ)	73,5±5,4	68,4±10,2	0,08
IHD, n	7	9	NS
including patients with previous MI and β-blockers receiving	3	3	NS
IHD + type 2 diabetes, n	2	2	NS
Type 2 diabetes, n	3	3	NS
Previous stroke, n	1	0	NS

sBP – systolic BP, dBp – diastolic BP, NS – differences are not significant

Таблица 1. Исходная характеристика групп терапии

Показатель	Хартил (n=13)	Тритаце (n=14)	p
Возраст, лет (M±σ)	66,0±9,6	66,7±8,6	0,15
Рост, см (M±σ)	167,1±9,3	169,6±7,7	0,85
Вес, кг (M±σ)	82,1±13,4	79,6±15,8	0,85
Длительность АГ, лет (M±σ)	17,7±9,2	15,8±11,5	0,33
сАД, мм рт.ст. (M±σ)	156,2±8,4	150,3±7,9	0,36
дАД, мм рт.ст. (M±σ)	89,5±8,8	87,5±9,5	0,84
ЧСС, в мин (M±σ)	73,5±5,4	68,4±10,2	0,08
ИБС, n	7	9	NS
в т.ч. перенесших ИМ и принимающих ББ	3	3	NS
ИБС+СД 2-го типа, n	2	2	NS
СД 2-го типа, n	3	3	NS
Инсульт в анамнезе, n	1	0	NS

сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

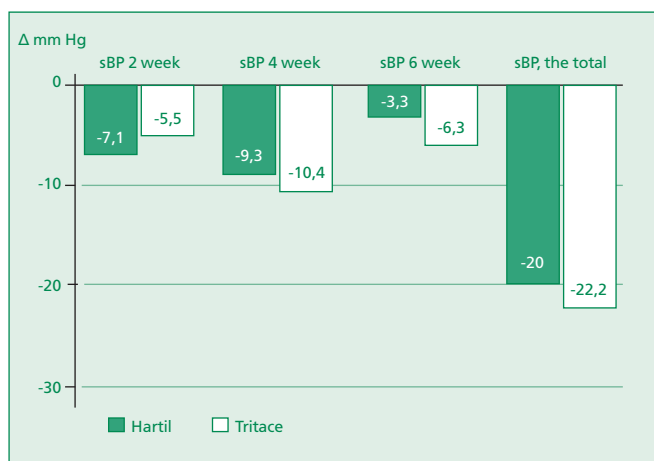


Figure 2. sBP change in the course of the treatment (Δ sBP)

циента имели сочетание ИБС с СД 2-го типа, 1 пациент перенес мозговую инсульт.

Из 27 человек, данные которых были включены в статистический анализ, полностью завершили терапию обоими препаратами 25 пациентов. 2 человека завершили 6-недельное лечение только одним препаратом. Один пациент получал терапию Хартилом и выбыл в связи с развившимся побочным эффектом. Второй пациент завершил курс лечения Тритаце и выбыл вследствие отказа от дальнейшего участия в исследовании по причине, не связанной с приемом исследуемого препарата. Таким образом, 6-недельную терапию Хартилом получили 26 человек и Тритаце – также 26 пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений.

В результате рандомизации были сформированы две группы пациентов, в одной из которых первым принимаемым препаратом был Хартил, а в другой группе – Тритаце. Значимых отличий по возрасту, заболеваниям, обуславливающим высокий риск, антропометрическим данным и гемодинамическим параметрам между группами выявлено не было (табл. 1).

Оба исследуемых препарата оказывали умеренный антигипертензивный эффект, усиливающийся на фоне комбинированной терапии. Значимых различий между препаратами по влиянию на уровень АД и ЧСС выявлено не было. На рис. 2 и 3 показана динамика сАД и дАД на фоне лечения каждым из препаратов по сравнению с исходными данными.

Клиническая эффективность (индивидуальный анализ)

По данным индивидуального анализа, целевой уровень АД был достигнут при приеме оригинального рамиприла (Тритаце) в дозе 5 мг/сут у 3 пациентов. Удвоение дозы Тритаце потребовалось 23 пациентам, а еще 16 пациентам для достижения целевого уровня АД к терапии Тритаце добавили 5 мг Кардилопина. При лечении Хартилом первая доза препарата 5 мг/сут у паци-

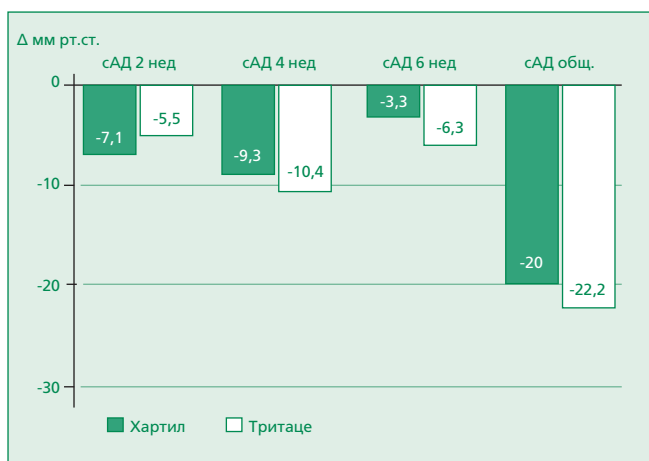


Рисунок 2. Изменение показателей сАД в результате терапии (Δ сАД)

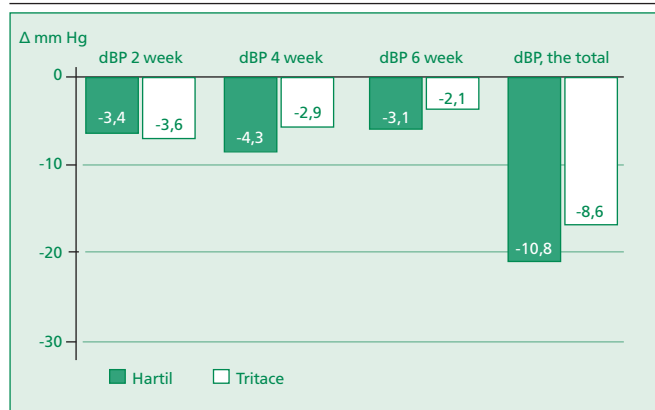


Figure 3. dBP change in the course of the treatment (Δ dBP)

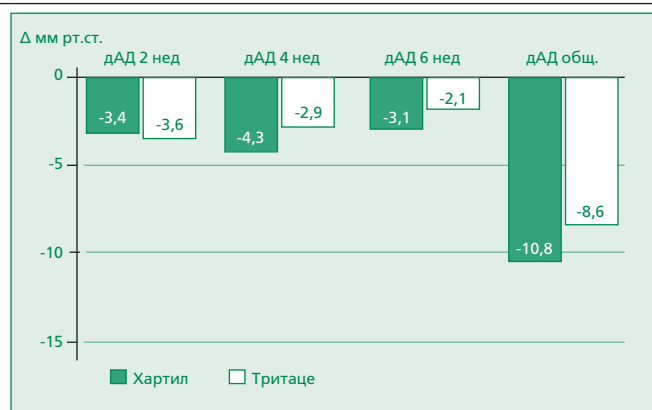


Рисунок 3. Изменение показателей дАД в результате терапии (Δ дАД)

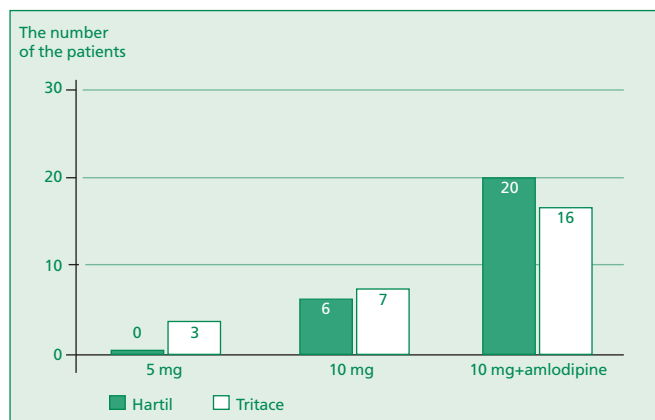


Figure 4. Distribution of the patients depending on a receiving dose and additional amlodipine treatment

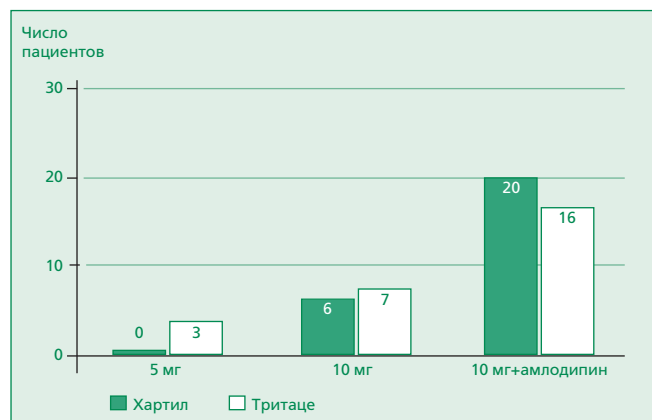


Рисунок 4. Распределение пациентов в зависимости от получаемой дозы и дополнительной терапии амлодипином

Patients were randomized into two groups: the patients of the first group initially received Hartil, while the patients of the other group – Tritace. No significant differences in age, anthropometric data, hemodynamic parameters and diseases determining high risk were revealed in the groups (Table 1).

Both drugs had moderate antihypertensive effect, which increased at combined therapy. There were no significant differences between the drugs concerning BP level and heart rate. Fig. 2 and 3 show sBP and dBP dynamics compared to baseline at treatment with each drug.

Clinical efficacy (individual analysis)

According to individual analysis, target BP level at 5 mg of original ramipril (Tritace) was achieved in 3 patients. Twenty three patients required doubling the dose, and 5 mg of Cardilopin was added for 16 patients. Hartil in the initial dose (5 mg) was ineffective in high-risk patients, and dose doubling was necessary for all 26 patients. At that, 20 patients besides dose doubling required Cardilopin administration (Fig. 4).

Target BP was reached in 10 patients, who received Hartil and in 13 patients, treated with Tritace. Difference between the drugs was not significant (at comparison of rel-

ентов высокого риска оказалась неэффективной, и удвоение дозы потребовалось всем 26 пациентам, а 20 пациентам, помимо удвоения дозы препарата, понадобилось назначение Кардилопина (рис. 4).

Целевого уровня АД удалось достичь у 10 пациентов на терапии Хартилом и у 13 – при лечении Тритаце. Различие между препаратами не достигает значимости (при сравнении относительных частот в двух группах критерий $\chi^2=0,7$, $p=0,4$). В табл. 2 указано количество пациентов, достигших целевого уровня АД на каждом визите при лечении исследуемыми препаратами.

Переносимость терапии

Отмечено редкое возникновение побочных эффектов при лечении препаратами рамиприла. Во время исследования было зарегистрировано 4 побочных эффекта: все случаи регистрировались на фоне приема Хартила, однако 1 из них был связан с назначением Кардилопина (характерный для препаратов – антагонистов кальциевых каналов отек лодыжек). Зарегистрированные во время исследования побочные реакции перечислены в табл. 3.

Значимого различия по показателям безопасности между исследуемыми препаратами выявлено не было ($p=0,11$; точный критерий Фишера).

Table 2. The drugs efficacy evaluation (in accordance to visit number)

Drug	The number of patients achieved the target BP			The number of patients not achieved the target BP
	Visit after 2 weeks	Visit after 4 weeks	Visit after 6 weeks	
Hartil	0 (0%)	+7 (27%) (the total – 7 (27%))	+3 (11,5%) (the total – 10 (38,5%))	16 (61,5%)
Tritace	3 (11,5%)	+5 (19,2%) (the total – 8 (30,7%))	+5 (19,2%) (the total – 13 (50%))	13 (50%)
χ^2, p	$\chi^2=2,84; p=0,09$	$\chi^2=0,09; p=0,76$	$\chi^2=0,70; p=0,4$	$\chi^2=0,70; p=0,4$

Таблица 2. Оценка эффективности препаратов (по визитам)

Препарат	Число пациентов, достигших целевого уровня АД			Число пациентов, не достигших целевого АД
	Визит 2 нед	Визит 4 нед	Визит 6 нед	
Хартил	0 (0%)	+7 (27%) (всего – 7 (27%))	+3 (11,5%) (всего – 10 (38,5%))	16 (61,5%)
Тритаце	3 (11,5%)	+5 (19,2%) (всего – 8 (30,7%))	+5 (19,2%) (всего – 13 (50%))	13 (50%)
χ^2, p	$\chi^2=2,84; p=0,09$	$\chi^2=0,09; p=0,76$	$\chi^2=0,70; p=0,4$	$\chi^2=0,70; p=0,4$

Table 3. Side effects frequency

Side effect	Hartil/connection with the drug +/-	Tritace/connection with the drug +/-	Cardilopin/connection with the drug +/-
Cough, n	1/+	0	0
Allergic dermatitis, n	2/+	0	0
Ankles edema, n	0	0	1/+
The total of the cases	3	0	1

Таблица 3. Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Хартил/ связь с препаратом +/-	Тритаце/ связь с препаратом +/-	Кардилопин/ связь с препаратом +/-
Кашель	1/+	0	0
Аллергический дерматит	2/+	0	0
Отек лодыжек	0	0	1/+
Всего случаев	3	0	1

ative frequencies in the groups – $\chi^2=0,7, p=0,4$). Table 2 demonstrates a number of patients (at every visit) that achieved the target BP at treatment with the studied drugs.

Treatment safety

Side effects were infrequent at ramipril treatment and were registered in only 4 patients, all the cases – at Hartil therapy, however one of them was connected with Cardilopin treatment (ankles edema). Side effects registered during the study are listed in Table 3.

There were no significant differences in safety indices between the studied drugs ($p=0,11$; the Fisher's exact test).

Обсуждение

По результатам исследования HOPE, назначение ингибитора АПФ рамиприла приводит к существенному снижению исходно высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [15]. Поэтому назначение этого препарата больным АГ 1-2-й степени с высоким риском, обусловленным сочетанием АГ с ИБС, СД, мозговым инсультом (в анамнезе) вполне оправданно. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [14], целевой уровень АД для пациентов с АГ и высоким и очень высоким риском осложнений определен ниже 130/80 мм рт.ст.

По результатам проведенного исследования, достижение целевого уровня АД у пациентов с АГ 1-2-й степени

Discussion

According to HOPE trial results ACE inhibitor ramipril significantly decreases initially high risk of cardiovascular complications [15]. That is why prescription of this drug to patients with HT of 1-2 degree with high risk due to combination of HT with IHD, diabetes or previous stroke is fully justified. According to European Society of Cardiology guidelines [14] the target BP of hypertensive patients with high and very high risk of complications must be below 130/80 mm Hg.

Results of the study show that the target BP in patients with HT of 1-2 degree and high cardiovascular risk can be achieved at ramipril treatment (both original and generic) in doses not less than 10 mg per day. However in most cases monotherapy turns out to be ineffective in such patients and does not allow reaching the target BP. Treatment with the new ramipril generic Hartil in dose of 10 mg/day (monotherapy) resulted in the target BP achievement in less than one third of the patients (27%), and in combination with amlodipine 5 mg – in less than a half of the patients (38,5%). Thus, combined therapy (ramipril and amlodipine) increases treatment efficacy.

These results are in line with a number of large clinical trials data, which showed that antihypertensive monotherapy seldom allows reaching the target BP level, especially in patients with high risk of cardiovascular complications [16-18]. So, according to ACCOMPLISH trial results, 38% of high-risk patients received three or more antihypertensive drugs at the beginning of the study, at that only 37% of the patients had BP below 140/90 mm Hg [19]. That is why in accordance with European Society of Cardiology guidelines [14] combined antihypertensive therapy should be administered to patients with high cardiovascular risk if BP exceeds the target level by more than 20/10 mm Hg.

Hartil therapy demanded addition of amlodipine more often compared to Tritace treatment. Tritace was also more efficient in combined therapy with Cardilopin, which allowed to achieve the target BP in 50% of the patients. However these distinctions between both studied drugs efficacy were not significant.

Conclusion

Therapeutic equivalence of the new generic ramipril Hartil to the original drug Tritace was demonstrated in patients with HT of 1-2 degree and high cardiovascular risk. However efficacy of ramipril monotherapy in hypertensive patients with IHD, diabetes and previous stroke was low. Combined treatment with two antihypertensive drugs was efficient in 40-50% of cases.

и высоким сердечно-сосудистым риском возможно лишь при назначении препаратов рамиприла (и оригинального, и дженерического) в дозе не ниже 10 мг в сутки. Однако в большинстве случаев монотерапия у таких пациентов оказывается недостаточно эффективной и не позволяет достичь целевого уровня АД. Лечение новым дженерическим препаратом рамиприла Хартилом в дозе 10 мг/сут (монотерапия) позволило достичь целевого уровня АД менее чем у трети больных АГ 1-2-й степени и высоким риском осложнений (27%), а при добавлении амлодипина в дозе 5 мг – менее чем у половины пациентов (в 38,5 % случаев). Таким образом, при добавлении к терапии рамиприлом препарата амлодипина (перевод пациента на комбинированную терапию) удастся повысить эффективность проводимого лечения.

Эти результаты согласуются с данными ряда крупных клинических исследований, показывающих, что монотерапия антигипертензивными препаратами редко позволяет достичь целевого уровня АД, особенно у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [16-18]. Так, по результатам исследования ACCOMPLISH, на момент включения в исследование 38% пациентов высокого риска получали терапию тремя и более антигипертензивными препаратами, и тем не менее, только у 37% больных уровень АД был менее 140/90 мм рт.ст. [19]. Поэтому, по рекомендациям Европейского общества кардиологов [15], пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при превышении целевого уровня АД более чем на 20/10 мм рт.ст. необходимо назначение комбинированной антигипертензивной терапии.

По сравнению с оригинальным препаратом Тритаце при лечении дженериком рамиприла Хартилом добавление к терапии препарата амлодипина Кардилопина требовалось в большем числе случаев. Оригинальный препарат рамиприла Тритаце был эффективен в большем числе случаев, в том числе и при комбинированной терапии с Кардилопином, в результате чего удалось достичь целевого уровня АД у 50 % больных. Однако эти различия в эффективности исследуемых препаратов были незначимы.

Заключение

Продemonстрирована терапевтическая эквивалентность нового дженерического препарата рамиприла Хартила оригинальному препарату Тритаце у больных АГ 1-2-й степени и высоким сердечно-сосудистым риском. Однако у пациентов с АГ 1-2-й степени с высоким риском, обусловленным сочетанием АГ с ИБС, СД, мозговым инсультом, выявлена низкая эффективность монотерапии рамиприлом. Комбинированная терапия двумя антигипертензивными препаратами эффективна в 40-50% случаев.

References/Литература

1. Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther* 1996;18(4):658-70.
2. Marre M, Lieve M, Chatellier G et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328(7438):495.
3. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(5):259-66.
4. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palù C et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (RAMipril Cardioprotective Evaluation) study. *J Hypertens* 1995;13(11):1325-34.
5. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study. *Lancet* 1997;349:1493-7.
6. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-71.
7. Cleland JGF, Erhardt L, Murray G et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE study investigators. *Eur Heart J* 1997;18(1):41-51.
8. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(4):881-8.
9. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The Healing and Early Afterload Reducing Therapy trial. *Circulation* 1997;95(12):2643-51.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al., ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
11. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA* 2001;285(21):2719-28.
12. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. *JAMA* 2002;288:2421-31.
13. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354(9176):359-64.
14. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
16. Brugs JJ, Ninimiya T, Boersma YU et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS trials. *Eur Heart J* 2009; 30(11): 1385-94.
17. Neal B., MacMahon S., Chapman N. for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;355(9246):1955-64.
18. Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Engl J Med* 2008;359(23):2485-8.
19. Jamerson KA, Bakris GL, Wun C-C et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(9):793-801

Received/Поступила 28.10.2009

Accepted /Принята в печать 17.11.2009



АКТОВЕГИН®
энергия жизни



Универсальный противоишемический препарат для профилактики и лечения нарушений кровообращения и их последствий

- Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга
- Артериальные и венозные сосудистые нарушения и их последствия, в том числе трофические язвы
- Комбинированная терапия «диабетической стопы», диабетической энцефалопатии и полинейропатии
- Заживление ран, термических и химических ожогов, обморожений, радиационных поражений кожи и слизистых

При

- Благоприятном профиле безопасности, переносимости и удобстве в использовании

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11. Факс: +7 (495) 502 16 25

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАЛСАРТАНА У КУРЯЩИХ В СРАВНЕНИИ С НЕКУРЯЩИМИ ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.И. Подзолков^{1*}, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик³ от имени группы исследователей

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

² Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

³ Новартис Фарма. Россия 115035 Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

Антигипертензивная эффективность валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертензией: первые результаты российского многоцентрового открытого исследования

В.И. Подзолков^{1*}, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик³ от имени группы исследователей

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

²Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

³Новартис Фарма. Россия 115035 Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность, переносимость и приверженность лечению валсартаном (Диован, Новартис Фарма) в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании приняли участие 114 врачей из 81 медицинского учреждения России. В исследование были включены 650 пациентов, из них курящих – 268 (41,2%), некурящих – 382 (58,8%). Средний возраст пациентов составил 53,9±0,4 года. Оценка эффективности терапии проводилась по снижению систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) у курящих и некурящих пациентов, доле пациентов, ответивших на проводимое лечение и достигших целевого уровня АД. Безопасность и переносимость проводимого лечения анализировали согласно сообщениям о нежелательных явлениях. Начальная доза валсартана составляла 80 мг 1 раз в сутки и могла быть увеличена по решению врача для достижения целевого уровня АД (максимальная суточная доза валсартана – 320 мг). Допускалось также назначение комбинации валсартана с гидрохлортиазидом. Также мог быть добавлен амлодипин (5-10 мг) или любой другой антигипертензивный препарат.

Результаты. Отмечено значимое снижение САД и ДАД в каждой группе между первым и пятым визитами. Среднее снижение САД в группе курящих пациентов составило 37,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 37,6 мм рт.ст. (p<0,01). Среднее снижение ДАД в группе курящих пациентов составило 18,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 15,9 мм рт.ст. (p<0,01). При этом не было выявлено значимых различий динамики САД и ДАД между группами. Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 96,2% курящих и 96% некурящих пациентов. Количество пациентов, ответивших на терапию в соответствии с заданными критериями, в группе курящих пациентов составило 99%, в группе некурящих – 96,1%.

Заключение. Продемонстрирована одинаковая антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана в виде монотерапии и в составе комбинаций у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, валсартан, курение.

РФК 2010;6(1):29-36

Antihypertensive efficacy of valsartan in smokers versus non-smokers with arterial hypertension: the first results of Russian multicenter open study

V.I. Podzolkov^{1*}, V.A. Bulatov², A.V. Vighdorichik³ on behalf of researchers group

¹ Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

² Novartis Pharma. WSJ-27.4.37, Basel CHBS-4002, Switzerland

³ Novartis Pharma. Sadovnicheskaya ul. 82, stroen. 2, Moscow 115035, Russia

Aim. To study antihypertensive efficacy and safety of valsartan (Diovan, Novartis Pharma) as well as patient's compliance to the mono- or combined valsartan based therapy in smoking vs non-smoking hypertensive patients.

Material and methods. It was a prospective multicenter observation study. 114 doctors from 81 medical institutions of Russia participated in the study. 650 hypertensive patients (41,2% of smokers and 58,8% of non-smokers; age 53,9±0,4 y.o. in average) were included in the study. The evaluation of therapy efficacy was based on analysis of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (BP) changes and of patient number who answered to the treatment and reached BP target level. Safety and compliance of the treatment also was analyzed. The initial valsartan dose was 80 mg OD and may be increased (up to 320 mg OD) by doctor for achievement of BP target level. A combination of the valsartan with hydrochlorothiazide was also allowed. Amlodipine (5-10 mg/d) or any other antihypertensive also may be added if necessary.

Results. Significant decrease of SBP and DBP was observed in each group between the 1st and 5th visits. SBP decreased by 37,5 mm Hg (p<0,01) in smoking patients and by 37,6 mm Hg (p<0,01) in non-smoking ones. DBP decreased by 18,5 mm Hg (p<0,01) in smoking patients and by 15,9 mm Hg (p<0,01) in non-smoking ones. Differences in SBP and DBP changes were not significant between groups. Target BP level (<140/90 mm Hg) was reached in 96,2% of smokers and in 96% of non-smokers. 99% of smoking patients and 96,1% of non-smoking ones responded to valsartan based therapy according to defined criteria.

Conclusion. Similar antihypertensive efficacy and safety of valsartan mono- and combined therapy was found out in smoking and non-smoking hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, valsartan, smoking.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):29-36

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

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний. Эпидемиологические исследования показывают, что ее распространенность достигает 25-30%

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2

Булатов Владимир Анатольевич, к.м.н., Региональный медицинский директор (респираторное направление)

Вигдорчик Алексей Владимирович, к.м.н., Медицинский советник по кардиологии

в развитых странах мира [1]. В России АГ страдают 37,2% мужчин и 40,4% женщин [2]. Несмотря на успехи клинической медицины и создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов, лечение АГ, как и несколько десятилетий назад, остается непростой задачей. Так, в России лишь 20,5% мужчин и 22,5% женщин, страдающих АГ, получают эффективное лечение. И это при достаточно высокой осведомленности пациентов о своем заболевании (мужчины – 75%, женщины – 80,3%) [2].

Причины эссенциальной АГ полностью не установлены, но хорошо известны факторы риска ее развития. Одним из наиболее важных факторов риска АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний является курение [3-6]. В то время как в странах Европы и США все больше людей отказываются от этой вредной привычки, распространенность курения в России крайне высока. По некоторым данным, до 40-60% взрослого населения курит [7, 8].

Помимо того, что курение является сердечно-сосудистым фактором риска, существуют сведения о том, что у курящих пациентов эффективность антигипертензивной терапии может снижаться. В первую очередь, речь идет о негативном влиянии курения на плеiotропные эффекты, а также способность препаратов уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти [9, 10]. В настоящее время международные и российские рекомендации по диагностике, профилактике и лечению АГ не отдают предпочтения определенному классу антигипертензивных препаратов для лечения курящих пациентов [3-5]. Однако можно предполагать, что блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а также антагонисты кальция обладают рядом преимуществ в лечении данной категории пациентов. В отличие от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — они не вмешиваются в обмен брадикинина и не вызывают сухой кашель; в отличие от бета-адреноблокаторов — не оказывают негативного влияния на бронхиальную проводимость. Однако данные по антигипертензивной эффективности БРА у курящих пациентов в настоящее время практически отсутствуют.

Цель настоящего исследования — изучение антигипертензивной эффективности, переносимости и приверженности лечению валсартаном (Диован, Новартис Фарма) в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование было проспективным многоцентровым наблюдательным и проводилось в соответствии с нормами качественной клинической практики (GCP) и Европейской Директивой по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April). В соответствии с требованиями, предъявляемыми к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препарата только по зарегистрированным показаниям и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии должно было основываться исключительно на медицинских по-

казаниях и решении врача. В исследование включались данные наблюдения пациентов, которым изучаемая лекарственная терапия была назначена лечащим врачом до принятия решения о включении пациента в исследование. В рамках исследования не применялись дополнительные диагностические процедуры (помимо используемых в обычной клинической практике). Интервалы визитов пациента к врачу не являлись фиксированными, но выдерживались с учетом утвержденных медико-экономических стандартов и в соответствии с повседневной клинической практикой.

Исследование было проведено при поддержке компании Новартис Фарма в части планирования исследования, составления протокола и сбора данных, полученных в ходе проведения исследования.

В исследовании приняли участие 114 врачей из 81 медицинского учреждения России.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим параметрам:

- снижение от исходного уровня к концу наблюдения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) у курящих и некурящих пациентов;
- различия между степенью снижения САД и ДАД (Δ) от исходного визита к концу наблюдения у курящих в сравнении с некурящими пациентами;
- доля пациентов, ответивших на проводимое лечение (достигших ДАД <90 мм рт.ст. или снижения на 10 мм рт.ст. или более от исходного уровня);
- доля пациентов, достигших целевого уровня АД через 3 месяца лечения: $<140/90$ мм рт.ст. для общей группы пациентов; $<130/80$ мм рт.ст. для пациентов с сахарным диабетом (СД);
- субъективная оценка эффективности терапии исследователем;
- субъективная оценка эффективности терапии пациентом.

Безопасность и переносимость проводимого лечения анализировали согласно сообщениям о нежелательных явлениях с анализом причинной взаимосвязи с принимаемым препаратом. Помимо того, при согласии пациента оценивали влияние терапии на отдельные показатели сексуальной функции с использованием адаптированного Международного Индекса Эректильной Функции, включавшего 5 вопросов.

Приверженность лечению в течение 3 месяцев субъективно оценивали врачи и пациенты как очень хорошую, хорошую, среднюю или низкую.

В наблюдение были включены пациенты (мужчины и женщины) старше 18 лет с подтвержденным диагнозом АГ, которым было показано назначение валсартана (в виде моно- или в составе комбинированной терапии) и препарат был назначен лечащим врачом по медицинским показаниям до принятия решения о

включении пациента в исследование. В исследование не включались пациенты, не желавшие анонимно предоставлять свои медицинские данные, а также лица, имевшие противопоказания к назначению валсартана. В случае если пациенту требовалась комбинированная антигипертензивная терапия, учитывались также известные противопоказания к назначению всех препаратов, входящих в комбинацию.

Продолжительность наблюдения в исследовании составила 12 недель, в течение которых пациент должен был прийти на визиты к врачу около 5 раз (табл. 1).

В исследование включались пациенты с АГ, которым валсартан был назначен впервые. Компания Новартис Фарма не предоставляла препарат для данного исследования, поскольку лечение пациентов осуществлялось в условиях обычной клинической практики и исследование носило наблюдательный характер.

Для пациентов с впервые диагностированной АГ рекомендованная начальная доза валсартана составляла 80 мг 1 раз в сутки. На любом визите исследования антигипертензивная терапия могла быть усилена по решению врача для достижения целевого уровня АД (максимальная суточная доза валсартана — 320 мг). Допускалось также назначение комбинации валсартана с гидрохлортиазидом (Ко-Диован, Новартис Фарма) в зарегистрированных дозировках (80/160 мг валсартана и 12,5/25 мг гидрохлортиазида). Также мог быть добавлен амлодипин (5–10 мг) или любой другой антигипертензивный препарат. Таким образом, врач самостоятельно принимал решение о схеме терапии с применением валсартана в рамках инструкции по применению препарата и национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ.

Для пациентов, получавших антигипертензивную терапию на момент визита 1, по решению врача могла быть назначена комбинация валсартана и гидрохлортиазида (Ко-Диован). В данном случае схему лечения и дозы препаратов выбирал врач с учетом уровня АД, биоэквивалентности препаратов в конкретных дозах, а

также с учетом индивидуальной клинической ситуации.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программ Microsoft Excel и SPSS 13.0. Применялась описательная статистика для анализа исходных характеристик исследуемой популяции. Данные представлены в виде процентного распределения признака (пол, факторы риска и т.д.) либо в виде средних значений и стандартной ошибки (показатели АД, частоты сердечных сокращений).

Применялись соответствующие параметрические тесты (критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок) и непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона). Выбор между параметрическими и непараметрическими методами осуществлялся на основании нормальности распределения показателей. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 650 пациентов, из них курящих — 268 (41,2%), некурящих — 382 (58,8%). Средний возраст пациентов составил $53,9 \pm 0,4$ года и статистически значимо не различался между группами пациентов. Соотношение мужчин и женщин в группе курильщиков составило 79,7%/20,3%, среди некурящих преобладали женщины: 39,1%/60,9% ($p < 0,05$). Стаж курения, в среднем, составил $22,09 \pm 0,6$ лет, среднее количество выкуриваемых сигарет — $16,0 \pm 0,5$ в день. Анализ факторов риска и сопутствующих заболеваний установил, что их характер и частота встречаемости существенно не различались между группами пациентов. Наиболее часто как у курящих, так и у некурящих пациентов встречались гипертрофия левого желудочка, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемия. Реже отмечалось наличие хронической сердечной недостаточности, изменений сонных артерий по данным ультразвукового исследования, нарушений сердечного ритма. Различия в частоте встречаемости факторов риска и сердечно-

Таблица 1. Ориентировочная схема визитов пациента к врачу

Визит	1	2	3	4	5
Время	Нед. 0	Нед. 2	Нед. 4	Нед. 8	Нед. 12
Критерии включения/исключения	X				
Согласие пациента	X				
Данные анамнеза	X				
Краткое физикальное обследование	X	X	X	X	X
АД и ЧСС	X	X	X	X	X
Информация о курении	X	X	X	X	X
Сексуальная функция	X				X
Приверженность лечению		X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Курящие	Некурящие
Количество включенных пациентов	268 (41,2%)	382 (58,8%)
Средний возраст, лет	51,9±0,6	55,5±0,6
Соотношение мужчины/женщины (%)	79,7/20,3	39,1/60,9*
Стаж курения, лет	22,09±0,6	–
Количество выкуриваемых сигарет в день	16,0±0,5	–
Сердечно-сосудистые заболевания, %	75,6	73,2
Гипертрофия левого желудочка, %	80,4	80,9
Дислипидемия, %	72,6	76,8
Микроальбуминурия, %	14,4	16,1
Изменения сонной артерии, %	22,6	30,9*
Нарушения сердечного ритма, %	21,5	27,0
СД 2-го типа, %	12,2	19,7
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	11,9	11,5
Хроническая сердечная недостаточность, %	29,3	44,5*
Острое / транзиторное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	3,7	6,6*
Поражение почек, %	11,9	13,7
Поражение периферических артерий, %	17,0	15,0
*p<0,05 курящие vs некурящие		

сосудистых заболеваний между группами были в своем большинстве незначимыми. При этом статистически значимо большая частота некоторых из них у

некурящих пациентов (хроническая сердечная недостаточность, острое/транзиторное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, изменения сонной артерии) может быть объяснена возможным отказом пациентов от курения при выявлении у них данных заболеваний или факторов риска и «переходом» пациента в категорию некурящих (табл. 2). Кроме того, проведенное исследование носило наблюдательный характер, и исходная информация о наличии признаков поражения органов-мишеней и факторах риска была получена из данных анамнеза, а не путем проведения специального обследования пациентов в рамках исследования.

В табл. 3 представлены основные результаты изменения гемодинамических показателей в течение 12 недель применения валсартана у курящих и некурящих пациентов. Отмечено статистически значимое снижение САД и ДАД в каждой группе между первым и пятым визитами. Среднее снижение САД в группе курящих пациентов составило 37,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 37,6 мм рт.ст. (p<0,01). Среднее снижение ДАД в группе курящих пациентов составило 18,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 15,9 мм рт.ст. (p<0,01). При этом не было выявлено значимых различий динамики САД и ДАД между группами. Различия в уровне АД отсутствовали на каждом визите (рис. 1).

В обеих группах пациентов при применении терапии, основанной на валсартане, был достигнут хороший контроль АД. Целевой уровень АД<140/90 мм рт.ст. был достигнут у 96,2% курящих и 96% некурящих пациентов. Количество пациентов, ответивших на терапию в соответствии с заданными критериями, в группе курящих пациентов составило 99%, в группе не-

Таблица 3. Основные показатели гемодинамики в течение исследования

Показатель	Курящие n=268	Некурящие n=382	p†
САД (мм рт.ст.), визит 1	163,1±1,15	163,2±0,87	p>0,05
САД (мм рт.ст.), визит 5	125,6±0,74	125,6±1,48	p>0,05
Δ САД (мм рт.ст.), визит 1 – визит 5	-37,5 (p<0,01)	-37,6 (p<0,01)	
Δ САД (%), визит 1 – визит 5	23 (p<0,001)	23,1 (p<0,001)	p>0,05
ДАД (мм рт.ст.), визит 1	97,9±0,52	97,2±0,63	p>0,05
ДАД (мм рт.ст.), визит 5	79,4±0,78	81,3±2,63	p>0,05
Δ ДАД (мм рт.ст.), визит 1 – визит 5	-18,5 (p<0,01)	-15,9 (p<0,01)	
Δ ДАД (%), визит 1 – визит 5	18,9 (p<0,001)	16,3 (p<0,001)	p>0,05
ЧСС, уд/мин, визит 1	76,7±0,64	76,9±1,45	p>0,05
ЧСС, уд/мин, визит 5	68,9±0,87	70,8±2,64	p>0,05
Δ ЧСС, уд/мин, визит 1 – визит 5	-7,8 (p<0,01)	-6,1 (p<0,01)	p>0,05
Ответ на терапию, (%)*	99,0±0,6	96,1±1,04	p>0,05
Достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.), (%)**	96,2±1,2	96,0±1,0	p>0,05
*ответ на терапию: достижение ДАД <90 мм рт.ст. или снижение на 10 мм рт.ст. или более от исходного уровня;			
**целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. для общей группы пациентов; †p курящие vs некурящие			

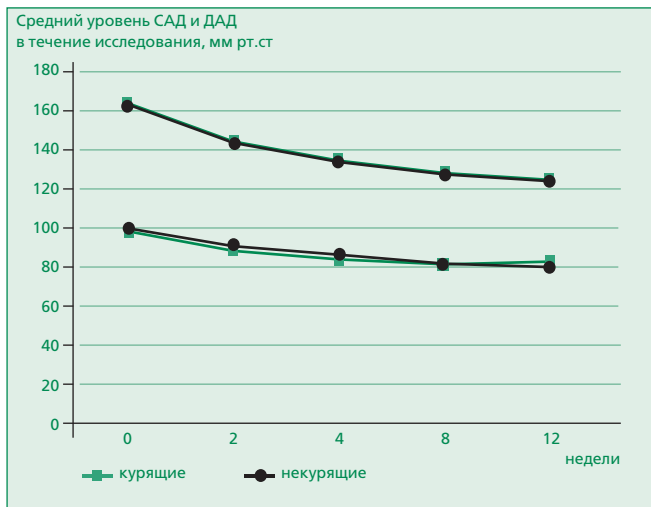


Рисунок 1. Динамика средней величины АД в группах курящих и некурящих пациентов на фоне терапии, основанной на валсартане, в течение 12 недель исследования

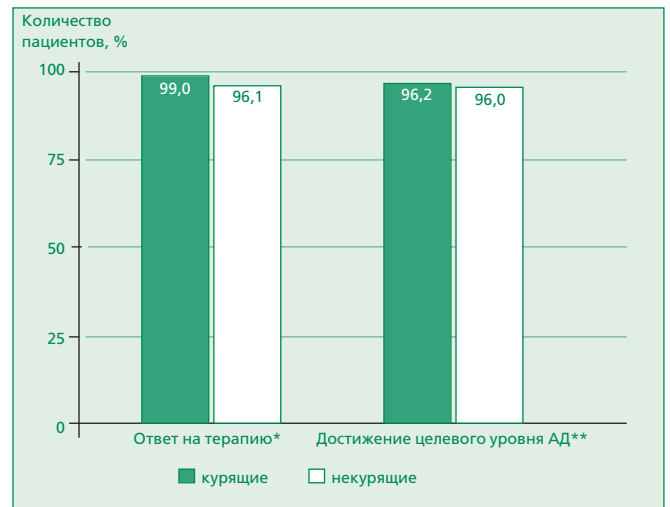


Рисунок 2. Достижение ответа на терапию и контроля АД в процессе исследования*

*ответ на терапию: достижение ДАД <90 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст. или более от исходного уровня;
**целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. для общей группы пациентов.

курящих — 96,1% (рис. 2). По этим показателям также не было выявлено статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами пациентов.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в процессе лечения значимо снизилась (на 7,8 и 6,1 ударов в минуту в группе курящих и некурящих пациентов, соответственно), при этом различий между двумя группами выявлено не было.

Таким образом, исследование показало одинаковую антигипертензивную эффективность валсартана в виде монотерапии и в составе комбинаций у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ (см. табл. 3).

Особый интерес представляет анализ подгруппы пациентов с СД 2-го типа. В исследовании приняло участие 105 пациентов с СД 2-го типа, из них 33 пациента были курящими и 72 некурящими. Все пациенты, страдавшие СД, находились на комбинированной терапии на основе валсартана. На рис. 3 представлена динамика основных гемодинамических показателей в данной подгруппе.

У некурящих пациентов с СД уровень АД от 1 к 5 визиту значимо снизился со 166,6/97,7 до 126,3/79,3 мм рт.ст., у курящих пациентов — со 161,8/96,8 мм рт.ст. до 128,0/81,9 мм рт.ст. Динамика АД за 12 недель лечения составила, соответственно, в группе некурящих пациентов -40,3/-18,4 мм рт.ст ($p<0,01$), среди курящих -33,8/-14,9 мм рт.ст. ($p<0,01$). ЧСС значимо снизилась, соответственно, на 8,5 и 6,2 ударов в минуту.

Целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. достигнут у 60,6% курящих и 55,6% некурящих пациентов. Доля пациентов, ответивших на терапию, в группе курящих пациентов составила 93,9%, в группе некурящих — 94,3% (рис. 4; $p>0,05$ между двумя ис-

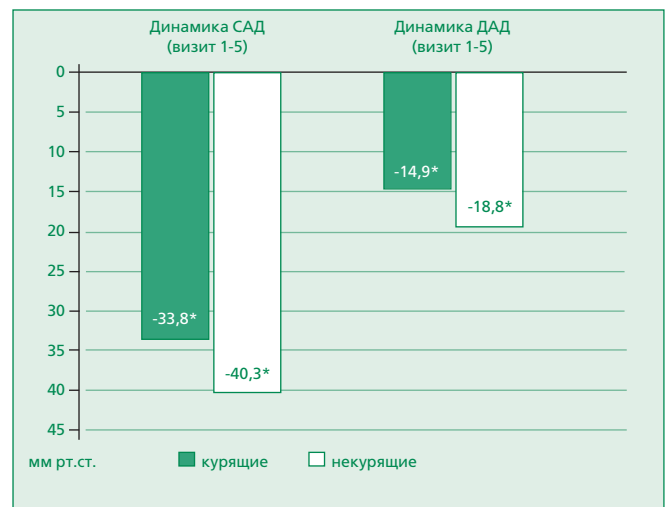


Рисунок 3. Основные показатели гемодинамики в течение исследования в подгруппе пациентов с сахарным диабетом

*- $p<0,01$ визит 5 vs визит 1 и $p>0,05$ курящие vs некурящие

следуемыми группами).

Различий в изменении уровня АД между двумя группами пациентов не выявлено. Таким образом, валсартан одинаково эффективно снижал АД у курящих и некурящих пациентов с СД.

Пациенты и врачи одинаково высоко оценили эффективность валсартана в виде моно- или в составе комбинированной терапии: 94,4% пациентов и 95,1% врачей отметили эффективность препарата как «хорошую» и «очень хорошую».

Переносимость лечения была высокой. За время наблюдения не было отмечено случаев серьезных нежелательных явлений. 95,7% пациентов и 96,9% врачей

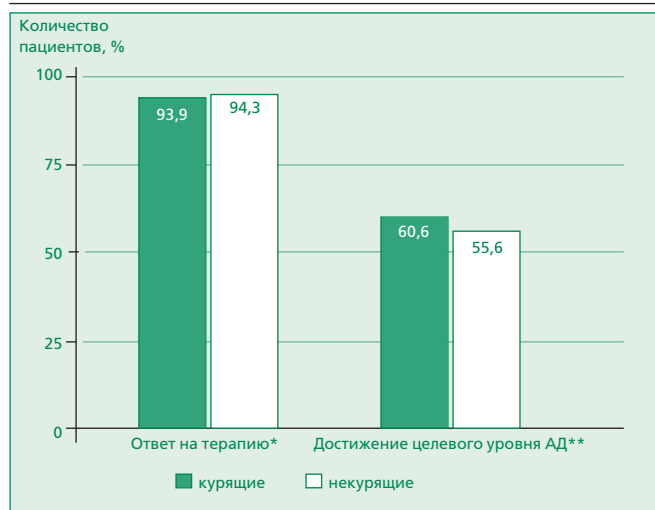


Рисунок 4. Достижение ответа на терапию и контроля АД у пациентов с сахарным диабетом*

*ответ на терапию: достижение ДАД <90 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст. или более от исходного уровня; **целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом

оценили переносимость терапии как «хорошую» и «очень хорошую». Результаты оценки влияния терапии на отдельные показатели сексуальной функции, проведенной в рамках данного исследования, будут представлены в отдельной публикации.

О «хорошей» и «очень хорошей» приверженности лечению терапии, основанной на валсартане, сообщили 93,1 % пациентов и 92,9 % врачей.

Обсуждение

Валсартан обладает отчетливым дозозависимым антигипертензивным эффектом, подтвержденным в многочисленных клинических исследованиях. При однократном приеме препарат контролирует АД в течение 24 часов, не нарушая циркадный профиль АД. При этом возможен прием препарата как утром, так и вечером [11, 12]. Эффективность валсартана, по меньшей мере, сопоставима с другими классами препаратов: ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, диуретиками, бета-адреноблокаторами, а также другими представителями класса БРА. По данным некоторых исследований, по антигипертензивной эффективности валсартан превосходит некоторые ингибиторы АПФ и ряд БРА [13, 14].

Настоящее исследование подтвердило уже известную высокую эффективность терапии, основанной на валсартане, у пациентов с АГ. При этом впервые показано, что препарат одинаково эффективен у курящих и некурящих пациентов с АГ: среднее снижение АД в группе курящих пациентов составило 37,5/18,5 мм рт.ст., в группе некурящих пациентов — 37,6/15,9 мм рт.ст. Доля пациентов, ответивших на терапию, в группе курящих пациентов составила 99,0%, в группе некурящих — 96,1%. Весьма высокой оказалась эффективность валсартана у пациентов с СД: более чем у 50%

пациентов удалось добиться целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. При этом не было различий по степени снижения АД и проценту пациентов, достигших контроля АД, между курящими и некурящими пациентами.

Таким образом, можно говорить о том, что на эффективность валсартана не оказывает влияния такой распространенный сердечно-сосудистый фактор риска, как курение.

Хорошо известно, что курение является важнейшим фактором риска развития АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, и именно с отказа от данной вредной привычки следует начинать лечение. Тем не менее, борьба с курением является сложной социальной и медицинской задачей, стратегически не решенной на данный момент в России. Имеются данные о том, что курение может отрицательно влиять на некоторые эффекты антигипертензивной терапии, в том числе БРА. Так, в исследовании SM Kyvelou et al. было продемонстрировано выраженное снижение АД при применении БРА в монотерапии или в комбинации с диуретиком [9]. АД снизилось со 163,9/100,7 до 131,6/82,8 мм рт.ст. в течение 4 недель. Не было выявлено различий антигипертензивной эффективности между курящими и некурящими пациентами, что совпадает с результатами нашего исследования. Однако в работе [9] отмечено, что снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и амилоида А сыворотки у курящих пациентов было статистически значимо меньшим, чем у некурящих.

В исследовании LIFE показано, что БРА лозартан превосходит бета-адреноблокатор атенолол в снижении риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Проведенный субанализ этого исследования показал, что данный результат был также подтвержден в подгруппе никогда не куривших пациентов. При анализе курящих пациентов данное доказанное преимущество лозартана над атенололом не достигло уровня статистической значимости, что может свидетельствовать о существенном негативном влиянии курения на эффективность антигипертензивной терапии. Также в данном субанализе было еще раз подтверждено, что сам факт курения значимо ухудшал прогноз у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка вне зависимости от назначенного лечения, что еще раз подтверждает необходимость борьбы с этим фактором риска [10].

В исследовании VALIANT у пациентов с инфарктом миокарда была доказана эквивалентность валсартана и ингибитора АПФ каптоприла в снижении риска сердечно-сосудистых событий. В этом исследовании не изучалось влияние курения на эффективность терапии, но в дополнительном анализе было показано, что у молодых пациентов (18-45 лет), в отличие от пациентов

старшего возраста, курение статистически значимо ухудшало прогноз, что подчеркивает важность коррекции этого фактора риска именно у молодых пациентов [15].

Таким образом, курение может оказывать существенное влияние на эффективность антигипертензивных препаратов, в том числе ограничивать их плеiotропные эффекты и даже нивелировать позитивное влияние лечения на сердечно-сосудистый прогноз. Следовательно, курение остается тем фактором риска, который необходимо обязательно исключать у пациентов с АГ, даже несмотря на высокую антигипертензивную эффективность современных препаратов.

Интересные данные были получены в субисследовании VALUE. Как известно, в исследовании VALUE валсартан и амлодипин оказались одинаково эффективными в снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [16]. В субанализе было показано, что курение не оказывает значимого влияния на эффективность валсартана в сравнении с амлодипином в предотвращении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, т.е. совпадает с результатами основного исследования [17]. Нами также не было выявлено различий антигипертензивной эффективности валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами. С учетом перечисленных выше результатов некоторых исследований можно также предположить, что отдельные препараты (в частности валсартан, амлодипин) могут иметь преимущества при применении у курящих пациентов с АГ.

Хорошо изучена и многократно доказана не только антигипертензивная эффективность валсартана, но и его способность улучшать сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ (VALUE) [16], сердечной недостаточностью (VAL-HeFT) [18], инфарктом миокарда (VALIANT) [15] и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (JIKI HEART Study, KYOTO HEART Study) [19]. Суммарно в исследования валсартана с изучением влияния препарата на риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти было включено более 50 000 пациентов.

Завершившееся в 2009 году исследование KYOTO Heart Study следует упомянуть отдельно. Оно было инициировано и проведено независимыми исследователями в Японии и ставило целью изучить влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти режимов терапии с добавлением валсартана в сравнении с режимом без включения БРА [20]. В обеих группах лечения исходная терапия не отменялась и могла включать любые антигипертензивные препараты, кроме БРА. Исследование включило 3031 пациента и было досрочно завершено через 3,27 года ввиду значимого преимущества терапии на основе валсартана. В исследовании было отмечено существенное снижение риска сер-

дечно-сосудистых осложнений (первичная конечная точка исследования) на 45% ($p<0,00001$), инсульта — на 45% ($p<0,0149$), стенокардии — на 49% ($p<0,0106$), а также снижение риска новых случаев СД на 33% ($p<0,0282$). Важно, что между группами лечения не было значимых различий в уровне исходного АД и его динамики в процессе наблюдения. Средний уровень АД менее 140/80 мм рт.ст. был достигнут уже в течение первых 6 месяцев терапии. Таким образом, применение валсартана позволило существенно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с терапией, не включавшей БРА. При этом отсутствие различий в динамике АД между группами сравнения позволяет говорить о том, что снижение риска не зависит от гипотензивного эффекта валсартана.

Настоящее исследование подтвердило высокую переносимость лечения на основе валсартана. Более 95% пациентов и врачей оценили ее как «очень хорошую» или «хорошую». Крайне высокой оказалась и приверженность терапии.

Действительно, одной из характерных отличительных особенностей и своеобразной «визитной карточкой» БРА является отличная переносимость с частотой нежелательных явлений, сопоставимой с плацебо, что ведет к лучшей приверженности пациента лечению. В работе BS Bloom et al., включившей более 20 тысяч больных АГ, из пациентов, которым назначали диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, через 1 год лечения на терапии остались, соответственно, 38, 43, 50 и 58%. Для БРА этот показатель составил 64% ($p=0,007$ в сравнении с ингибиторами АПФ) [21]. Более того, доказано позитивное влияние валсартана на такой важнейший аспект качества жизни, как сексуальная функция у мужчин и женщин с АГ [22–24], что также может являться одним из значимых факторов, объясняющих максимально длительное сохранение пациентами приверженности назначенному лечению.

Настоящее исследование имеет и некоторые ограничения, связанные с его дизайном. Исследование не было рандомизированным, открытым и наблюдательным, что может ограничивать интерпретацию результатов эффективности и переносимости ввиду отсутствия группы контроля и, как правило, меньшей частоты сообщения о нежелательных явлениях. С другой стороны, подобный дизайн исследования позволяет получить большой массив данных и дает лучшее представление о применении антигипертензивной терапии в реальной повседневной клинической практике России.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и переносимость валсартана в виде моно- или в составе ком-

бинированной терапии. Полученные данные свидетельствуют о сходной антигипертензивной эффективности препарата у курящих и некурящих пациентов с АГ.

Таким образом, эффективность применения валсартана не зависит от наличия такого фактора риска, как курение, что существенно расширяет возможности его использования у пациентов с АГ. Вместе с тем, курение является важнейшим сердечно-сосудистым фактором риска, способным ограничивать эффективность антигипертензивной терапии. Поэтому фармакотерапия АГ должна обязательно дополняться борьбой с курением с целью максимального улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов.

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования

Врачи-участники: Андриянов М.Т., Анфалова Л.К., Багдулина Е.Н., Бевзо Г.В., Бикбаева Г.М., Борушнова О.В., Борщев А.В., Брыков С.А.,

Булашова О.В., Булыгина Е., Валова М.П., Варнакова Л.Н., Васильева О.А., Велижанова И.А., Владимирский В.Е., Воронкова Н.Б., Гзоган М.Н., Главатских И.А., Глебова С.А., Глухова М.М., Глуценко Н.П., Горбачева Е.В., Горбунова Е.Н., Гуминиченко Г.Е., Евтеева Е.П., Елисеева Н.П., Еременко И.А., Ефимова Н.В., Жевагина И.А., Жукова У.Н., Запольских Л.Г., Затонский С.А., Зотова Е.В., Иванова В.Е., Иванова Л.П., Иволгин Е.М., Игнатова И.В., Калюта В.А., Карандасова Л.М., Карпук В.И., Карташова Л.В., Картина Н.П., Киракозов Д.А., Кириллов Д.А., Колесникова И.Е., Комаров А.А., Котовская Л.И., Кротикина Е.А., Кузнецова Е.А., Кунах Е.А., Куприянова Н.В., Куратникова Е.Н., Курочкина С.Д., Лазанович В.В., Ларионова А.П., Липчанская Т.П., Малахова Е.В., Манафова Н.П., Мангушева А.Р., Мауричева Т.Г., Набоких Н.Б., Николаева И.В., Нимакаева Г.Р., Новрузова З.М., Орлов А.Г., Остроушко Н.И., Пархандеева Т.С., Пасечная Н.А., Пахомова А.Л., Пендюх С.В., Пирогов А.Л., Полякова Т.Ф., Попова О.В., Поспелова Н.В., Разумовский И.Э., Рапацкая М.М., Ревенкова Н.Н., Савельева Н.Ю., Самарина Н.П., Сафронов В.Ю., Свищунова Л.Н., Семухина Е.Н., Синельникова А.Г., Синотова Т.Н., Соколов А.И., Соколова Е.А., Сторчевой А.А., Стрельцова О.В., Стырова Т.К., Тихомирова Ю.И., Ткачева О.М., Фахретдинова Е.Р., Филиппова Э.В., Фрид С.А., Хайло Н.В., Хартова Н.В., Химушкина Е.Ю., Хомякова Н.Г., Царева Е.Е., Цветкова Л.А., Чаадаева М.И., Чашина О.И., Черныш В.Н., Шалишев И.Г., Шатунова И.М., Шашкова Т.В., Шелехова М.Б., Шиганова Г.М., Шошина И.Н., Шуркевич Н.П., Щербак М.Ф., Щукина Г.И., Ямилова А.Г., Янина Ю.А.

Литература

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006;(4):45-50.
- 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.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- 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.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
- Bobak M., Gilmore A., McKee M. et al. Changes in smoking prevalence in Russia, 1996-2004. *Tob Control* 2006;15(2):131-5.
- Schnoll R.A., Engstrom P.F., Subramanian S. et al. Prevalence and correlates of tobacco use among Russian cancer patients: implications for the development of smoking cessation interventions at a cancer center in Russia. *Int J Behav Med* 2006;13(1):16-25.
- Kyvelou S.M., Vyssoulis G.P., Karpanou E.A. et al. Beneficial effects of angiotensin II type 1 receptor blocker antihypertensive treatment on inflammation indices: the effect of smoking. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(1):21-7.
- Reims H.M., Oparil S., Kjeldsen S.E. et al. Losartan benefits over atenolol in non-smoking hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press* 2004;13(6):376-84.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42(3):283-90.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens* 2005;23(10):1913-22.
- Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2004;22(4):837-46.
- Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: A double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring. *Current Therapeutic Research* 2002;63(1):1-14.
- Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
- Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24(11):2163-8.
- Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
- Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369(9571):1431-9.
- Sawada T., Yamada H., Dahlof B. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009;30(20):2461-9.
- Bloom B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20(4):671-81.
- Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(3):177-80.
- Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14(1):27-31.
- Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2004;17(1):77-81.

Поступила 25.01.2010
Принята в печать 02.02.2010

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НЕБИВОЛОЛА У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

И.В. Осипова^{1*}, О.Н. Антропова¹, Е.И. Бравкова¹, А.Г. Зальцман², Т.Б. Белоусова², Т.В. Перевозчикова², И.А. Батанина²

¹ Алтайский государственный медицинский университет. 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

² Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул. 656038, Барнаул, ул. Молодежная, 20

Гемодинамические и метаболические эффекты небиволола у работников локомотивных бригад с впервые выявленной артериальной гипертензией

И.В. Осипова^{1*}, О.Н. Антропова¹, Е.И. Бравкова¹, А.Г. Зальцман², Т.Б. Белоусова², Т.В. Перевозчикова², И.А. Батанина²

¹ Алтайский государственный медицинский университет. 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

² Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул. 656038, Барнаул, ул. Молодежная, 20

Цель. Оценить влияние длительной монотерапии небивололом на артериальное давление (АД) (офисное, при самоконтроле, перед рейсом, при суточном мониторинге) и на метаболические показатели крови у работников локомотивных бригад с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В открытое проспективное неконтролируемое исследование были включены 50 машинистов и их помощников в возрасте 20-55 лет с впервые выявленной АГ 1-2-й степени, I-II стадии, умеренного или высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Длительность исследования составила 12 месяцев. Оценивали уровень офисного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) исходно, через 12 недель и 12 месяцев лечения; ежемесячные значения АД перед рейсами на протяжении 12 месяцев; основные показатели суточного мониторинга АД (СМАД) и биохимические параметры крови (глюкоза и липидный спектр) исходно и через 12 месяцев терапии. Также оценивали уровень среднесуточного АД при самоконтроле, приверженность лечению и переносимость небиволола.

Результаты. Длительная монотерапия небивололом позволяет достигнуть целевых значений офисного АД, АД при самоконтроле и по данным СМАД; обеспечивает контроль АД не только в выходной день, но и перед рабочей сменой. Эффективность небиволола при монотерапии – 88%. Использование небиволола оказывает положительное влияние на основные показатели СМАД (нагрузку давлением, вариабельность, суточный ритм), пульсовое АД, ЧСС и не имеет значимых негативных метаболических эффектов. Удовлетворительная приверженность лечению небивололом отмечена у 78% пациентов. Нежелательная реакция (брадикардия) отмечена у 2 (4%) больных.

Заключение. Небиволол у работников локомотивных бригад обладает высокой антигипертензивной эффективностью, метаболической нейтральностью и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, небиволол, антигипертензивная эффективность, метаболические факторы риска.

РФК 2010;6(1):37-41

Hemodynamic and metabolic effects of nebivolol in locomotive crew staff with newly diagnosed arterial hypertension

I.V. Osipova^{1*}, O.N. Antropova¹, E.I. Bravkova¹, A.G. Zaltsman², T.B. Belousova², T.V. Perevozchikova², I.A. Batanina²

¹ Altai State Medical University. Lenina pr. 40, Barnaul 656038, Russia

² Railway Clinical Hospital at Barnaul Station. Molodezhnaya ul. 20, Barnaul 656038, Russia

Aim. To evaluate influence of long-term monotherapy with nebivolol on blood pressure (BP) (office BP; self-monitoring BP, pre-trip BP monitoring, ambulatory BP monitoring (ABPM)) and metabolic blood profile in locomotive crew staff with newly diagnosed arterial hypertension (HT).

Material and methods. Locomotive crew engineers and their assistants (n=50; age 20-55 y.o.) with newly diagnosed HT 1-2 degree with moderate-to-high cardiovascular risk were included into the open prospective uncontrolled study. The study duration was 12 months. The office BP level, heart rate were evaluated initially, in 12 weeks and 12 months of treatment; pre-trip BP level – one time per month; ABPM and blood biochemical tests (glucose and lipid profile) - initially and in 12 months of therapy. Data of BP self-monitoring, nebivolol treatment compliance and safety was also evaluated.

Results. Long-term monotherapy with nebivolol allowed reaching the target level of office BP, self-monitoring BP, ABPM. Nebivolol provided BP control both in working days and in week end. Efficacy of nebivolol monotherapy was 88%. Nebivolol therapy improved basic ABPM indicators (load pressure, variability, daily rhythm), pulse BP, heart rate. Nebivolol had no significant negative metabolic effects, 78% of patients demonstrated sufficient compliance with nebivolol treatment. Adverse reaction (bradycardia) was observed in 2 (4%) patients.

Conclusion. Nebivolol has high antihypertensive efficacy, metabolic neutrality and good safety profile in the locomotive crew staff with newly diagnosed HT.

Key words: arterial hypertension, nebivolol, antihypertensive efficacy, metabolic risk factors.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):37-41

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): i.osipova@imex.ru

Сведения об авторах:

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., проф, зав.кафедрой факультетской терапии с курсом военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии АГМУ

Антропова Оксана Николаевна, к.м.н., доцент той же кафедры
Бравкова Елена Игоревна, к.м.н., врач ОКБ на станции Барнаул
Зальцман Александр Григорьевич, к.м.н., заслуженный врач РФ, главный врач той же больницы

Белоусова Татьяна Борисовна, к.м.н., зав. терапевтическим отделением той же больницы

Перевозчикова Татьяна Викторовна, зав. отделением функциональной диагностики той же больницы

Батанина Ирина Александровна, зав. отделением лабораторной диагностики той же больницы

К профессиям с риском развития артериальной гипертензии (АГ) относят машинистов и их помощников [1]. Проблема применения лекарственных препаратов для лечения АГ у машинистов локомотивов и их помощников, а также водителей других видов транспорта без отрыва от работы обсуждалась в рамках симпозиума «Лекарственные средства и безопасность движения» [2]. Сложность выбора препарата для лечения АГ у водителей транспортных средств обусловлена тем, что у них не всегда легко определить истинные уровни АД. Во время предстартового периода, включающего в себя предрейсовый медицинский осмотр (ПРМО), из-за

большого напряжения измеряемое АД обычно выше, чем в период дальнейшей работы [1].

Учитывая широкую распространенность АГ у работников локомотивных бригад и их профессиональные функции, выбор препарата для длительного лечения заболевания имеет большое значение, в частности с позиций обеспечения безопасности движения. Такой препарат должен быть удобен в применении, оказывать стойкий антигипертензивный эффект и, главное, не вызывать побочных действий, способных помешать профессиональной деятельности [3]. Кроме того, назначая антигипертензивную терапию, целесообразно учитывать повышенную стресс-реактивность у данного контингента работающих и назначать препараты, уменьшающие активность симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1]. Небиволол – новый селективный β_1 -адреноблокатор III поколения, оказывающий дополнительное сосудорасширяющее действие благодаря модуляции высвобождения эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (NO) [4]. Благодаря высокой селективности в отношении β_1 -адренорецепторов и вазодилатирующим свойствам, небиволол обладает высокой антигипертензивной активностью [5]. Небиволол не влияет на операторскую работоспособность, не снижает профессионально значимых качеств [6], а также нивелирует влияние на уровень глюкозы и липидов крови. Поэтому он рекомендован для лечения АГ без прекращения профессиональной деятельности у авиапилотов [7], у водителей автотранспорта [8] и у работников локомотивных бригад [9,10].

Цель настоящего исследования – провести оценку влияния длительной монотерапии небивололом на показатели гемодинамики и метаболические факторы риска у работников локомотивных бригад с впервые выявленной АГ.

Материал и методы

Изучение эффективности небиволола (Небилет®, Berlin-Chemie, Германия) проводилось у 50 пациентов в открытом проспективном неконтролируемом исследовании на базе терапевтического отделения Отделенческой клинической больницы станции Барнаул. Все пациенты были мужчинами, работающими в локомотивном депо станции Барнаул по профессии машинист или помощник машиниста локомотива трудоспособного возраста (20-55 лет) с впервые выявленной, АГ 1-2-й степени, I-II стадии, умеренного или высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Измерение АД проводилось трехкратно в положении сидя после 5-минутного отдыха. Диагноз АГ основывался на данных не менее двух измерений «офисного» АД, которые производили с временным интервалом 1 месяц. Критериями впервые выявленной АГ служили:

анамнез повышения офисного АД не более 3 месяцев, отсутствие медикаментозного лечения на момент обследования.

Критериями исключения были: АГ 3-й степени, III стадии, очень высокого риска ССО; наличие анамнеза заболевания АГ более 3-х месяцев; симптоматическая АГ; нарушения ритма и проводимости; острые заболевания или обострение сопутствующих хронических заболеваний в течение последних 2-х месяцев. В период проведения исследования дополнительными критериями исключения служили: необходимость назначения комбинированной терапии при сохранении АД выше целевых значений или других антигипертензивных препаратов; отсутствие у пациентов приверженности лечению; возникновение побочных эффектов, требующих отмены терапии; отказ от участия в исследовании.

После проведения обследования с целью уточнения диагноза АГ пациентам была назначена монотерапия небивололом. Поскольку до включения в исследование пациенты антигипертензивных препаратов не получали, отмывочный период отсутствовал. Период наблюдения составил 12 месяцев. Число пациентов, участвовавших в исследовании до его завершения, составило 30 человек. Остальные 20 пациентов выбыли из исследования по следующим причинам: отсутствие приверженности лечению ($n=11$); развитие побочных эффектов ($n=2$); необходимость использования комбинированной терапии ($n=6$); отказ от лечения ($n=1$). Средний возраст пациентов составил $39,3 \pm 0,7$ лет, стаж их производственной деятельности – $16,9 \pm 0,7$ лет. Пациентов с АГ 1-й степени было 63,3%, 2-ой – 36,7%; с I-й стадией заболевания – 66,7%, со II-й – 33,3%. Число пациентов с умеренным риском ССО составляло 40%, с высоким – 60%. Небиволол назначали в начальной дозе 2,5-5 мг однократно в сутки. При отсутствии достижения целевого уровня АД каждые 2 недели проводили постепенное увеличение дозы препарата на 2,5 мг/сут. Контрольная оценка гемодинамических показателей проводилась через 12 недель и 12 месяцев исследования. В ходе титрования через 12 месяцев доза небиволола составила $4,9 \pm 0,1$ мг/сут.

«Офисное» систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) определяли непрямым аускультативным методом Н.С. Короткова. Офисное АД определялось исходно, через 12 недель и 12 месяцев лечения. Самостоятельный контроль АД каждый пациент проводил в домашних условиях ежедневно с занесением результатов в индивидуальные дневники самоконтроля на протяжении 12 месяцев. За этот период рассчитывали средние ежедневные значения самостоятельно измеренных уровней САД и ДАД в исследуемых группах пациентов. Предрейсовое АД во время ПРМО оценивалось при помощи автоматизированной системы

предрейсовых осмотров (АСПО) на базе комплексов КАПД-01-СТ (ЗАО НПП «Системные технологии», Санкт-Петербург). Изучено ежемесячно в среднем $10,4 \pm 4,7$ предрейсовых измерений САД и ДАД каждого пациента за период 12 месяцев.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили в поликлинических условиях с использованием портативного аппарата 2421 («A&D Company», Япония) в течение 26-28 часов; интервалы измерений АД в дневное (7-23 ч) время составляли 15 минут, в ночное (23-7 ч) – 30 минут. Методом СМАД определяли основные показатели: средние значения САД, ДАД (дневные, ночные, суточные), суточную ЧСС. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени гипертензии (ИВ, %), отражающему время, в течение которого АД в дневные часы превышало 140/90 мм рт.ст., а в ночное время 120/80 мм рт.ст. Выраженность двухфазного ритма определяли по суточному индексу (СИ, %) как отношение среднедневных показателей к средненочным. В зависимости от величины СИ были выделены типы суточного ритма («dipper» – СИ = 10-20%; «non-dipper» – СИ < 10%; «night-peaker» – СИ < 0; «over-dipper» – СИ > 20%). Вариабельность АД (STD) рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения и рассматривали как повышенную, если она превышала нормальные показатели хотя бы за один период времени. Пульсовое АД рассчитывали как разницу между среднесуточными значениями САД и ДАД. СМАД проводили исходно и через 12 мес лечения.

Содержание глюкозы в плазме капиллярной крови определяли глюкозооксидантным методом на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (Австрия) с помощью набора реагентов (фотоглюкоза). Уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови, взятой в утренние часы натощак после 12-14-часового голода на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (Австрия). Были использованы реагенты фирмы «Human» (Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedewald et al. (1972) [11]: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2$. Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле А.Н. Климова (1999) [12]: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Приверженность лечению оценивали путем подсчета количества принятых пациентом антигипертензивных

препаратов. Анализ приверженности лечению проводили по данным дневников самоконтроля, куда помимо значений АД каждый пациент заносил данные о названии используемого препарата, его дозе, указывал время и дату приема, переносимость препарата, возникновение побочных эффектов на протяжении 12 месяцев.

Обработку данных проводили с помощью пакета программ BIOSTAT с предварительным определением соответствия выборки закону нормального распределения. Количественные сведения представлены в виде средней величины и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистическую значимость различий средних величин устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнение значимости различия долей проводили с помощью параметрического Z-критерия с использованием поправки Йейтса на непрерывность. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивная эффективность небиволола оценивалась по его влиянию на уровень АД, измеренный с использованием четырех методов: «офисное» АД; предрейсовое измерение, самоконтроль и суточное мониторирование. Установлено, что небиволол оказывал антигипертензивное действие в течение 1 недели и приводил к снижению «офисного» САД и ДАД на 16,3 и 13,6%, соответственно, ($p < 0,001$) до целевых значений.

Однако при более длительном лечении отмечалось нарастание эффекта (табл. 1), максимальное снижение САД наблюдалось через 12 недель терапии на 19,3% ($p < 0,001$) и сохранялось на этом уровне через 12 месяцев лечения (снижение на 18,5% от исходного, $p < 0,001$). Снижение ДАД через 12 недель и 12 месяцев лечения составляло 14,5 и 13,8%, соответственно, ($p < 0,001$). У большинства пациентов (88%) монотерапия была эффективной, а в 12% случаев потребовалась комбинированная терапия. Подобные данные согласуются с результатами многих исследований, посвященных антигипертензивному эффекту небиволола [13, 14].

У пациентов, принимающих небиволол, средний ежедневный уровень САД и ДАД составлял $126,7 \pm 0,9$ и $82,5 \pm 0,4$ мм рт.ст., соответственно, т.е. соответствовал целевым значениям АД.

Средние ежемесячные предрейсовые САД и ДАД за 12-месячный период времени на фоне терапии небиволола

Таблица 1. Динамика «офисного» АД на фоне лечения (n=30)

Показатель	Исходно (1)	Через 12 нед. (2)	$\Delta 1-2, \%$	Через 12 мес. (3)	$\Delta 1-3, \%$
САД, мм рт.ст.	$154,2 \pm 1,4$	$124,5 \pm 0,6^{***1-3}$	19,3	$125,6 \pm 0,8^{***1-4}$	18,5
ДАД, мм рт.ст.	$95,5 \pm 0,7$	$81,7 \pm 0,3^{***1-3}$	14,5	$82,3 \pm 0,4^{***1-4}$	13,8
Δ – изменение показателя в %; *** $p < 0,001$ – значимость различия показателей между значениями					

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне лечения небивололом (n=30)

Показатель	Исходно	Через 12 мес	Δ, %
САД день, мм рт.ст.	131,4±1,4	118,3±0,7 ***	10,0
САД ночь, мм рт.ст.	116,8±1,2	108,6±0,8***	7,0
ДАД день, мм рт.ст.	81,7±1,1	76,4±1,1**	6,5
ДАД ночь, мм рт.ст.	71,4±1,2	67,1±0,8**	6,0
САД сут., мм рт.ст.	125,8±1,4	117,2±0,7***	6,8
ДАД сут., мм рт.ст.	77,9±1,2	73,1±0,8**	6,2
ИБ САД день, %	35,3±1,6	26,7±1,0 ***	24,4
ИБ САД ночь, %	34,2±1,2	26,3±1,1 ***	23,1
ИБ ДАД день, %	32,2±1,2	25,4±1,0 ***	21,1
ИБ ДАД ночь, %	34,8±1,2	27,9±1,1 ***	19,8
STD САД день, мм рт.ст.	13,4±0,6	11,3±0,5 **	15,7
STD САД ночь, мм рт.ст.	12,8±0,6	10,8±0,5 *	15,6
STD ДАД день, мм рт.ст.	11,6±0,5	9,9±0,4 *	14,7
STD ДАД ночь, мм рт.ст.	10,9±0,5	9,5±0,4 *	12,8
Пульсовое АД, мм рт.ст.	47,8±0,7	43,9±0,6 ***	8,0

Δ – изменение показателя в %; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 – значимость различия показателей по сравнению с исходными данными

вололом соответствовали целевому уровню для допуска пациентов с АГ в рейс (рис. 1).

Было установлено положительное влияние небиволола на основные показатели СМАД (табл. 2). По данным СМАД, на фоне лечения небивололом отмечалось снижение средних суточных, средних дневных и ночных значений САД (p<0,001) и ДАД (p<0,01). Снижение уровня АД сопровождалось уменьшением нагрузки давлением для САД в дневные часы на 24,4% (p<0,001) и ночью на 23,1% (p<0,001), а также для ДАД в дневное время на 21,1% (p<0,001) и в ночные часы на 19,8% (p<0,001). Уменьшилась также вариабельность САД в дневные часы на 15,7% (p<0,01), в ночные – на 15,6% (p<0,05), ДАД в дневные – на

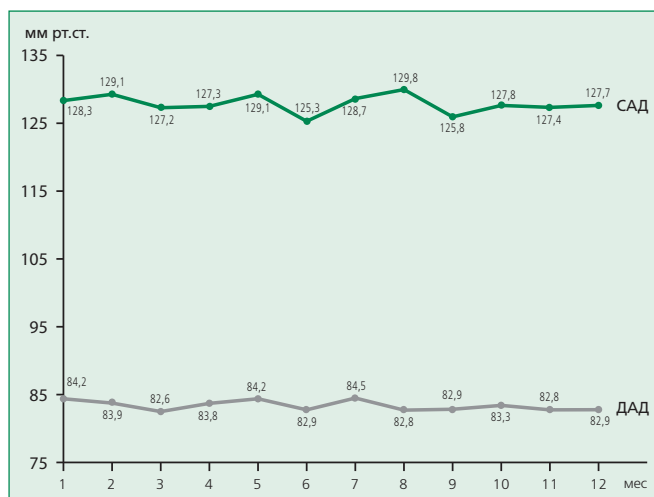


Рисунок 1. Ежемесячные предрейсовые САД и ДАД на фоне лечения небивололом (n=30)

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей крови при лечении небивололом (n=30)

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	Δ, %
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,2	4,9±0,2	5,8
ТГ, ммоль/л	1,48±0,11	1,31±0,08	11,5
ОХС, ммоль/л	5,25±0,21	4,69±0,18*	10,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,05	1,15±0,04	10,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,68±0,2	3,15±0,17*	14,4
ИА, ед.	4,25±0,3	3,52±0,2*	17,2

Δ – изменение показателя в %;
* p<0,05 – значимость различия показателей по сравнению с исходными данными.

14,7% (p<0,05), в ночные – на 12,8% (p<0,05). На значение небиволола снижало пульсовое АД на 8,0% (p<0,001). Значимого влияния небиволола на суточный ритм АД выявлено не было.

На фоне терапии небивололом отмечена тенденция к нормализации суточного ритма САД и ДАД, т.е. уменьшению количества «non-dippers» (до 40 и 43,3%) и увеличению «dippers» (до 60 и 56,7%). Однако значимых различий между числом «non-dippers» и «dippers» САД и ДАД не выявлено (p>0,05), что, вероятно, было связано с исходным количеством пациентов, имеющих нормальный суточный ритм АД. Исходно не было «over-dippers» САД и ДАД, и к 12 месяцу лечения отсутствовали «over-dippers» и «night-peakers» САД и ДАД. Полученные данные о влиянии небиволола на основные показатели СМАД согласуются с результатами других исследований [15].

При оценке гемодинамических эффектов небиволола учитывалось влияние на ЧСС как показатель активности СНС и самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Оценка влияния небиволола на ЧСС проводилась через 7 дней, 12 недель и 12 месяцев лечения.

Исходный уровень ЧСС составлял 77,1±2,2 уд/мин, на фоне лечения небивололом ЧСС эффективно снизилась через 7 дней до 66,8±0,8 уд/мин (13,4%; p<0,001). При более длительном лечении отмечалось нарастание пульс-урежающего действия и максимальное снижение ЧСС до 63,7±0,6 уд/мин (17,4%; p<0,001) наблюдалось через 12 недель терапии и сохранялось на этом уровне через 12 месяцев лечения (64,5±0,8 уд/мин., т.е. снижение на 16,3%; p<0,001).

Большинство пациентов (78%) имели удовлетворительную приверженность лечению небивололом (из общего числа включенных в исследование), в среднем приверженность составила 85,6±0,6%. Вероятно, этому способствовали следующие обстоятельства: простой режим дозирования небиволола (монотерапия с однократным его приемом); гипотензивная эффективность препарата; хорошая пере-

носимость лечения; использование методов для повышения приверженности лечению (самоконтроль АД, ведение индивидуальных дневников и динамический контроль за их ведением, контроль АД с помощью АСПО). Из побочных эффектов, требующих отмены терапии, была выявлена брадикардия у 2 (4%) (с ЧСС 52 и 54 уд./мин.). Такое небольшое количество побочных эффектов объясняется β_1 -суперселективностью и дополнительным сосудорасширяющим действием, опосредуемым NO [16].

Анализ влияния небиволола на показатели липидного и углеводного обмена свидетельствовал об отсутствии негативных метаболических эффектов и положительном влиянии на уровень ОХС ($p < 0,05$), ХС ЛПНП ($p < 0,05$) и ИА ($p < 0,05$) (табл. 3).

Заключение

Исследования последних лет продемонстрировали

важность измерения АД вне кабинета врача с целью точной оценки тяжести АГ и идентификации более высокого риска у некоторых пациентов с нормальным АД. Поэтому при оценке антигипертензивного эффекта препаратов необходимо учитывать не только офисное АД, но и АД при самоконтроле, на рабочем месте.

Четырехуровневый контроль АД у работников локомотивных бригад с АГ: «офисного»; при самоконтроле; перед рейсом и по данным СМАД — позволяет эффективно контролировать АД не только в выходной день, но и перед рабочей сменой. Небиволол оказывает пульс-урежающее действие, положительно влияет на основные показатели суточного профиля АД (нагрузку давлением, вариабельность и суточный ритм) и пульсовое АД. Небиволол обладает метаболической нейтральностью, не оказывая негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена.

Литература

1. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Атькова Е.О. Антигипертензивные препараты и психофизиологические качества водителей. М.: МЦНМО; 2005.
2. Гутникова О.В. Возможность коррекции отрицательного действия антигипертензивных препаратов на психологические качества машинистов локомотивов. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.; 2007. С. 111-7.
3. Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Калужная А.С. и др. Безопасность гипотензивной терапии у работников локомотивных бригад. Материалы I-ой международной конференции «Актуальные вопросы железнодорожной медицины». М.; 2004. С. 33-5.
4. Cockcroft J.R., Chowieniczky P.J., Brett S.E. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274(3): 1067-71.
5. Mangrella M., Rossi F., Fici F., Rossi F. Pharmacology of nebivolol. Pharmacol Res 1998;38(6):419-31.
6. Moen M.D., Wagstaff A.J. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs. 2006;66(10): 1389-40.
7. Воронков Ю.И., Анитов Ю.М., Филатова Л.М. и др. Небилет: эффективность и безопасность при монотерапии лиц летного состава с гипертонической болезнью I стадии, допущенных к летной работе. Методические рекомендации. М.; 2002.
8. Калмыкова М.А., Эльгаров А.А., Эльгаров М.А. Фармакотерапия водителей автотранспорта с артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца. Материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2009». М.; 2009. 109-11.
9. Давлетова Л.С., Хохлов А.Л., Долгова Л.Н. и др. Нарушение психофизиологической адаптации у машинистов локомотивов с гипертонической болезнью (по данным автоматизированной системы предрейсового медицинского осмотра), принимающих небиволол и атенолол. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.; 2007. С. 56-65.
10. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Ильина Т.В. Лекарственные средства и безопасность движения поездов. Методическое пособие. М.: МГУПС, РАПС; 2008.
11. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18(6):499-502.
12. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер; 1999.
13. Бувальцев В.И., Небиеридзе Д.В., Спасская М.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности небиволола у больных артериальной гипертензией в условиях поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2(1): 9-16.
14. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A Randomised Comparison of the Effects of Nebivolol and Atenolol with and without Chlorthalidone on the Sexual Function of Hypertensive Men. Clin Drug Invest 2005; 25(6): 409-16.
15. Эринчек В.П., Иванов Н.В., Антигипертензивная эффективность монотерапии β_1 -кардиоселективным адреноблокатором небивололом у больных метаболическим синдромом. Сборник тезисов Международного симпозиума «Центральная нервная система и патология органов кровообращения» (18-19 мая 2006). Артериальная гипертензия. 2006;12(приложение):96-7.
16. Преображенский Д.В. Небиволол — суперселективный β_1 -адреноблокатор третьего поколения: клиническая фармакология и опыт в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Трудный пациент 2008; 6(4): 11-8.

Поступила 14.09.2009

Принята в печать 08.12.2009

ОСОБЕННОСТИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.В. Хоролец*, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Л.И. Кательницкая

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

Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда

Е.В. Хоролец*, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Л.И. Кательницкая

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

Цель. Изучить пуриновый обмен и перекисное окисление липидов (ПОЛ) в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМnST), выявить изменение данных показателей под действием тромболитической терапии (ТЛТ).

Материал и методы. В исследование включен 91 пациент, средний возраст $60,8 \pm 1,2$ лет. В зависимости от степени тяжести ОСН Killip I-III степени, больные ИМnST разделены на три группы, при наличии показаний всем пациентам проводилась ТЛТ. Оценивали показатели пуринового обмена (активность 5'-нуклеотидазы, ксантиноксидазы и уровень мочевой кислоты), ПОЛ (активность супероксиддисмутазы, каталазы и величина супероксиданионрадикала).

Результаты. В условиях энергетического дефицита формируется порочный круг увеличения активности ферментов пуринового обмена, нарушения равновесия антиоксидантной защиты (АОЗ) и прооксидантов. По мере прогрессирования ОСН происходит увеличение активности ксантиноксидазы, что, в конечном итоге, приводит к повышению МК и развитию отека легких. Выявлено повышение активности АОЗ у пациентов после ТЛТ, что является компенсаторным механизмом организма в ответ на реперфузию, однако не позволяет стабилизировать пуриновый обмен.

Заключение. Таким образом, пациенты с отеком легких имеют максимальные нарушения пуринового и липидного обмена по сравнению с другими пациентами с ИМnST. ТЛТ способствует повышению активности АОЗ, но не приводит к стабилизации пуринового обмена.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тромболитиз.

РФК 2010;6(1):42-47

Peculiarities of purine metabolism and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction

E.V. Horolets*, L.A. Haishева, S.V. Shlyk, L.I. Katelnitskaya

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

Aim. To study purine metabolism and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) in dependence on severity of acute heart failure (AHF). To evaluate effects of thrombolytic therapy on purine metabolism and lipid peroxidation.

Material and methods. 91 patients (age $60,8 \pm 1,2$ y.o.) with STEMI and AHF (Killip 1-3) was included into the study. Patients were randomized into 3 groups in dependence of AHF severity. Markers of purine metabolism (activity of 5'-nucleotidase, xanthineoxidase and uric acid level) and lipid peroxidation (superoxide dismutase and catalase activity, superoxide-anion radical level) were evaluated.

Results. Purine metabolism activity increases, antioxidant and prooxidant balance disturbs at the condition of energy deficiency. AHF progression leads to increase in xanthine oxidase activity, urinary acid level and lungs edematization. Thrombolytic therapy increases antioxidant activity (response on reperfusion), but does not lead to purine metabolism stabilization.

Conclusion. Thus, severity of heart failure in patients with STEMI correlates with disorders of purine and lipid metabolism. Thrombolytic therapy leads to rising in antioxidant protection, but does not lead to stabilisation of purine metabolism.

Key words: myocardial infarction, heart failure, thrombolysis.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):42-47

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kata-maran@mail.ru

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной в структуре общей смертности в РФ. На их долю приходится 56,5% [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики России за 2007 г., заболеваемость болезнями системы кровообращения составила 26,2 на 1000 населения. Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает являться одной из ведущих причин летальных исходов и по-прежнему привлекает внимание исследователей.

В литературе уделяется внимание и изучению содержания мочевой кислоты (МК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. М. Alderman и

соавт. выявили прямую связь между уровнем МК и развитием ССЗ [2]. Ряд авторов показали зависимость между уровнем МК и выраженностью гипоксии при сердечной недостаточности. Они обнаружили корреляции между пиком насыщения кислородом и уровнем МК [3].

Упоминания о взаимосвязи между концентрацией МК и частотой развития ИМ появились с 1950-х годов [4]. Проведенные позже эпидемиологические исследования подтвердили наличие связей между повышением уровня МК и риском коронарных заболеваний как в общей популяции, так и среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [5,6]. В исследовании LIFE было показано, что уменьшение уровня МК связано с меньшей частотой сердечно-сосудистой смерти, а также меньшим развитием инсульта, ИМ [7]. Вероятнее всего, уровень МК повышает коронарный риск, увеличивая адгезию, агрегацию тромбоцитов, и влияет на оксидантный стресс [8].

Оксидантный стресс является составной частью патогенеза многих заболеваний. Это состояние гомеостаза, характеризующееся увеличением содержания сво-

Сведения об авторах:

Хоролец Екатерина Викторовна - ассистент кафедры внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

Хаишева Лариса Анатольевна - к.м.н., ассистент той же кафедры внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

Шлык Сергей Владимирович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

Кательницкая Людмила Ивановна - д.м.н., профессор бывшая заведующая кафедрой внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

бодных радикалов [9]. Степень и характер тканевых повреждений, нарушений биохимических процессов зависят от выраженности изменений свободнорадикального окисления. В условиях острой коронарной катастрофы активность антиоксидантной системы является одним из важнейших показателей уровня мобилизации компенсаторных механизмов [10].

При гипоксии на фоне дефицита аденозинтрифосфата (АТФ) нарушаются процессы энергозависимого транспорта ионов через биологические мембраны и пути образования МК. Гипоксия индуцирует усиление трансформации ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, с помощью которой осуществляется окисление без участия никотинамидадениндинуклеотида с образованием супероксиданионрадикала. Усиление образования свободных радикалов в указанной системе обусловлено накоплением субстратов реакции — ксантина и гипоксантина [11]. В конечном этапе это приводит к увеличению продуктов пуринового обмена, перекисное окисление липидов (ПОЛ) с повышенным образованием уровня МК и супероксиданионрадикала (рис. 1).

Прогноз ИМ передней локализации левого желудочка хуже, чем при нижней [12]. При этом, чем больше размер очага некроза, тем выше вероятность развития сердечной недостаточности и более неблагоприятный исход заболевания.

Отмечено [13], что проведение тромболизиса у пациентов старше 60 лет позволяет снизить развитие таких осложнений, как острая левожелудочковая недостаточность, острая аневризма, рецидив ИМ, летальный исход. По данным исследования GISSI-1, включившего 12000 больных, в первые 12 ч ИМ установлено снижение смертности на 18%, а у больных с тромболизисом, проведенным в первый час от начала заболевания, — на 47%. Эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) при передней локализации ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) больше, чем при задней и обратно пропорционально времени начала введения.

Цель исследования — изучить состояние пуринового обмена и ПОЛ в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) у пациентов с ИМпST и их изменение под действием ТЛТ.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с АГ старше 45 лет, которым впервые был установлен предварительный диагноз острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST передней стенки левого желудочка, осложненный ОСН по классификации Killip (I–III степени). Все пациенты поступали в кардиологическое отделение МЛПУ ГБСМП №2 г. Ростов-на-Дону в первые 24 часа от начала развития заболевания. Критерии исключения:

- запланированное стентирование;
- ОСН Killip IV;
- сахарный диабет; мочекаменная болезнь; хроническая почечная или печеночная недостаточность; онкологические заболевания; заболевания опорно-двигательного аппарата, требующие назначения нестероидных противовоспалительных препаратов; подагра или гиперурикемия в анамнезе;
- для женщин — репродуктивный возраст.

Обследован 91 пациент, средний возраст $60,86 \pm 1,2$ лет. Клинический диагноз ИМпST подтверждался на основании:

- клинических данных — продолжительность болевого синдрома более 20 мин, не купирующаяся приемом нитроглицерина;
- динамики электрокардиографии: подъем сегмента ST в двух и более последовательных отведениях, состояние которого оценивали по уровню точки $J \geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях $V_2 - V_3$ и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях;
- лабораторных данных: при госпитализации в течение первых суток определяли динамику повышения МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) с интервалом 6 ч, а достижение максимальной концентрации у больных после ТЛТ позволяло судить о восстановлении коронарного кровотока; через 12 ч от момента заболевания проводили качественное определение тропонина Т тест-полосками «ТРОП сенситив».

В исследование включались пациенты, продолжительность заболевания которых от момента возникновения болевого синдрома составила не более 24 часов. Учитывая цель исследования, все пациенты были разделены на три группы, в зависимости от степени тяжести ОСН Killip I–III степени: I группа — 23 человека (Killip I); II группа — 48 человек (Killip II); III группа — 20 человек (Killip III). Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев, средний возраст $59,83 \pm 0,79$ лет.

Пациенты получали терапию по поводу ИМпST: ТЛТ (24,2%), непрямые антикоагулянты (нефракционированный — 58,2%, низкомолекулярный — 41,8% гепарины), наркотические анальгетики (морфин гидрохлорид — 34%, другие — 85,7%). А также дезагреганты (аспирин, кардиомагнил, тромбо АСС — 91,21%), β -блокаторы (67,03%), иАПФ (74,7%), нитраты (62,6%), статины (37,4%), антагонисты кальция (17,5%). Время от начала заболевания до проведения ТЛТ составило в среднем $3,59 \pm 0,24$ ч. Среди пациентов после ТЛТ время определения МВ-КФК при поступлении в кардиологическое отделение и далее с интервалом 6 ч в течение первых суток составило: $3,59 \pm 0,24$ ч, $9,59 \pm 0,24$ ч, $15,59 \pm 0,24$ ч, $21,59 \pm 0,24$ ч. Максимальное повышение МВ-КФК у больных ИМ после ТЛТ выявлено в первые $15,59 \pm 0,24$ ч.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИМпСТ (M±m)

Показатель	Контроль, n=30	Все пациенты, n=91	Степень тяжести ОН		
			Killip I, n=23	Killip II, n=48	Killip III, n=20
Возраст, лет	59,8±0,8	60,7±1,2	57,7±2,5	59,6±1,4	70,8±3,2 ^{1-3, 2-3}
Частота дыхания, движений в мин	16,5±0,34	19,85±0,22*	19,38±0,31*	19,39±0,19*	22,6±0,79 ^{*1-3, 2-3}
ЧСС, ударов в мин	70,33±0,33	81,09±1,28*	81,23±0,89*	79,5±1,47*	88,6±5,14 ^{*2-3}
САД, мм.рт.ст.	116,67±2,11	132,75±2,52*	136,15±5,25*	129,58±3,02*	143,5±7,38 ^{*2-3}
ДАД, мм.рт.ст.	78,33±2,11	78,94±0,93	79,23±1,78	77,92±1,11	83,5±2,99 ²⁻³
Пульсовое АД, мм.рт.ст.	38,33±1,05	53,24±1,83*	54,62±4,33*	51,46±2,21*	60,0±4,71*
Объем талии, см	93,83±2,34	96,87±1,34	94,31±1,88	96,58±1,79	101,6±3,02 ^{*1-3}
Объем бедр, см	93,33±6,38	99,42±1,96	101,69±4,002	98,1±2,46	102,8±5,53
Индекс массы тела, кг/м ²	29,28±1,07	29,86±0,29	29,65±0,59	29,85±0,37	30,2±0,84
Курение, % (n)	--	43 (39)*	13 (3)	60,4 (29)	35 (7)
Наследственность, % (n)	40 (12)	52,7 (48)	34 (8)	56 (27)	65 (13)
ТГ, ммоль/л	1,5±0,08	1,54±0,03	1,58±0,07	1,52±0,03	1,62±0,04
ОХС, ммоль/л	5,03±0,03	5,59±0,04*	5,5±0,06*	5,57±0,04*	5,81±0,09 ^{*2-3}
ХС ЛВП, ммоль/л	1,13±0,02	1,01±0,01*	1,04±0,02*	1,01±0,01*	0,96±0,03 ^{1-3, 2-3}
ХС ЛНП, ммоль/л	3,17±0,07	3,86±0,04*	3,75±0,03*	3,87±0,05*	3,95±0,15 ¹⁻³
Индекс атерогенности	3,44±0,07	4,61±0,09*	4,3±0,12*	4,58±0,11*	5,16±0,27 ^{1-3, 2-3}

*— p<0,05 значимость различий по сравнению с контролем; 1-2 — p<0,05 значимость различий между I-II группами; 2-3 — p<0,05 значимость различий между II-III группами; 1-3 — p<0,05 значимость различий между I-III группами

В первые 24 часа после госпитализации кроме общепринятых клинических исследований изучали показатели, характеризующие состояние пуринового обмена и ПОЛ. Показатели пуринового обмена оценивали по активности 5'-нуклеотидазы, ксантиноксидазы и уровню МК. Активность 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови определяли методом N.L. Edwards (1980), ксантиноксидазы в плазме крови — по уровню образования в результате реакции МК [14, 15]. Содержание МК в плазме крови определяли колориметрическим методом с использованием фосфорновольфрамового реактива Фолина-Дениса с помощью набора фирмы «Эко-Сервис» (Россия). Показатели ПОЛ оценивали по активности супероксиддисмутазы (методом R. Fried, 1975), активности каталазы (методом М.А. Королюка, 1988) и величине супероксиданионрадикала [16-18]. За норму принимали показатели пуринового обмена и ПОЛ контрольной группы.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft). При нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента для оценки статистических различий между двумя группами количественных показателей. При сравнении нескольких групп использовали непараметрические кри-

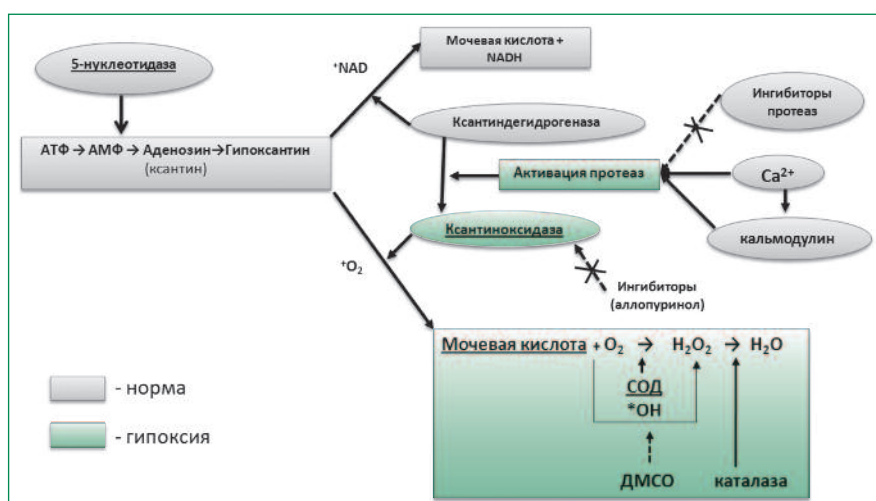


Рисунок 1. Пути активации и ингибции ксантиноксидазы в реакциях образования МК

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; АМФ — аденозинмонофосфорная кислота; ДМСО — диметилсульфоксид, СОД — супероксиддисмутаза, H₂O₂ — перекись водорода (Адаптировано из [11])

терии Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различия долей использовали z-критерий. При анализе корреляционных связей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). В таблицах представлены данные M±m. Статистически значимыми считали различия при p<0,05 [19].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследованных пациентов.

Таблица 2. Показатели пуринового обмена у больных ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН (М±m)

Группы	n	5'-нуклеотидаза (нмоль/мин мг)	Ксантиноксидаза (нмоль /мин /л)	Мочевая кислота (ммоль/л)
Контроль	30	5,39±0,12	15,9±0,44	0,28±0,01
Killip I	23	8,38±0,39	35,86±1,36	1,64±0,12
Killip II	48	8,75±0,19	42,88±1,08 ¹⁻²	1,9±0,13
Killip III	20	10,55±0,19 ^{1-3,2-3}	62,98±2,46 ^{1-3,2-3}	2,57±0,37 ^{1-3,2-3}

все данные в I-II-III группах значимо (p<0,05) отличаются от контроля; 1-2 – p<0,05 значимость различий между I-II группами; 2-3 – p<0,05 значимость различий между II-III группами; 1-3 – p<0,05 значимость различий между I-III группами

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов у больных ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН (М±m)

Группы	n	Супероксиддисмутаза (усл.ед на 1 мл)	Супероксиданионрадикал (нмоль супероксида на 10 ⁶ клеток в 1 ч)	Каталаза (мкат /л)
Контроль	30	33,87±0,42	1,17±0,10	17,02±0,35
Killip I	23	23,42±1,69	3,19±0,35	21,52±1,35
Killip II	48	23,87±0,78	3,86±0,19	28,61±1,20 ¹⁻²
Killip III	20	24,5±1,54	6,21±0,55 ^{1-3,2-3}	30,8±3,41 ¹⁻³

все данные в I-II-III группах значимо (p<0,05) отличаются от контроля; 1-2 – p<0,05 значимость различий между I-II группами; 2-3 – p<0,05 значимость различий между II-III группами; 1-3 – p<0,05 значимость различий между I-III группами

Пациенты с ИМпСТ в отличие от здоровых добровольцев имели снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и более высокий уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), а также индекс атерогенности. При объективном исследовании у них выявлено увеличение частоты дыхания, ЧСС, САД, пульсового АД по сравнению с контролем.

Среди пациентов с отеком легких установлено значимое снижение ХС ЛВП, увеличение возраста, уровня ОХС, ХС ЛНП, ЧСС, САД, ДАД по сравнению с другими пациентами с ИМпСТ. Полученные данные можно объяснить активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатно-адреналовой систем, уменьшением образования АТФ, нарушением сократительной функции миокарда у данной категории пациентов.

Учитывая, что пациенты группы Killip III испытывают максимальный дефицит кислорода, мы попытались ответить на вопрос, какие изменения происходят в пуриновом обмене и в системе антиоксидантной защиты в данной ситуации.

В табл. 2 представлены основные показатели, характеризующие состояние пуринового обмена у пациентов с ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН. Изучаемые показатели пуринового обмена у пациентов с ИМпСТ были нарушены по сравнению с контролем (p<0,05). При этом активность ксантиноксидазы возрастала по мере прогрессирования ОН, что также подтверждается тесной прямой корреляционной связью между уровнем ксантиноксидазы (КО) и классом Killip (r=0,57, p<0,001). В то же время, при анализе активности 5'-нуклеотидазы и концентрации МК среди

пациентов с ИМпСТ отмечалось статистически значимое повышение этих показателей только у пациентов с отеком легких.

Таким образом, обнаружение при гипоксии и ишемии у пациентов с отеком легких увеличенного количества МК может быть связано с активным окислением ксантина; ключевую роль в этом играет активация КО, которую мы наблюдаем по мере прогрессирования ОН. Кроме того, посредством активизации свободнорадикального механизма КО участвует в процессах воспаления и эндотелиального повреждения. В синтезе МК в норме основная роль отводится печени и сосудистому эндотелию, в сердце КО локализуется преимущественно в эндотелии капилляров, поэтому при гипоксии повышенная генерация МК идет в клетках эндотелия капилляров. Соответственно, повышение уровня МК можно рассматривать как проявление негативного влияния гипоксии на микроциркуляцию. По данным литературы [3], между уровнем МК и гипоксией имеется патогенетическая связь.

Отек легких сопровождается гипоксемией, усилением образования гипоксантина в ксантин и переходом ксантиндегидрогеназы в оксидазную форму и, как следствие, повышением образования супероксиданионрадикала [20].

В табл. 3 представлены анализируемые показатели ПОЛ у пациентов с ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН. Активность супероксиддисмутаза ниже, а активность каталазы и уровень супероксиданионрадикала статистически значимо выше у пациентов с ИМпСТ, по сравнению с контролем. При прогрессировании ОН значимых различий активности супер-

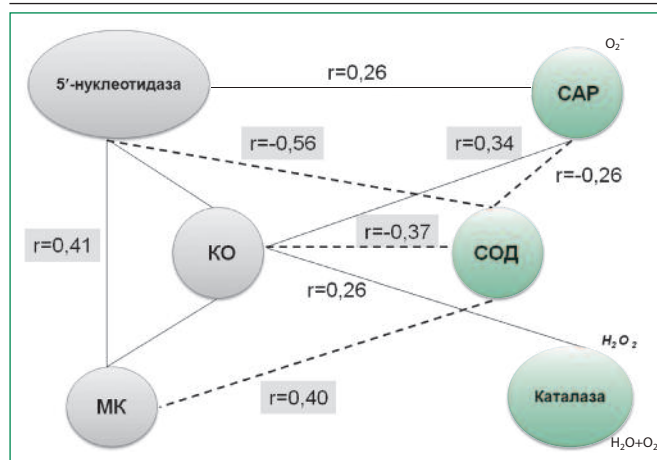


Рисунок 2. Корреляционный анализ пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных ИМпСТ

— прямая связь; - - - обратная связь

МК – мочевая кислота

КО – ксантиноксидаза

СОД – супероксиддисмутаза

КАП – супероксиданионрадикал

оксиддисмутазы в зависимости от степени тяжести ОН не получено.

Значительное снижение активности супероксиддисмутазы создает условия для неконтролируемого увеличения содержания супероксиданионрадикала, это способствует изменению функциональной активности клеток и вызывает их необратимое повреждение. У пациентов с ИМпСТ с отеком легких уровень супероксиданионрадикала ($p < 0,01$) был выше не только по сравнению с контрольной группой, но и с группами Killip I и II ($p < 0,01$).

Известно, что степень и характер тканевых повреждений зависят от выраженности нарушений свободнорадикального окисления [21].

Контрольная группа имела значимое снижение активности каталазы по сравнению с больными ИМ. Мы наблюдали увеличение активности данного фермента по мере прогрессирования ОН. Каталаза наиболее длительно сохраняет свою высокую активность, так как почти не требует энергии для активации, поэтому ее максимальное увеличение активности у пациентов с отеком легких можно объяснить компенсаторными способностями организма, поскольку именно каталаза оказывает защитное действие на клеточные компоненты, препятствуя накоплению перекиси водорода [21].

Важным патогенетическим звеном в реализации повреждения при ИМ является интенсификация процессов ПОЛ и угнетение системы антиоксидантной защиты [9]. При изучении взаимосвязей показателей пуринового обмена и антиоксидантной защиты выявлен ряд особенностей.

У пациентов с ИМпСТ ферменты пуринового обмена и уровень супероксиданионрадикала находятся в от-

Таблица 4. Характеристика показателей пуринового обмена и перекисного окисления липидов в зависимости от проведения ТЛТ ($M \pm m$)

Показатель	ТЛТ (n=22)	Без ТЛТ (n=65)	p
Возраст, лет	54,5 $\pm$ 3,5	61,2 $\pm$ 1,25	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,08	5,6 $\pm$ 0,04	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,06	1,55 $\pm$ 0,03	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 $\pm$ 0,01	1 $\pm$ 0,01	<0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,58 $\pm$ 0,09	3,87 $\pm$ 0,05	<0,05
Индекс атерогенности	4 $\pm$ 0,13	4,65 $\pm$ 0,09	<0,05
5'-нуклеотидаза, нмоль/мин мг	8,87 $\pm$ 0,28	8,94 $\pm$ 0,18	>0,05
Ксантиноксидаза, нмоль/мин/л	51,35 $\pm$ 4,6	45,46 $\pm$ 1,75	>0,05
МК, ммоль/л	1,91 $\pm$ 0,28	1,96 $\pm$ 0,11	>0,05
Супероксиддисмутаза, усл.ед на 1 мл	29,43 $\pm$ 1,56	23,55 $\pm$ 0,65	<0,05
Супероксиданионрадикал, нмоль супероксида на 10 ⁶ клеток в 1 ч	3,83 $\pm$ 0,41	4,09 $\pm$ 0,2	>0,05
Каталаза, мкат/л	33,7 $\pm$ 5,08	27,25 $\pm$ 1,03	<0,05

рицательной связи с активностью супероксиддисмутазы (рис. 2). Таким образом нарушается состояние динамического равновесия про- и антиоксидантов при ишемии на фоне дефицита АТФ и, как следствие, наблюдается увеличение активности ферментов 5'-нуклеотидазы и ксантиноксидазы. Это способствует накоплению уровня супероксиданионрадикала, снижению активности супероксиддисмутазы и повреждению структур клеточной мембраны. В условиях гипоксии увеличение активности ксантиноксидазы способствует повышению уровня супероксиданионрадикала ($r=0,34$, $p < 0,05$) и одновременно увеличению активности каталазы ($r=0,26$, $p < 0,05$), подтверждая компенсаторный механизм антиоксидантной системы.

Наличие положительных корреляций супероксиданионрадикала ($r=0,26$, $p < 0,05$), активности 5'-нуклеотидазы ($r=0,34$, $p < 0,05$) и ксантиноксидазы отражает снижение энергообеспечения миокарда при ишемии и усугубляет повреждение эндотелия свободными радикалами.

За исключением ТЛТ, проведенная медикаментозная терапия не влияла на показатели пуринового обмена и ПОЛ. Эффективный тромболитический был проведен у 22 (24,2%) больных. Такая низкая частота проведения ТЛТ связана с тем, что 61 (67%) пациентов поступили позже 12ч от начала заболевания, а 9 (9,8%) имели относительные противопоказания.

В группе пациентов с выполненной ТЛТ (табл. 4) отмечены значимые различия по возрасту и уровням ОХС, ХС ЛПН, индексу атерогенности и ХС ЛПВП по сравнению с пациентами, которым ТЛТ не проводилась. При изучении активности антиоксидантной защиты (АОЗ)

установлено повышение активности СОД и каталазы.

Прогрессирование оксидативного стресса с последующим высвобождением активных форм кислорода (АФК) и срыв адаптивных возможностей системы антиоксидантной защиты играет ведущую роль в патогенезе ИМ. В нормальном миокарде постоянно образующиеся АФК утилизируются ферментами системы АОЗ, тогда как в условиях ишемии снижение активности этой системы ведет к гиперпродукции АФК [22]. Повышение активности АОЗ после ТЛТ является компенсаторным механизмом организма, который позволяет миокардиальным клеткам справиться с выбросом свободных радикалов, произошедшим в условиях ишемии.

Вероятно, повышение активности АОЗ может привести к стабилизации пуринового обмена, уменьшению активации КО и, следовательно, к снижению МК. Однако это процесс длительный, требующий времени, именно поэтому показатели пуринового обмена у на-

ших пациентов после ТЛТ не отличаются от таковых у пациентов, которым ТЛТ не проводилось, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, пациенты с отеком легких имеют статистически значимо больший возраст, уровень САД, ДАД и максимальные нарушения липидного обмена по сравнению с другими пациентами с ИМпСТ. По мере прогрессирования ОСН происходит увеличение активности ксантиноксидазы, что в конечном итоге приводит к повышению МК и развитию отека легких. В условиях энергетического дефицита формируется порочный круг увеличения активности ферментов пуринового обмена и нарушения равновесия антиоксидантной защиты и прооксидантов. ТЛТ способствует повышению активности АОЗ, что является компенсаторным механизмом организма в ответ на реперфузию, однако это не приводит к стабилизации пуринового обмена.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007;47(1):1-8.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999;34(1):144-50.
- Терещенко С.Н., Левчук Н.Н., Дроздов В.Н., Моисеев В.С. Уровень мочевой кислоты в крови больных с постинфарктной сердечной недостаточностью. Тер арх 2000;72(9):57-60.
- Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999;131(1):7-13.
- Wannamethee S.G. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. Curr Hypertens Rep 2001;3(3):190-6.
- Alderman M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. Curr Hypertens Rep 2001;3(3):184-9.
- Højeggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int 2004;65(3):1041-9.
- Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 1999;33(2):225-34.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 2002;82(1):47-95.
- Гацуба С.В. Гацуба В.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии. М.: 2005.
- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
- Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8 Приложение):1-66.
- Карлов С.М., Колиушко Г.И., Сиротников Е.Л. Эффективность тромболитической терапии в острый период инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста. Украинский терапевтический журнал 2002;(1):28-31.
- Edwards N., Cassidy J., Fox I. Lymphocyte 5'-nucleotidase deficiency in hypogammaglobulinemia: clinical characteristics. Clin Immunol Immunopathol 1980;17(1):76-88.
- Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. СПб: Интермедика; 1999.
- Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. Biochimie. 1975;57(5):657-60.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб дело 1988;(1):16-9.
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ Фолиант; 2000.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1999.
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008.
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006.
- Wamholtz A., Nickenning G., Schultz E. et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. Circulation 1999;99(15):2027-33.

Поступила 11.09.2009
Принята в печать 23.12.2009

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВОЙ КОМБИНАЦИИ – БЕТА-БЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛА (2,5/5 МГ) И ДИУРЕТИКА ГИДРОХЛОРТИАЗИДА (6,25 МГ)

О.Д. Остроумова*, А.Г. Сазонова, К.У. Резникова, А.В. Средняков, Е.А. Смолярчук

Московский государственный медико-стоматологический университет.

127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Антигипертензивная эффективность и вазопротективные свойства новой комбинации – бета-блокатора бисопролола (2,5/5 мг) и диуретика гидрохлортиазида (6,25 мг)

О.Д. Остроумова*, А.Г. Сазонова, К.У. Резникова, А.В. Средняков, Е.А. Смолярчук

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации бисопролола (БП) и гидрохлортиазида (ГХТ) на уровень артериального давления (АД) и кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени.

Материал и методы. В несравнительное открытое исследование включено 18 пациентов с АГ 1-й степени (7 мужчин, 11 женщин; возраст $50,1 \pm 5,7$ лет). Все пациенты получали комбинацию селективного бета1-адреноблокатора БП 2,5-5 мг и диуретика ГХТ 6,25 мг. Всем пациентам исходно и в конце периода наблюдения выполнены стандартное клиническое обследование, суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование среднечеребральных артерий с оценкой цереброваскулярной реактивности.

Результаты. Через 12 недель лечения (12 пациентов БП 5 мг/ГХТ 6,25 мг, 6 пациентов – БП 2,5 мг/ГХТ 6,25 мг) целевой уровень АД ($<140/90$ мм рт.ст.) достигнут в 100% случаев. Отмечено значимое снижение АД, как по данным рутинного измерения, так и по результатам СМАД. Исследование кровотока в среднечеребральных артериях выявило значимое увеличение коэффициента реактивности в ответ на пробы с гипер- и гиповентиляцией.

Заключение. Фиксированная комбинация БП и ГХТ имеет высокую антигипертензивную и вазопротективную эффективность.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, фиксированная антигипертензивная комбинация, бисопролол, церебральная гемодинамика.

РФК 2010;6(1):48-52

Antihypertensive efficacy and vasoprotective properties of a new combination of beta-blocker, bisoprolol (2,5/5 mg) and diuretic, hydrochlorothiazide (6,25 mg)

O.D. Ostroumova*, A.G. Sazonova, K.U. Reznikova, A.V. Srednjakov, E.A. Smolyarchuk

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Aim. To study influence of the fixed bisoprolol (BIS) + hydrochlorothiazide (HCT) combination on blood pressure (BP) level and a blood flow in middle cerebral artery in patients with a arterial hypertension (HT), 1 degree.

Material and methods. 18 patients with HT 1 degree (7 men, 11 women; age $50,1 \pm 5,7$ y.o.) were included in the non-comparative open study. All patients received a combination of selective beta1-adrenoblocker (BIS 2.5-5 mg) and diuretic (HCT 6,25 mg). Initially and in 12 weeks of the treatment all patients had a standard clinical examination, ambulatory BP monitoring, ultrasonography of mesencephalic arteries for evaluation of the cerebrovascular blood flow reactivity.

Results. The target BP level ($<140/90$ mm Hg) in 12 weeks of the treatment (12 patients received BIS 5 mg/HCT 6,25 mg, 6 patients - BIS 2,5 mg/HCT 6,25 mg) was reached in 100% of patients. Besides, significant increase in cerebral blood flow reactivity was found in tests with hyper- and hyperventilation.

Conclusion. The fixed BIS/HCT combination has high antihypertensive and vasoprotective efficacy.

Key words: arterial hypertension, fixed antihypertensive combination, bisoprolol, cerebral blood flow.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):48-52

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

Основной причиной трудностей в лечении артериальной гипертензии (АГ) является многофакторность данного заболевания, поскольку у пациента одновременно имеются несколько механизмов подъема и поддержания повышенного артериального давления (АД). Поэтому монотерапия эффективна максимум у 40% пациентов [1]. Одним из путей улучшения ситуации является расширение показаний для использования комбинированной антигипертензивной терапии. Безусловно, появление фиксированных комбинаций от-

крывает в этой связи большие перспективы. Они обладают высокой эффективностью, обусловленной комбинацией различных воздействий на сердечно-сосудистую систему, хорошей переносимостью, связанной с низкой дозировкой составляющих компонентов. Кроме того, необходимо отметить простоту использования, способную улучшить приверженность пациентов лечению. Поэтому данная группа препаратов оптимальна в качестве стратегии первого выбора, то есть именно с нее имеет смысл начинать лечение пациентов с АГ [1].

Одной из рекомендуемых в настоящее время рациональных двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций является сочетание бета-блокатора и диуретика [2]. Так, обоснование комбинирования антигипертензивных препаратов с разными механизмами действия, главным образом, заключается в ожидании усиления антигипертензивной активности. Последняя

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней

Сазонова Ангелина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней

Резникова Каринэ Уктамовна, аспирантка кафедры факультетской терапии и профболезней

Средняков Алексей Васильевич, к.м.н., доцент той же кафедры

Смолярчук Елена Анатольевна, к.м.н., ст.лаб. той же кафедры

обусловлена различным воздействием компонентов на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, существует дополнительный антигипертензивный эффект за счет ослабления контррегуляторных механизмов, запускающихся в начале фармакологического вмешательства и ухудшающих гипотензивное действие лекарственных препаратов. Например, бета-блокаторы вызывают задержку натрия и повышение тонуса периферических сосудов, что ослабляет их антигипертензивную активность. Назначение диуретиков, антигипертензивное действие которых связано с мочегонным и вазодилатирующим действием, приводит к выведению жидкости из организма с потерей натрия, что позволяет усилить действие бета-адреноблокаторов. Бета-блокаторы, в свою очередь, подавляя активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (которая активируется при действии диуретиков), усиливают антигипертензивную активность диуретиков. Кроме того, комбинация бета-блокаторов и диуретиков привлекает внимание из-за низкой стоимости [1].

Основным ее недостатком является то, что оба компонента — бета-блокатор и диуретик — негативно влияют на липидный и углеводный обмен, а также снижают потенцию [1]. Чтобы уменьшить неблагоприятное влияние этой комбинации на обмен липидов и глюкозы, следует назначать небольшие дозы мочегонных — не более 6,25 мг гидрохлортиазида (ГХТ), а также использовать только высокоселективные бета-блокаторы (например, бисопролол) [1,2]. Как известно, обладая высокой селективностью, бисопролол нейтрален в отношении углеводного и липидного обмена, не ухудшает периферический кровоток [3,4]. Кроме того, бисопролол даже улучшает потенцию [5].

К наиболее известным фиксированным комбинациям диуретика и бета-блокатора относятся: Тенорик (атенолол 50/100 мг + хлорталидон 25 мг; IPCA Laboratories Ltd, Индия), Лопрессор НСТ (метопролол 50/100 мг + ГХТ 25/50 мг; препарат в РФ не зарегистрирован), Индерид (пропранолол 40/80 мг + ГХТ 25 мг; препарат в РФ не зарегистрирован) и др. Как видно, ни одна из этих комбинаций не соответствует современным требованиям и не может быть рекомендована для лечения пациентов с АГ. Данные комбинации содержат либо высокие дозы ГХТ (Лопрессор НСТ, Индерид), либо диуретик хлорталидон, а также в их состав входят малоселективные бета-блокаторы со всеми присущими побочными эффектами.

Поэтому вызывает огромный интерес появление в России фиксированной комбинации высокоселективного бета-блокатора бисопролола 2,5/5/10 мг и ГХТ 6,25 мг — Лодоз (Никомед, Дания). Данный препарат эффективно снижает систолическое и диастолическое АД на протяжении всех суток при однократном

приеме [6].

Эффективность комбинации бисопролол+ГХТ (БП+ГХТ) в достижении целевого диастолического АД составляет 71-84%. При этом на фоне приема БП+ГХТ 2,5/6,25 целевого АД достигают почти 2/3 пациентов, БП+ГХТ 5/6,25 — 3/4 пациентов, а при использовании максимальной дозировки данной комбинации (10/6,25) — 80% пациентов [7]. Как известно, наиболее сложной задачей является лечение пациентов с изолированной систолической АГ, поскольку нормализация систолического АД — наиболее трудная задача. Показано, что 72% пожилых пациентов с изолированной систолической АГ реагируют на прием комбинации БП+ГХТ (Лодоз) в минимальной дозе (2,5/6,25), среднее снижение АД составило 20 мм рт.ст. [8].

Из-за невысоких дозировок составных компонентов комбинация БП+ГХТ отличается высокой переносимостью — частота побочных эффектов сопоставима с таковой плацебо [7]. При этом отмена из-за неблагоприятных эффектов на фоне лечения данной комбинацией составляет 5,1%, меньше, чем на фоне плацебо — 6,3%, и значительно меньше по сравнению с терапией амлодипином (почти 10%) и эналаприлом (7%) [7].

Продemonстрирована и метаболическая нейтральность комбинации БП+ГХТ в отношении углеводного, липидного, электролитного и пуринового обменов [9].

Таким образом, новая фиксированная комбинация бета-блокатора и диуретика (Лодоз) является единственной в своем классе, отвечающей современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам. Она лишена отрицательных свойств, присущих данному виду антигипертензивных комбинаций. Лодоз может применяться у всех пациентов с АГ, кроме пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, где препарат должен назначаться с ингибитором АПФ, антагонистом рецепторов к ангиотензину II или с дигидропиридиновым антагонистом кальция [1].

Мы хотели бы представить свой собственный опыт применения препарата Лодоз у 18 пациентов с АГ 1-й степени.

Цель исследования — изучение влияния фиксированной комбинации бисопролол и гидрохлортиазид (Лодоз) на уровень АД и кровоток в средней мозговой артерии у пациентов с эссенциальной АГ.

Материал и методы

В несравнительное открытое исследование включено 18 (7 мужчин, 11 женщин) пациентов с впервые выявленной или нелеченой АГ 1-й степени (средняя длительность АГ — $7,6 \pm 3,4$ года) в возрасте 36-63 лет (средний возраст $50,1 \pm 5,7$ лет). Из них систоло-диастолический вариант АГ имел место у 76% пациентов, а изолированная систолическая АГ — у 24% без ме-

таболического синдрома и сахарного диабета. У всех больных исходно отмечен нормальный уровень глюкозы натощак. Повышение общего холестерина более 5,0 ммоль/л выявлено в 44,4% случаев (8 из 18 человек), однако, ни в одном случае общий холестерин не превысил 6,0 ммоль/л. Гипертрофия миокарда левого желудочка, по данным ЭхоКГ, обнаружена у 66,7% больных, утолщение комплекса интима-медиа правой и/или левой сонных артерий – у 77,8%. Пациенты были информированы об участии в исследовании.

Все пациенты получали комбинацию селективного бета1-адреноблокатора бисопролола 2,5-5 мг и диуретика гидрохлортиазида 6,25 мг (Лодоз; Никомед, Дания) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Через 4 недели при недостижении целевого АД (менее 140 и 90 мм рт.ст.), доза препарата на однократный прием была изменена – бисопролола 5 мг и диуретика гидрохлортиазида также 6,25 мг. Срок наблюдения – 12 недель с момента достижения целевого АД.

Всем пациентам исходно и в конце периода наблюдения, помимо стандартного общеклинического обследования и измерения АД по методу Короткова, выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование среднимозговых артерий с оценкой цереброваскулярной реактивности.

Транскраниальную доплерографию (аппарат Siemens, Elegra, датчик частотой 2,5 МГц) проводили после 5-минутной адаптации обследуемого в положении лежа через темпоральное окно [10]. В режиме триплексного сканирования измеряли среднюю скорость кровотока, рассчитывали коэффициент реактивности в правой и левой средних мозговых артериях по общепринятым формулам [10]. При пробах показатели кровотока определяли на обеих сторонах исходно, во время гипервентиляции (1,5 мин) или задержки дыхания (40 с), сразу после окончания пробы. Временной интервал между пробами составлял не менее 15 мин [11]. СМАД проводили всем пациентам с использованием комплекса ABPM-04 фирмы "Meditech" (Венгрия). Мониторирование проводили в течение 24-х часов с 15-минутными интервалами в дневное время и с 20-минутными интервалами в ночные часы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 5.0. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ). Для изучения распределения дискретных признаков применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности хи-квадрат по Пирсону.

Результаты

Через 12 недель фармакотерапии в стабильной дозе

Таблица 1. Показатели офисного АД через 12 недель антигипертензивной терапии комбинацией БП+ГХТ в стабильной дозе у обследованных больных (М±м)

Показатель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт.ст.	158,0±1,17	134,1±2,39*
ДАД, мм рт.ст.	95,4±3,19	84,2±3,02*
ЧСС, уд./ми	86,0±1,72	74,1±3,06*

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; здесь и далее САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

Таблица 2. Показатели СМАД через 12 недель антигипертензивной терапии комбинацией БП+ГХТ в стабильной дозе у обследованных больных (М±м)

Показатель	Исходно	Через 12 недель
Среднедневное САД, мм рт.ст.	164,7±3,43	134,4±3,69*
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	94,8±2,46	79,8±2,98*
Среднечасовое САД, мм рт.ст.	126,1±2,84	118,1±3,25*
Среднечасовое ДАД, мм рт.ст.	76,8±1,21	70,4±1,18*

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

по данным рутинного измерения отмечено статистически значимое снижение систолического и диастолического АД, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 1):

У всех пациентов удалось достигнуть целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст., при этом 12 пациентов получали Лодоз в дозе 2,5/6,25 мг 1 табл. утром, а 6 пациентов – в дозе 5/6,25 мг 1 табл. в сутки утром. Кроме того, у 12 (66,6%) пациентов удалось достигнуть уровня АД менее 130/80 мм рт.ст., из которых 83,3% получали Лодоз 5/6,25 мг, а остальные Лодоз 2,5/6,25 мг.

По данным СМАД, также отмечено значимое снижение систолического и диастолического АД в дневные и в ночные часы (табл. 2):

Средняя скорость кровотока исходно составила в левой среднимозговой артерии 63,17±3,56 см/с, а в правой – 62,11±4,75 см/с. В конце периода наблюдения значимых изменений средней скорости кровотока не обнаружено (в левой среднимозговой артерии она составила 68,11±4,15 см/с, в правой среднимозговой артерии – 61,7±2,78 см/с). Однако через 12 недель фармакотерапии препаратом Лодоз в стабильной дозе выявлено значимое увеличение коэффициента реактивности в ответ на гиперкапническую (как в правой, так и в левой среднимозговой артериях) и гипокapническую нагрузку (в правой среднимозговой артерии) (табл. 3).

Кроме того, почти в 2 раза уменьшилось количество пациентов со сниженным коэффициентом реактивности

Таблица 3. Коэффициент реактивности на фоне антигипертензивного лечения комбинацией БП+ГХТ в стабильной дозе у обследованных больных ($M \pm m$)

Коэффициент реактивности	Исходно	Через 12 недель
Гипокапническая нагрузка (проба с гипервентиляцией)		
Правая среднемозговая артерия	0,29±0,003	0,34±0,003*
Левая среднемозговая артерия	0,34±0,002	0,36±0,019
Гиперкапническая нагрузка (проба с задержкой дыхания)		
Правая среднемозговая артерия	1,28±0,031	1,33±0,018*
Левая среднемозговая артерия	1,24±0,029	1,29±0,009*

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

на гипокапническую нагрузку. Исходно в левой среднемозговой артерии снижение коэффициента реактивности ниже нормальных величин (0,3-0,5) отмечено в 44,4% случаев, в правой среднемозговой артерии — в 50%. В конце периода наблюдения снижение коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку выявлено лишь в 22,8 и 27,8% случаев, соответственно. Также значительно уменьшилось количество пациентов со сниженными значениями (норма 1,3-1,6) коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку. До лечения снижение этого коэффициента обнаружено в 66,7% (левая среднемозговая артерия) и 61,1% случаев (правая среднемозговая артерия), тогда как через 12 недель антигипертензивной терапии препаратом Лодоз в стабильной дозе — в 45,5 и 38,9% случаев, соответственно.

Обсуждение

Полученные нами результаты совпадают с имеющимися литературными данными о высокой антигипертензивной эффективности комбинации БП+ГХТ в отношении как диастолического, так и систолического АД, в том числе у больных с изолированной систолической АГ [7,8]. Целевое АД по результатам рутинного измерения в нашем исследовании был достигнуто в 100% случаев, что превышает имеющиеся в литературе показатели (71-84% для всех доз, включая дозу 10/6,25 мг — не использовавшуюся в нашем исследовании) [7,8]. Однако в других исследованиях комбинация БП+ГХТ использовалась для лечения пациентов с АГ 1-2-й степени, тогда как в нашем все пациенты имели АГ 1-й степени. Мы также подтвердили высокую антигипертензивную эффективность комбинации БП+ГХТ на протяжении суток при однократном приеме утром [6].

Как известно, АГ является ведущим фактором риска инсульта [1,2]. Помимо острых нарушений мозгового кровообращения, при длительном течении АГ развивается особая форма его хронической недостаточности — гипертоническая лейкоэнцефалопатия, которая проявляется прогрессирующей деструкцией белого

вещества головного мозга и, как следствие, развитием сосудистой деменции подкоркового типа [12]. В основе патологического воздействия АГ на головной мозг лежит микроангиопатия мелких интрацеребральных сосудов.

В последнее время отечественные и зарубежные исследователи придают большое значение оценке цереброваскулярной реактивности как более чувствительному показателю состояния мозгового кровотока по сравнению с параметрами кровотока в покое [10, 13]. Под цереброваскулярной реактивностью понимают способность мозговых артерий изменять диаметр в ответ на воздействие различного рода специфических стимулов. Как оказалось, именно уровень реактивности мозговых сосудов определяет состояние цереброваскулярного резерва, сохранность которого в свою очередь обеспечивает функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения [14]. Однако данные литературы о цереброваскулярной реактивности у больных АГ крайне малочисленны. В большинстве этих работ указывается на отсутствие значимых различий в скоростных показателях кровотока в покое между больными АГ и пациентами того же возраста с нормальным АД [10, 15]. Некоторые авторы выявили статистически значимое увеличение скоростных показателей кровотока у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами [16]. Однако другие авторы обнаружили снижение скорости кровотока при АГ [17].

Гиперкапническая проба (ингаляция газовой смеси 5-7% CO_2 в воздухе или задержка дыхания) получила широкое распространение в исследовании цереброваскулярной реактивности. В норме гиперкапния снижает тонус преимущественно мелких артериол мозга, происходит снижение периферического сопротивления и увеличение скорости кровотока по внутричерепным артериям [18]. Существует модификация гиперкапнической пробы — внутривенное введение ацетазоламида (ингибитор карбоангидразы, вызывающий дилатацию церебральных артерий) [14]. По мнению ряда авторов, получаемые при пробе с задержкой дыхания параметры цереброваскулярной реактивности прямо коррелируют с показателями при вдыхании газовой смеси CO_2 и введением ацетазоламида [19]. Гипокапния (при гипервентиляции) приводит к изменениям противоположного характера — сужению артерий мозга и, как следствие, к повышению индексов резистентности и снижению скоростных показателей кровотока [14].

В литературе данные о цереброваскулярной реактивности при АГ малочисленны и противоречивы [10, 13, 15, 20]. Так, Н. Maeda и соавт. [13] при проведении проб с гипо- и гиперкапнией у пациентов с АГ обнаружили значимое снижение цереброваскулярной реактивности по сравнению с контролем. Кроме того, ав-

торы выявили у больных с АГ отрицательную корреляцию уровня цереброваскулярной реактивности с возрастом и длительностью заболевания. E. Troisi и соавт. [11] при проведении пробы с задержкой дыхания выявили у пациентов с АГ снижение коэффициента цереброваскулярной реактивности на 56%. В то же время, A. Ficzer и соавт. [10] (проба с ацетазоламидом), S. Signorelli и соавт. [15] (пробы с гипервентиляцией, с задержкой дыхания и с приемом нитроглицерина), а также L. Malatino и соавт. [20] (проба с гипервентиляцией) не обнаружили значимых различий цереброваскулярной реактивности при АГ без сердечно-сосудистых осложнений и в контроле.

До настоящего времени практически не изучено влияние антигипертензивных препаратов отдельных групп и фиксированных комбинаций на цереброваскулярную реактивность.

Нами впервые оценено влияние терапии фиксиро-

ванной комбинацией БП+ГХТ (Лодоз) в течение 12 недель на скорость кровотока в средней мозговой артерии и коэффициент реактивности у больных АГ. Обнаружено, что этот препарат улучшает цереброваскулярную реактивность у этих пациентов (коэффициент реактивности на гипер- и гипokaпническую нагрузку статистически значимо увеличился).

Безусловно, проведенное исследование имеет методические ограничения, поскольку оно было несравнительным и открытым.

Заключение

У больных с эссенциальной АГ фиксированная комбинация БП+ГХТ (Лодоз) обладает высокой антигипертензивной эффективностью, а также способна улучшать церебральную гемодинамику, то есть обладает вазопротективным эффектом.

Литература

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика; 2007.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
3. Haneda T, Ido A, Fujikane T, et al. Effect of bisoprolol, a beta 1-selective beta-blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension (in Japanese). Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1998;35(1):33-8.
4. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. J Cardiovasc Pharmacol. 1999;33(4):534-9.
5. Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. J Sex Marital Ther. 1992;18(4):325-31.
6. Lewin A.J., Lueg M.C., Targum S., Cardenas P. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. Clin Cardiol. 1993;16(10):732-6.
7. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of bisoprolol/HCTZ versus amlodipine, enalapril, and placebo. Cardiovasc Rev Rep. 1996;17(11):33-45.
8. Benetos A., Consoli S., Safavian A. et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. Am Heart J. 2000;140(4):E11.
9. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J. 1995;130(2):359-66.
10. Ficzer A., Valikovics A., Fülesdi B. et al. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. J Clin Ultrasound. 1997;25(7):383-9.
11. Troisi E., Attanasio A., Matteis M. et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. J Neurol Sci. 1998;159(1):115-9.
12. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина; 1997.
13. Maeda H., Matsumoto M., Handa N. et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. J Hypertens. 1994;12(2):191-7.
14. Верещагин Н.В., Бархатов Д.Ю., Лжибладзе Д.Н. Оценка цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий. Журн неврол психиатр им СС Корсакова. 1999;99(2):57-64.
15. Signorelli S.S., Buttò G., Riggio F. et al. Changes in cerebral vasomotor reactivity in relation to respiratory and metabolic stimuli: an analysis of its behavior in hypertensive and normotensive subjects. Clin Ter. 1996;147(10):469-74.
16. Aizawa T., Tazaki Y., Gotoh F. Cerebral circulation in cerebrovascular disease. World Neurol. 1961;2:635-48.
17. Sugimori H., Ibayashi S., Irie K. et al. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial Doppler study. Stroke. 1994;25(7):1384-9.
18. Markwalder T.M., Grolimund P., Seiler R.W. et al. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound Doppler study. J Cereb Blood Flow Metab. 1984;4(3):368-72.
19. Müller M., Voges M., Piepgras U., Schimrigk K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. Stroke. 1995;26(1):96-100.
20. Malatino L.S., Bellofiore S., Costa M.P. et al. Cerebral blood flow velocity after hyperventilation-induced vasoconstriction in hypertensive patients. Stroke. 1992;23(12):1728-32.

Поступила 27.01.2010

Принята в печать 18.02.2010

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АКТОВЕГИН НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ И ВАЗОМОТОРНУЮ ФУНКЦИИ МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

А.А. Федорович*, А.Н. Рогоза, Е.М. Канищева, С.А. Бойцов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс.

121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека

А.А. Федорович*, А.Н. Рогоза, Е.М. Канищева, С.А. Бойцов

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

Цель. Оценить влияние Актовегина (препарат депротеинизированного гемодеривата) на вазомоторную и метаболическую функции микрососудистого эндотелия кожи у здоровых добровольцев в процессе острого фармакологического теста.

Материал и методы. С использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии с вейвлет-анализом осцилляций микрокровотока была проведена оценка реакции микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста с препаратом Актовегин в коже предплечья у 24 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 18–26 лет ($21,9 \pm 2,7$), которым после исходной ЛДФ-метрии на правом предплечье выполняли внутривенное введение препарата Актовегин в левую кубитальную вену. Через 2 часа после окончания инфузии проводили повторное исследование микроциркуляторного кровотока. У пяти испытуемых по аналогичной схеме выполнили исследование с инфузией физиологического раствора.

Результаты. В результате инфузии Актовегина отмечалось увеличение максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма (на частоте 0,01 Гц) на 76% ($p < 0,001$) и увеличение функционального вклада микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии на 79% ($p < 0,001$). При контрольном исследовании с инфузией метаболически нейтрального физиологического раствора получено снижение данных показателей на 52% и 54%, соответственно. Под влиянием препарата Актовегин отмечается также значимое увеличение амплитуды миогенного ритма (снижение тонуса) на 35% ($p < 0,05$) и соответствующее умеренное снижение диастолического артериального давления на 3 мм рт.ст. ($p = 0,076$), что, вероятнее всего, обусловлено повышением выработки эндотелием оксида азота.

Заключение. Осцилляции микрокровотока на частоте 0,01 Гц отражают не только вазомоторную, но и обменную функции микрососудистого эндотелия. Препарат Актовегин, помимо улучшения утилизации тканями кислорода и глюкозы, приводит еще и к увеличению продукции оксида азота со снижением тонуса гладкомышечных клеток микрососудов.

Ключевые слова: микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, вазомоторная функция микрососудов, миогенный тонус, метаболическая активность, микрососудистый эндотелий, оксид азота, Актовегин.

РФК 2010;6(1):53–60

Actovegin influence on metabolic and vasomotor function of microvascular endothelial of human skin

A.A. Fedorovich*, A.N. Rogozha, E.M. Kanisheva, S.A. Boytsov

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

Aim. To evaluate effects of Actovegin (deproteinized hemoderivative) on vasomotor and metabolic functions of microvascular skin endothelium in healthy volunteers during acute pharmacological test.

Material and methods. 24 healthy male volunteers, aged 18–26 years ($21,9 \pm 2,7$), received Actovegin i.v. during 2 hour infusion through the left cubital vein. Right forearm skin laser Doppler flowmetry (LDF) with wavelet analysis of the microcirculatory oscillations was used initially and after 2 hour Actovegin infusion to assess microvascular endothelial responses (microcirculatory blood flow changes) to Actovegin. Saline infusion in 5 subjects used for control data receiving.

Results. Actovegin significantly increased in maximal amplitude endothelial rhythm (at a frequency of 0.01 Hz) by 76% ($p < 0,001$) and functional contribution of microvascular endothelium in the overall level of tissue perfusion by 79% ($p < 0,001$). Control saline infusion resulted in reduction of these indices by 52 and 54%, respectively. Actovegin also increased significantly myogenic rhythm amplitude (vascular tone reduction) by 35% ($p < 0,05$) and decreased diastolic blood pressure by 3 mm Hg ($p = 0,076$), which is likely result of increased endothelium nitric oxide release.

Conclusion. Microcirculatory oscillations at the frequency of 0.01 Hz reflect both vasomotor and metabolic function of microvascular endothelium. Actovegin improves oxygen and glucose tissue utilization as well as increases nitric oxide production with microvascular smooth muscle tone reduction.

Key words: microcirculation, laser Doppler flowmetry, microvascular vasomotor function, myogenic tone, metabolic activity, microvascular endothelium, nitric oxide, Actovegin.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):53–60

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): faa-micro@yandex.ru

Эндотелий — внутренняя выстилка всех отделов сердечно-сосудистой системы (ССС), включая камеры сердца, магистральные артериальные и венозные сосуды. На уровне микроциркуляторного русла (МЦР) эндотелиоциты являются практически единственным структурным компонентом сосудистой стенки (капил-

ляры, посткапиллярные безмышечные вены). Эндотелий состоит приблизительно из $1-6 \times 10^{13}$ клеток суммарной массой более 1,5 кг и общей площадью около 1000 м² [1,2]. Эндотелиоциты являются единственным видом клеток в организме, которые непосредственно контактируют с кровью. Осуществляя разграничительную функцию между кровью и тканями, эндотелий является аутокринным, паракринным и эндокринным органом, выполняя большое количество важнейших функций, которые включают регуляцию тонуса сосудов, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, регуляцию гематокоагуляционных свойств крови, ангиогенез и одну из важнейших функций ССС — обменную.

Нарушение функции эндотелия является одним из

Сведения об авторах:

Федорович Андрей Александрович, к.м.н., научный сотрудник отдела новых методов диагностики РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич - д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики

Канищева Елена Михайловна - аспирант отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Бойцов Сергей Анатольевич - д.м.н., профессор, руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, первый заместитель ген. директора РКНПК

универсальных механизмов патогенеза подавляющего большинства заболеваний ССС, что и определяет повышенный интерес к данной проблеме представителей различных направлений медицины в последние десятилетия.

На сегодняшний день существует большое количество различных методов оценки функции эндотелия, которые можно разделить на лабораторные и инструментальные.

Лабораторные методы определяют маркеры эндотелия, изменение концентрации которых в крови является признаком нарушения его функции: десквамированные эндотелиальные клетки, Е-селектин, Р-селектин, ICAM-1, VCAM-1, тромбомодулин, рецепторы к протеину С, аннексин-II, простациклин, тканевой активатор плазминогена, фактор Виллебранда, нитраты и нитриты, ангиотензин-II и др. [3-7]. Однако степень специфичности маркеров различна, что обусловлено не только гетерогенностью эндотелия, когда эндотелиоциты по своему фенотипу могут существенно различаться даже в пределах одного органа, но и тем, что значительная часть маркеров образуется не только в эндотелии, но и в других клетках [6, 7].

Инструментальные методы позволяют оценивать вазомоторную функцию эндотелия (ВФЭ) в различных сосудистых бассейнах (коронарное русло, магистральные сосуды конечностей, сосуды МЦР) в ответ на разнообразные стимулы и делятся на инвазивные и неинвазивные. Для индуцирования эндотелий-зависимой вазодилатации используются различные фармакологические средства (ацетилхолин, гистамин, брадикинин, сальбутамол и др.) [8-10], физический фактор — повышение скорости тока крови при пробе с артериальной окклюзией [11-13], реже физические упражнения [14]. Инструментальные методы оценки ВФЭ основываются на изменении диаметра артериальных сосудов [11, 13], измерении прироста объема конечности [9, 15, 16], контурном анализе пульсовой волны [17, 18].

Несомненно, что ВФЭ на уровне магистральных сосудов имеет большое клиническое значение, но не менее важным является и обменная функция, которая осуществляется на уровне МЦР. Есть движение — есть обмен, нет обмена — движение не нужно.

Благодаря внедрению в научно-исследовательскую практику нового метода диагностики, основанного на лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), появилась реальная возможность для оценки функционального состояния эндотелия на уровне МЦР. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, ЛДФ имеет неоспоримое преимущество перед другими методами исследования, поскольку регистрирует состояние функциональных механизмов управления

микрорекровотоком. Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования, который в настоящее время находит широкое применение для анализа сигналов физиологической природы, позволяет оценивать изолированно вклад каждого звена МЦР, принимающего участие в модуляции микрорекровотока. Среди звеньев регуляции выделяют «пассивные» и «активные» механизмы, которые в полосе частот от 0,005 до 3 Гц формируют пять неперекрывающихся частотных диапазонов: 0,007-0,017 Гц — диапазон эндотелиальной активности; 0,023-0,046 Гц — диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности; 0,06-0,15 Гц — диапазон миогенной (гладкомышечной) активности; 0,21-0,6 Гц — диапазон респираторного ритма; 0,7-1,6 Гц — диапазон кардиального ритма [19-22]. Регистрируемый в ЛДФ-грамме колебательный процесс является результатом наложения колебаний, обусловленных одновременным функционированием «активных» и «пассивных» механизмов [23].

Для оценки вазомоторной функции микрососудистого эндотелия, в основном, применяют 2 метода введения фармакологических средств (ацетилхолин) — ионофоретический [20, 22, 24, 25] и посредством внутрикожного микродиализа [26, 27]. Но на уровне микрососудов эндотелий выполняет не только вазомоторную, но и обменную функцию. Совершенно очевидно, что оба этих процесса не просто функционально взаимосвязаны, но и взаимозависимы. Для оценки степени обменной активности микрососудистого эндотелия необходимо применять стимул, который обладает четко выраженной метаболической направленностью. Данным критериям по всем параметрам соответствует депротеинизированный гемодериват крови телят (препарат Актовегин) [28]. Однако работ, посвященных оценке влияния подобных фармпрепаратов на вазомоторную и метаболическую функции микрососудистого эндотелия, нами не найдено.

Цель исследования — оценить влияние препарата Актовегин на вазомоторную и метаболическую функции микрососудистого эндотелия кожи у здоровых добровольцев в процессе острого фармакологического теста.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 24 условно здоровых (без каких-либо хронических заболеваний, пищевой и лекарственной аллергии) мужчин в возрасте 18-26 лет ($21,9 \pm 2,7$), которые были проинформированы о целях и методе исследования и дали свое письменное согласие. За день до исследования исключался прием алкоголя, за 3-4 часа до процедуры прием чая, кофе и других тонизирующих напитков.

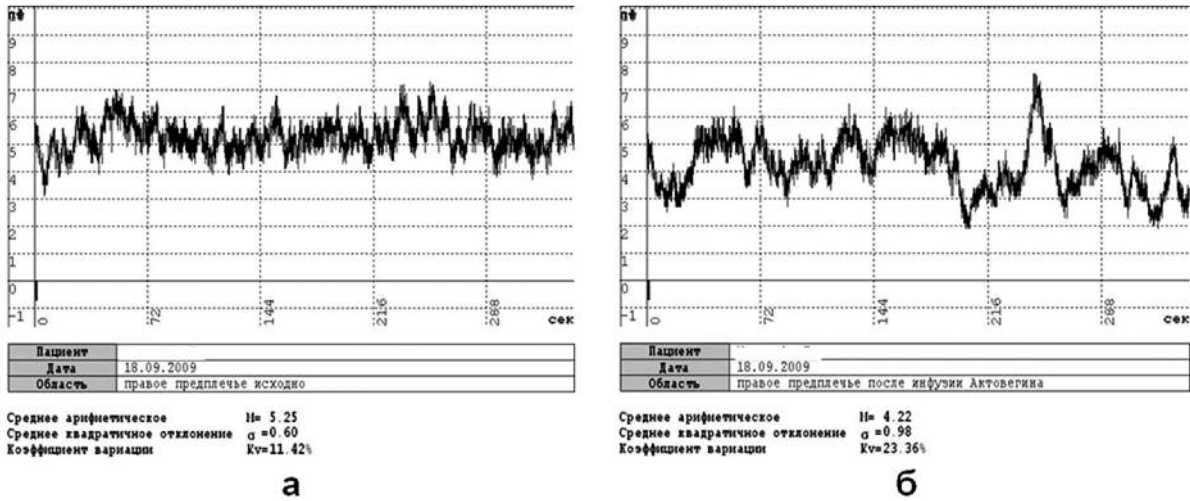


Рисунок 1. ЛДФ-грамма: а — исходно; б — через 2 часа после окончания инфузии Актовегина

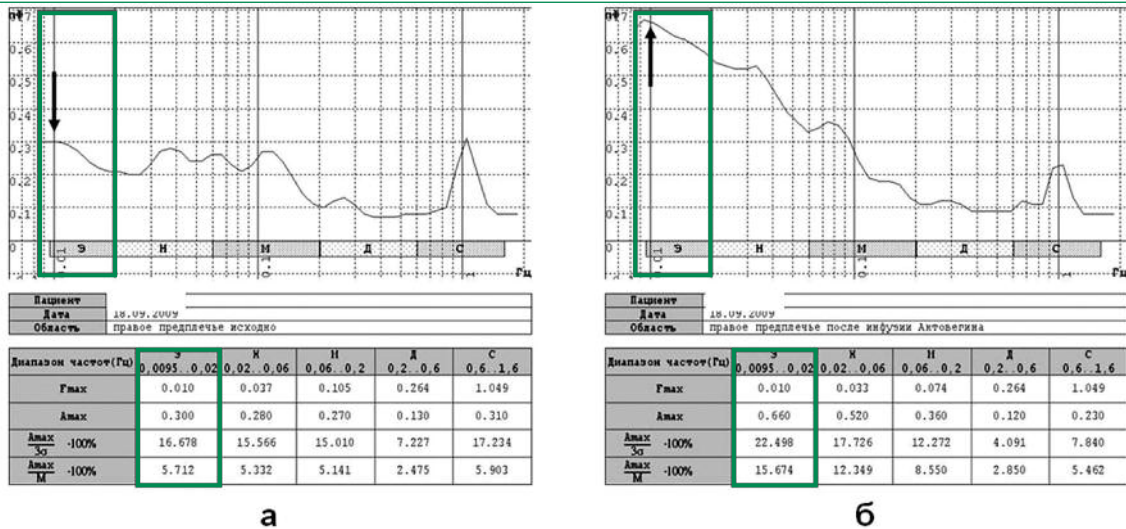


Рисунок 2. Амплитудно-частотный спектр (вейвлет Морле) перфузии: а — при исходной ЛДФ-метрии; б — через 2 часа после окончания инфузии Актовегина

стрелками указаны максимальные значения амплитуды эндотелиального ритма в соответствующем (Э) частотном диапазоне. Диапазоны нейрогенной, миогенной, веноулярной (дыхательной) и кардиальной активности в таблице обозначены как Н, М, Д и С, соответственно

Всем испытуемым проводили исследование микроциркуляторного кровотока в коже при помощи одноканального лазерного анализатора «ЛАКК-02» в видимой красной области спектра ($\lambda=630$ нм) и блока «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия). Последние позволяют оценивать характеристики периферического кровотока в 1 мм^3 кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования ($+32^\circ\text{C}$). Исходную ЛДФ-метрию выполняли в $9^{30}-10^{30}$ в стандартной точке на правом предплечье в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении $+23+24^\circ\text{C}$ [23]. За 5 минут до начала исследования производили измерение температуры кожных покровов непосредственно в области исследования инфракрасным термометром «Beurer» (Германия) и параметров центральной гемодинамики (АД, ЧСС). Учитывая нерав-

номерность кровоснабжения кожных покровов [29], область исследования отмечалась маркером.

После записи исходных параметров микроциркуляторного кровотока выполняли инфузию 250 мл р-ра Актовегин в кубитальную вену левой в/к в дозах 1,0 г сухого вещества ($n=16$) и 2,0 гр сухого вещества ($n=8$). Инфузия выполнялась со скоростью 2-2,5 мл/мин на протяжении 120-130 минут. Ровно через 2 часа после окончания инфузии ($14^{00}-15^{00}$) выполняли повторное исследование микроциркуляции в отмеченном тканевом объеме правого предплечья.

Значения уровня перфузии (М), среднее квадратичное отклонение (σ) и АЧС отраженного сигнала оценивали в условных перфузионных единицах (пф), коэффициент вариации (Kv) в % (рис. 1).

Для расчета АЧС использовали комплекснозначный вейвлет Морле. Амплитуду эндотелиального рит-

ма (A_{Σ}) оценивали по максимальным значениям ($A_{\max}$) в частотном диапазоне эндотелиальной (Σ) активности – 0,007-0,017 Гц ($F_{\max}$) до и после инфузии Актовегина (рис. 2). В подавляющем большинстве случаев максимальные значения A_{Σ} отмечались на частоте 0,01 Гц.

Кроме абсолютных значений $A_{\Sigma\max}$ оценивали функциональный вклад эндотелия в модуляцию микроротока по формуле $(A_{\Sigma\max}/3\sigma) \times 100\%$ и вклад эндотелия в общий уровень тканевой перфузии по формуле $(A_{\Sigma\max}/M) \times 100\%$. Аналогичным образом рассчитывали показатели для нейрогенной (Н), миогенной (М), венолярной (Д) и кардиальной (С) активности (см. рис. 2). Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения $A_{\max}$ в соответствующем частотном диапазоне.

Для исключения влияния на микроциркуляторный кровоток фактора гемоделиции и суточных колебаний вазомоторной активности сосудов МЦР мы провели контрольное исследование у пяти испытуемых, которые после инфузии Актовегина имели наиболее значимый прирост функциональной активности эндотелия. Исследование выполняли по разработанному протоколу, но вместо раствора Актовегина внутривенно вводили 250 мл 0,9% р-ра NaCl.

Полученные данные представлены в виде средних значений (M) со стандартным отклонением (SD). Для оценки статистической значимости динамики параметров микроциркуляторного кровотока использовали тест Wilcoxon. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica v6.0 (Stat-Soft).

Результаты

Параметры гемодинамики и температуры кожи в области исследования, которые мы измеряли за 5

минут до начала ЛДФ-метрии (через 10 минут после принятия испытуемыми горизонтального положения), а также динамика изменений средних по группе значе-

Таблица 1. Параметры центральной гемодинамики, температуры кожи и микроциркуляции в процессе острого фармакологического теста (n=24)

Параметр	Исходно	После инфузии Актовегина
САД (мм рт.ст.)	117,7±9,0	118,3±7,6
ДАД (мм рт.ст.)	77,5±5,9	74,6±8,3 ($p=0,076$)
ЧСС (уд/мин)	61,7±8,2	59,8±7,8
температура кожи (°C)	32,4±2,0	32,1±1,5
М (пф)	4,06±0,61	4,49±1,03
σ (пф)	0,57±0,24	0,75±0,32 **
Kv (%)	14,37±7,01	16,48±4,65
$A_{\Sigma\max}$ (пф)	0,21±0,12	0,37±0,18 ****
$(A_{\Sigma\max}/3\sigma) \times 100\%$	13,46±3,93	17,25±5,52 ***
$(A_{\Sigma\max}/M) \times 100\%$	4,58±1,89	8,19±3,57 ****
$A_{H\max}$ (пф)	0,25±0,10	0,35±0,14 ***
$(A_{H\max}/3\sigma) \times 100\%$	16,73±3,72	16,88±4,82
$(A_{H\max}/M) \times 100\%$	6,09±2,96	8,03±3,20 *
$A_{M\max}$ (пф)	0,23±0,13	0,31±0,19 *
$(A_{M\max}/3\sigma) \times 100\%$	14,55±5,68	14,07±6,65
$(A_{M\max}/M) \times 100\%$	5,32±3,16	6,70±3,61 ($p=0,086$)
$A_{D\max}$ (пф)	0,09±0,03	0,11±0,05 *
$(A_{D\max}/3\sigma) \times 100\%$	6,21±2,46	5,02±1,47 *
$(A_{D\max}/M) \times 100\%$	2,09±0,85	2,36±0,88
$A_{C\max}$ (пф)	0,18±0,09	0,20±0,10
$(A_{C\max}/3\sigma) \times 100\%$	11,99±5,05	9,46±3,69 *
$(A_{C\max}/M) \times 100\%$	4,15±2,21	4,39±1,68

* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,005$;
**** - $p<0,001$ относительно исходных значений

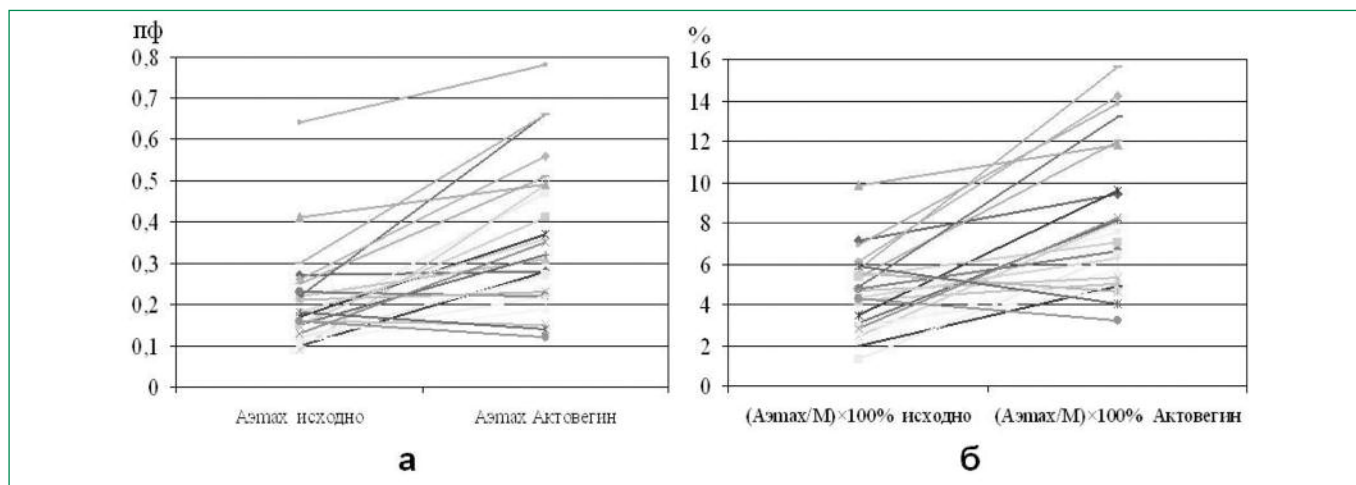


Рисунок 3. Индивидуальные изменения активности микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста (Актовегин)

а – динамика абсолютных значений амплитуды эндотелиального ритма ($A_{\Sigma\max}$); б – динамика функционального вклада эндотелия в общий уровень тканевой перфузии ($(A_{\Sigma\max}/M) \times 100\%$)

ний параметров микроциркуляторного кровотока в процессе острого фармакологического теста представлены в табл. 1.

Индивидуальная динамика абсолютных значений амплитуды эндотелиального ритма и его функциональный вклад в общий уровень перфузии представлены на рис. 3. У 4 испытуемых ($\approx 17\%$) в процессе острого фармакологического теста наблюдалось снижение A_{max} на 4-25% относительно исходных значений. Однако снижение параметра $(A_{\text{max}}/M) \times 100\%$, который отражает функциональный вклад микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии, отмечен только у 2-х испытуемых ($\approx 8\%$), что объясняется параллельным снижением A_{max} и M . В среднем по группе прирост A_{max} под воздействием Актовегина составил 76%, вклад эндотелия в модуляцию микрокровотока увеличился на 28%, а функциональный вклад в общий уровень тканевой перфузии на — 79%.

Контрольное исследование динамики микроциркуляторного кровотока в процессе инфузии физиологического раствора выполнено у 5 испытуемых, которое при пробе с Актовегином продемонстрировало наиболее выраженный прирост активности микрососудистого эндотелия (прирост A_{max} в среднем на 191%, а $(A_{\text{max}}/M) \times 100\%$ на 163%) (табл. 2, рис. 4, 5). Ни фактор гемоделиции, ни суточные колебания вазомоторной активности сосудов МЦР не приводят к увеличению функциональной активности микрососудистого эндотелия. Прирост A_{max} на 45% и $(A_{\text{max}}/M) \times 100\%$ на 26% отмечен только у одного испытуемого, а у остальных четверых после инфузии 250 мл 0,9% раствора NaCl отмечается снижение A_{max} в среднем на 52%, а $(A_{\text{max}}/M) \times 100\%$ на 54%.

Статистически значимых различий в реакции микрососудистого эндотелия в зависимости от дозы (1,0 или 2,0 гр.) действующего вещества препарата Актовегин не получено. Во время выполнения внутривен-

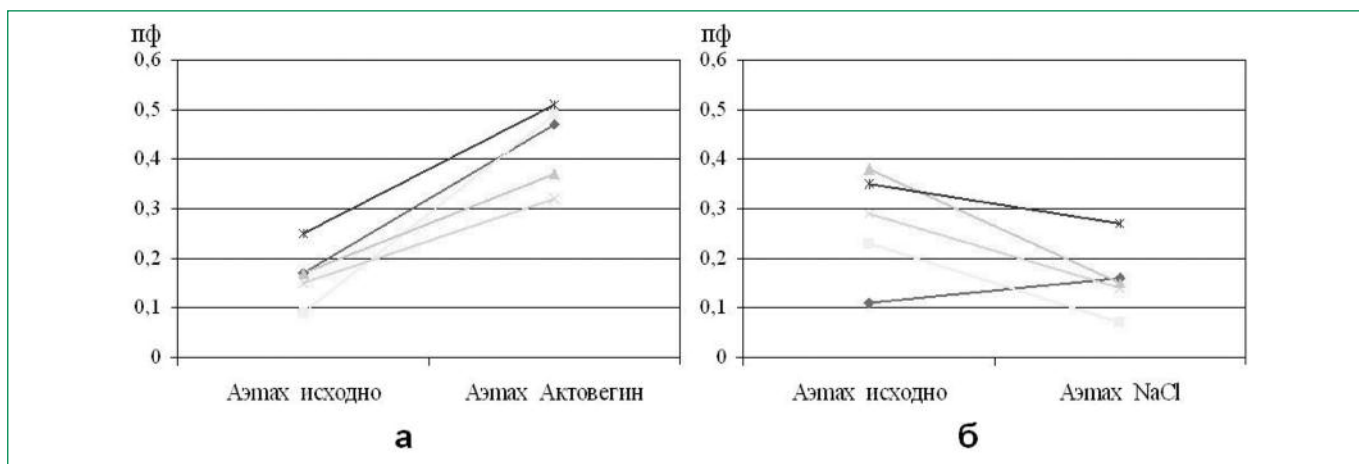


Рисунок 4. Динамика максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма (A_{max}) в процессе острого фармакологического теста у пяти испытуемых: а — при инфузии Актовегина; б — при инфузии физиологического раствора (NaCl)

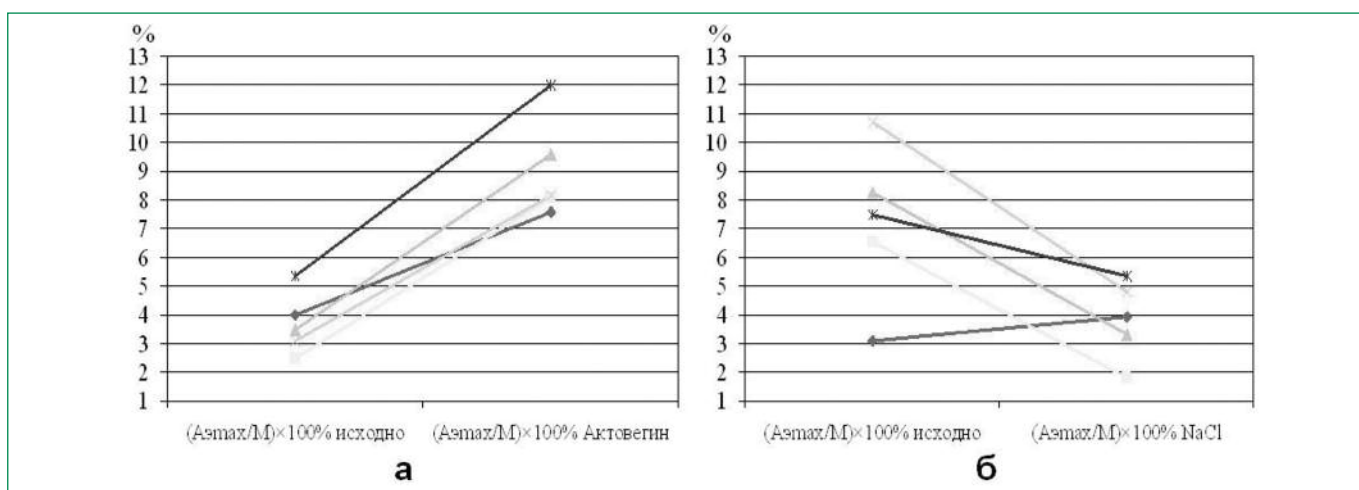


Рисунок 5. Динамика функционального вклада микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии в процессе острого фармакологического теста у пяти испытуемых: а — при инфузии Актовегина; б — при инфузии физиологического раствора

Таблица 2. Параметры центральной гемодинамики, температуры кожи и микроциркуляции в процессе острого фармакологического теста с препаратом Актовегин и физиологическим раствором (n=5)

Параметр	Актовегин		0,9% NaCl	
	исходно	контроль	исходно	контроль
САД (мм рт.ст.)	118,0 ± 4,5	120,0 ± 6,1	120,0 ± 3,5	115,0 ± 5,0
ДАД (мм рт.ст.)	76,0 ± 8,2	70,0 ± 9,4	78,0 ± 2,7	72,0 ± 2,7
ЧСС (уд/мин)	61,8 ± 6,9	66,2 ± 8,6	64,2 ± 11,1	58,8 ± 8,1
температура кожи (°C)	32,3 ± 2,0	33,0 ± 2,8	32,2 ± 2,4	32,5 ± 0,51
M (пф)	4,04 ± 0,43	4,78 ± 1,10	3,81 ± 0,83	3,91 ± 0,77
σ (пф)	0,50 ± 0,12	0,88 ± 0,55	0,51 ± 0,13	0,48 ± 0,10
Kv (%)	12,53 ± 2,96	17,47 ± 6,60	13,6 ± 2,97	12,65 ± 3,87
A _{max} (пф)	0,17 ± 0,06	0,43 ± 0,08 *	0,27 ± 0,11	0,16 ± 0,07 (p=0,08)
(A _{max} /3σ) × 100%	12,85 ± 4,67	21,83 ± 2,29 *	17,22 ± 4,29	11,15 ± 3,26 *
(A _{max} /M) × 100%	3,67 ± 1,09	9,24 ± 1,71 *	7,22 ± 2,77	3,84 ± 1,39 (p=0,08)

* - p<0,05 относительно исходных значений

ных инфузий аллергических реакций и изменений со стороны центральной гемодинамики (АД, ЧСС) не отмечалось.

Обсуждение

Сегодня считается уже хорошо установленным фактом, что исключительная роль капилляров в поддержании тканевого гомеостаза преувеличена, т.к. обменные процессы начинаются на уровне метартериол, продолжаются в капиллярах и заканчиваются на уровне посткапиллярных безмышечных венул. Отличительной особенностью метартериол (прекапилляры) является то, что в их стенке эластические элементы полностью отсутствуют, а соседние мышечные клетки, спирально обвивающие эндотелиальную трубку, располагаются на значительном расстоянии друг от друга. Вследствие этого на протяжении прекапилляров имеются участки, в которых сосудистая стенка состоит из эндотелиальных клеток, снаружи от которых располагается базальная мембрана. Кроме того, в стенке терминальных артериол и метартериол появляются мио-эндотелиальные контакты по типу нексусов, что облегчает местную регуляцию гладкой мускулатуры эндотелиальными факторами. В промежутках, свободных от миоцитов, стенка прекапиллярных артериол (метартериол) вступает в прямой контакт с периваскулярной соединительной тканью, что создает структурные предпосылки для участия данных микрососудов в обменных процессах [30-32]. Целым рядом работ отечественных и зарубежных ученых показано, что переход кислорода в ткани начинается еще на уровне артериол диаметром порядка 200 мкм, но наиболее резкое снижение рО₂ отмечается в артериолах диаметром 15-20 мкм, однако главную роль в транспорте кислорода среди артериол имели сосуды диаметром 7-12 мкм (метартериолы) [33-35]. Из каждых 100 мл крови при кислородной емкости 20 объемных процентов через

стенки артериол переходит в ткани около 4 мл О₂, а из капилляров около 7 мл О₂ и далее продолжается на уровне венул [36]. Максимальная скорость высвобождения О₂ все же выше в капиллярах, чем в артериолах, что объясняется структурными особенностями сосудистой стенки [37].

Учитывая ангиоархитектонику МЦР кожи и длину волны лазера, которая позволяет проникать в ткани на глубину не более 1 мм, следует, что в зондируемый объем попадают терминальные артериолы и метартериолы, капилляры, безмышечные посткапиллярные и собирательные венулы из обоих поверхностных венозных сплетений, а также артериоло-венулярные анастомозы. Из всех микрососудов данной области в своей структуре гладкомышечный компонент с преимущественно гуморальным механизмом регуляции тонуса имеют артериолы/метартериолы, а также артериоло-венулярные анастомозы, где доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса [29, 31, 38]. Таким образом, подавляющее большинство (до 80% от общего количества) сосудов кожи на глубине до 1 мм в структурном плане состоит в основном из одного слоя эндотелиальных клеток, где и происходят основные обменные процессы.

Кровоток в МЦР подвержен колебаниям, которые отражают текущее функциональное состояние систем его регуляции. Разнонаправленные влияния со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем на состояние периферического кровотока отражаются в ритмической структуре колебаний кровотока [23, 39-42]. Среди звеньев регуляции кровотока на уровне МЦР выделяют «пассивные» и «активные» механизмы модуляции. К «пассивным» механизмам относят внешние факторы, находящиеся вне МЦР, — пульсовая волна со стороны артерий (кардиальный ритм на «входе» в МЦР) и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен (венулярный ритм на

«выходе» из МЦР). «Пассивные» механизмы создают продольные колебания кровотока, выражающиеся в периодическом изменении объема крови в микрососудистом ложе. «Активные» факторы воздействуют непосредственно на микрососуды путем периодического изменения сопротивления сосудов потоку крови посредством вазомоций [43, 44]. Данные факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, создавая поперечные колебания, и реализуются через ее мышечную составляющую, являясь, таким образом, тонус-формирующими механизмами на уровне резистивного звена сосудистого русла [23, 45]. Вазомоции осуществляются не только за счет синхронизированных спонтанных осцилляций миогенных элементов сосудов, которые обладают собственной пейсмейкерной активностью, но и за счет их модуляции как со стороны симпатической нервной регуляции, так и эндотелий-зависимых механизмов [20, 43]. В результате чередования сокращения и расслабления гладкомышечного аппарата сосудистой стенки происходит модулирование периодически изменяющегося объема крови, что, в конечном итоге, и формирует оптимальные микрогемодинамические параметры для эффективного трансапиллярного обмена. Увеличение амплитуды «активных» звеньев в АЧС свидетельствует об усилении модуляции кровотока со стороны данных механизмов регуляции и расценивается как снижение тонуса [23]. В норме вклад каждого звена в суммарную спектральную мощность отраженного от микрососудов сигнала оценивают следующим образом: эндотелиальный компонент $\approx 20\%$; нейрогенный $\approx 20\%$; миогенный $\approx 20\%$; веноулярный $\approx 5\%$; кардиальный $\approx 30-40\%$ [20].

Наименее изученным является самый низкочастотный диапазон, который лежит в интервале 0,007-0,017 Гц (< 1 колебания в минуту) и который связывают с метаболическими процессами. Ритмические метаболические процессы, которые воздействуют на транспортную функцию крови и содействуют обменным процессам, являются медленными динамическими процессами [23]. Впервые на наличие устойчивых высокоамплитудных осцилляций кровотока на частоте $\approx 0,01$ Гц при ЛДФ-метрии обратила внимание A.Stefanovska в 1992 году [46]. Позднее, D.G. Buerk и C.E. Riva связали данный частотный диапазон с периодически изменяющейся концентрацией оксида азота [47], что в последующем было подтверждено в результате многочисленных работ с ионофорезом ацетилхолина [20, 22, 24, 25].

Максимальный пик активности препарата Актовегин после внутривенного введения отмечается в интервале 2-6 часов. В нашем исследовании ровно через 2 часа после окончания инфузии отмечается незначительное (всего на 3 мм рт.ст.), но с тенденцией к достоверности ($p=0,076$), снижение диастолического АД (ДАД) и недостоверное повышение уровня перфузии

(М) кожи в среднем на 11%. Данные изменения отмечаются на фоне достоверного увеличения $A_{\max}$ всех тонус-формирующих звеньев модуляции микровотока (эндотелиального, нейрогенного и миогенного), но наиболее существенный прирост отмечается со стороны именно эндотелиальной активности. Абсолютные значения $A_{\max}$ на частоте 0,01 Гц возросли в среднем на 76%, а прирост функционального вклада в общую тканевую перфузию составил в среднем 79%. Увеличение $A_{\max}$ нейрогенного и миогенного ритмов оказался менее значительным — 40 и 35%, а функционального вклада в общую тканевую перфузию — 32 и 26%, соответственно.

Параметр σ — среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови (М) — вычисляется по формуле для среднеквадратичного отклонения, характеризует временную изменчивость перфузии и отражает среднюю модуляцию кровотока со стороны регуляторных механизмов. Чем больше величина σ , тем более глубокая модуляция кровотока происходит [23]. На фоне действия Актовегина мы получили достоверное увеличение σ в среднем на 32%. Из всех регуляторных механизмов увеличение вклада в модуляцию микровотока (на 28%) отмечается только со стороны микрососудистого эндотелия, а «пассивные» механизмы (веноулярный и кардиальный) продемонстрировали незначительное, но достоверное снижение модулирующего влияния, несмотря на увеличение $A_{d\max}$ и $A_{c\max}$.

Таким образом, под действием Актовегина наиболее выраженная реакция отмечается со стороны именно микрососудистого эндотелия. Можно предположить, что определенная часть амплитудной активности эндотелия отражает его вазомоторную функцию через повышение выработки NO, который приводит к снижению миогенного тонуса, что в нашем случае выражается в повышении $A_{\max}$. P. Kvandal с соавт. в своей работе обосновали, что среди двух вазодилататоров, выделяемых эндотелием, — оксид азота (NO) и простагландины — только NO ответствен за сокращение миоцитов с частотой около 0,01 Гц [22]. Снижением именно миогенного тонуса можно объяснить снижение ДАД, так как наибольший вклад в формирование периферического сосудистого сопротивления вносят микрососуды с диаметром внутреннего просвета < 40 мкм (терминальные артериолы и метартериолы) [48, 49], функциональная активность которых и оценивается при ЛДФ-метрии.

Более значимый прирост активности микрососудистого эндотелия относительно гладкомышечного компонента позволяет сделать предположение о том, что большая часть амплитудной активности эндотелия МЦР на фоне действия препарата с ярко выраженной метаболической направленностью отражает именно его

обменную функцию.

Отсутствие увеличения функциональной активности микрососудистого эндотелия в ответ на инфузию метаболически нейтрального физиологического раствора подтверждает, что полученные нами результаты являются результатом непосредственного влияния препарата Актовегин. В свою очередь, снижение амплитудной активности эндотелия, которое отмечено в 80% случаев, вероятнее всего, отражает процессы суточных колебаний вазомоторной активности микрососудов (биоритмы), что полностью согласуется с работами Т. Tenland. Автор [50] проследил временные вариации микроциркуляторного кровотока и показал, что разброс относительных величин ЛДФ-сигнала на предплечье составляет от 4 до 11% на протяжении 20 минут, а в течение 4-х дней подряд (в одно и то же время суток и в одной и той же области предплечья) величина сигнала может отличаться в несколько раз.

Литература

1. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина; 1976.
2. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91(10):3527-61.
3. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323(1):27-36.
4. Webb D., Vallance P., eds. *Endothelial function in hypertension*. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
5. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1149-60.
6. Петрищев Н.Н., редактор. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. С-Пб: СПбГМУ; 2003.
7. Vallance P.J.T., Webb D.J., eds. *Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology*. Boca Raton (USA): CRC Press; 2004.
8. Taddie S., Virdis A., Mattei P., Salvetti A. Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1993;21(6 Pt 2):929-33.
9. Chin-Dusting J.P., Cameron J.D., Dart A.M., Jennings G.L. Human forearm venous occlusion plethysmography: methodology, presentation and analysis. *Clin Sci (Lond)* 1999;96(5):439-40.
10. Laucevicius A., Petruioniene Z., Ryliskyte L. et al. First experience with Salbutamol – induced change in the photoplethysmographic digital volume. *Seminars in Cardiology* 2002;8(1):87-93.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
12. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
13. Naka K.K., Tweddell A.C., Doshi S.H. et al. Flow-mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function. *Eur Heart J* 2006;27(3):302-9.
14. Sugawara J., Maeda S., Otsuki T. et al. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. *Hypertension* 2004;44(2):119-20.
15. Затеищikov А.А., Затеищikov Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998;(9):68-78.
16. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3): 631-638.
17. Hayward C.S., Kraidly M., Webb C.M. et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):521-8.
18. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Методические указания. Самара, 2004.
19. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997;17(6):346-59.
20. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A., Kvernbo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57(3):298-309.
21. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46(10):1230-9.
22. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc Res* 2003; 65(3):160-71.
23. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., редакторы. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина 2005.
24. Тихонова И.В., Танканга А.В., Косякова Н.И., Чемерис И.К. Исследование эндотелий-зависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2006;92(12):1429-35.

Заключение

В результате проведенного исследования можно предположить, что осцилляция кровотока в самом низкочастотном диапазоне (около 0,01 Гц) связана с активностью эндотелия микрососудов и отражает не только его вазомоторную, но и обменную (метаболическую) функцию. Функциональная активность микрососудистого эндотелия более выражена в утренние часы, а в дневные имеет тенденцию к снижению.

Актовегин обладает не только ярко выраженной метаболической активностью, улучшая утилизацию тканями кислорода и глюкозы, но и повышает выработку микрососудистым эндотелием оксида азота. Это приводит к снижению тонуса гладкомышечного аппарата микрососудов и умеренному снижению периферического сосудистого сопротивления.

25. Bernjak A., Clarkson P.B.M., McClintock P.V.E. et al. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β_1 -blockade treatment. *Microvasc Res* 2008;76(3-2):224-32.
26. Holowatz L.A., Thompson C.S., Minson C.T. et al. Mechanisms of acetylcholine-mediated vasodilation in young and aged human skin. *J Physiol* 2005;563(3):965-73.
27. Kellogg D.L. Jr., Zhao J.L., Coey U., Green J.V. Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. *J Appl Physiol* 2005;98(2):629-32.
28. Obermaier-Kusser B., Mühlbacher C., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. *Biochem J* 1989;261(3):699-705.
29. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J Invest Dermatol* 1990;95(3):283-6.
30. Григорьева Т.А. Иннервация кровеносных сосудов. М.: Медгиз; 1954.
31. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина; 1984.
32. Tuma R.F., Duran W.N., Ley K., eds. *Microcirculation. Handbook of physiology*. San Diego: Academic Press; 2008.
33. Иванов К.П., Дерий А.Н., Самойлов М.О. и др. Диффузия кислорода из мельчайших артериол головного мозга. Докл Акад Наук СССР 1979;244(6):1509-1511.
34. Ellsworth M.L., Pittman R.N. Intraluminal gradient in microvascular oxygenated hemoglobin saturation. *Int J Microcirc Clin Exp* 1984;3:371-2.
35. Иванов К.П., Вовенко Е.П. О специфических особенностях снабжения тканей кислородом из артериол и капилляров. Докл Акад Наук СССР 1986;286(1):227-9.
36. Stein J.C., Ellis C.G., Ellsworth M.L. Relationship between capillary and systemic venous pO₂ during nonhypoxic and hypoxic ventilation. *Am J Physiol* 1993;265(2 Pt 2):H537-42.
37. Tateishi N., Maeda N., Shiga T. A method for measuring the rate of oxygen release from single microvessels. *Circ Res* 1992; 70(4): 812-819.
38. Fagrell B. Problems using laser Doppler on the skin in clinical practice. In: Belcaro G.V., Hoffmann U., Bollinger A., Nicolaidis AN, eds *Laser Doppler*. London: Med-Orion, 1994; 49-54.
39. Salerud E.G., Tenland T., Nilsson G.E., Öberg P.A. Rhythmic variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 1983;2(2):91-102.
40. Wilkin J.K. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia. *Am J Physiol* 1986;250(5 Pt 2):H765-8.
41. Hoffman U., Yanar A., Franzeck U.K. et al. The frequency histogram, a new method for evaluation of laser Doppler flux motion. *Microvasc Res* 1990;40(3):293-301.
42. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей. М.: Научный мир; 2003.
43. Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar vasomotion. *Prog Appl Microcirc* 1983;3:6682.
44. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry. *Int J Microcirc* 1989;8(2):205-15.
45. Крупаткин А.И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики. Физиология человека 2007;33(5):95-103.
46. Stefanovska A. Self-organization of biological systems influenced by electrical current. Dissertation. University of Ljubljana, Ljubljana; 1992.
47. Buerk D.G., Riva C.E. Vasomotion and spontaneous low-frequency oscillation in blood flow and nitric oxide in cat optic nerve head. *Microvasc Res* 1998;55(1):103-12.
48. Zweifach B.W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. I. Analysis of pressure distribution in the terminal vascular bed in cat mesentery. *Circ Res* 1974; 34(6): 843-857.
49. Zweifach B.W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels. *Circ Res* 1974;34(6):858-66.
50. Tenland T. On laser Doppler flowmetry. Methods and microvascular applications. Linköping Studies in Science and Technology Dissertations No. 83. Linköping University Medical Dissertations No. 136, 1982.

Поступила 11.01.10
Принята в печать 29.01.10

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II И ИНГИБИТОРЫ АПФ: ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная

Кафедра внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии
Уральской государственной медицинской академии. 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ: оптимизация выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная

Кафедра внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии Уральской государственной медицинской академии.

620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Цель. Сравнить кардиопротективные эффекты ингибитора АПФ рамиприла и антагониста рецепторов к ангиотензину II (АРА II) валсартана на этапах сердечно-сосудистого континуума (ССК).

Материал и методы. Обследовано 577 пациентов, которые были разделены на 3 группы. Группа 1 - 283 пациента с артериальной гипертензией (АГ); группа 2 - 137 пациентов с метаболическим синдромом (МС); группа 3 - 157 пациентов с сочетанием АГ и ишемической болезни сердца. Пациенты данных групп были рандомизированы в подгруппы лечения: монотерапия рамиприлом (подгруппа А) или валсартаном (подгруппа Б). Всем проводили общеклиническое обследование и трансторакальную ЭхоКГ с расчетом индексов ремоделирования исходно и через 6 месяцев терапии. Антигипертензивный эффект препаратов оценивали при помощи суточного мониторирования артериального давления.

Результаты. На ранних этапах ССК (при АГ и МС) АРА II имел больший кардиопротективный эффект (влияние на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), миокардиальный стресс и функциональные параметры сердца). На более поздних этапах ССК большей была компенсирующая роль ингибитора АПФ (снижение систолической сферичности и ГЛЖ, уменьшение миокардиального стресса, объемов левого желудочка, жесткости миокарда). Однако АРА II также демонстрирует значимое уменьшение относительной толщины стенки левого желудочка, миокардиального стресса, функциональных параметров ремоделирования сердца, не влияя на сферификацию левого желудочка.

Заключение. Наиболее эффективным является назначение АРА II для обеспечения оптимальной кардиопротекции на ранних этапах ССК.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый континуум, ингибитор АПФ, антагонист рецепторов ангиотензина II, ремоделирование миокарда.

РФК 2010;6(1):61-67

Angiotensin II receptor antagonists and ACE inhibitors: optimization of choice for treatment of cardiovascular diseases

Е.М. Khurs*, А.В. Poddubnaya

The chair of internal disease, endocrinology and clinical pharmacology, Ural State Medical Academy. Repina ul. 36, Ekaterinburg, 620028 Russia

Aim. To evaluate the cardioprotective effects of ACE inhibitor, ramipril and angiotensin II receptor antagonist (ARA), valsartan at the cardiovascular continuum (CVC) stages.

Material and methods. 577 patients were examined. Patients with arterial hypertension (HT) (n=283; group 1), with metabolic syndrome (n=137; group 2), with HT associated with ischemic heart disease (n=157; group 3) were randomized into treatment subgroups A (ramipril) and B (valsartan). All patients had clinical examination, transthoracic echocardiography with remodeling indexes calculation, ambulatory blood pressure monitoring initially and after 6 months of therapy.

Results. Valsartan had priority in prevention of early cardiac remodeling (reduction in left ventricular (LV) hypertrophy and myocardial stress, improvement of functional heart parameters) at early CVC stage (HT, metabolic syndrome). On the other hand ramipril had priority at advanced stage of CVC (reduction in systolic diameter-thickness ratio, LV hypertrophy, myocardial stress and myocardial stiffness). At the advance stage of CVC valsartan treatment also resulted in significant reduction in LV hypertrophy and myocardial stress, improvement in cardiac remodeling functional parameters but had no effect on LV diameter-thickness ratio.

Conclusion. The ARA treatment is preferred at early CVC stage for better cardioprotection.

Key words: cardiovascular continuum, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, cardiac remodeling.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):61-67

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lmk@olympus.ru

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в мире [1]. Ключевую роль в их патогенезе на всех этапах сердечно-сосудистого континуума играет активация нейрогуморального комплекса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2]. Одним из первых классов препаратов, эффективно снижающих активность РААС, были ингибиторы АПФ (иАПФ), антигипертензивная и органопротективная эффективность которых доказана в большом количестве клинических исследований [3-8]. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II) обладают сравнимой антигипертензивной эффективностью и доказанно высоким ор-

ганопротективным потенциалом [9, 10]. Несмотря на многочисленные сравнительные исследования иАПФ и АРА [10-13], накопленный опыт их использования, четких клинических рекомендаций по выбору между указанными группами не существует. При прямом сравнении АРА II с иАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости АРА II у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT). Однако АРА II оказались оптимальными для пациентов с ХСН при непереносимости иАПФ в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative. Комбинация АРА II с иАПФ продемонстрировала нейтральные результаты в отношении эффективности при заметном увеличении частоты нежелательных явлений у пациентов с инфарктом миокарда (VALIANT) и ХСН (Val-HeFT, CHARM-Added). Затем последовали шесть крупных мета-анализов и исследование ONTARGET [13], в которых не было получено однозначного ответа на вопросы клас-

Сведения об авторах:

Хурс Елена Михайловна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 УГМА

Поддубная Анна Владимировна, аспирантка кафедры внутренних болезней №1 УГМА.

совых преимуществ АРА II или иАПФ, а также целесообразности их комбинирования, преимущества в органопротекции не раскрыты [10-13].

В клинической практике проблема выбора между АРА II и иАПФ затрагивает несколько значимых аспектов. Антигипертензивная эффективность, фармакоэкономические особенности, переносимость лечения и данные доказательной медицины являются объективными факторами выбора лечения. Вопрос преимущества одной из двух групп блокаторов РААС остается открытым. Одним из центральных вопросов выбора одного из двух блокаторов РААС должны являться его кардиопротективные свойства.

Цель исследования — сравнить влияние на морфофункциональные показатели ЛЖ и антигипертензивный эффект рамиприла и валсартана у пациентов на этапах сердечно-сосудистого континуума (у больных артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца).

Материал и методы

В открытое проспективное рандомизированное исследование включены пациенты с артериальной гипертензией (АГ, группа 1; n=283; 127 мужчин, 156 женщин), метаболическим синдромом (МС, группа 2; n=137; 48 мужчин, 89 женщин) и сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) с АГ (группа 3; n=157; 115 мужчин, 42 женщины).

Во всех случаях пациенты подписали форму информированного согласия для участия в клиническом исследовании. Схема дизайна и рекомендованные к лечению препараты были одобрены Локальным этическим комитетом Уральской государственной медицинской академии.

Диагнозы артериальной гипертензии (АГ), метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС) устанавливались согласно рекомендациям ВНОК [14-16].

Критерии исключения:

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК,
- фибрилляция/трепетание предсердий, частая экстрасистолия,
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе,
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем в период обострения,
- эндокринные заболевания, сопровождающиеся развитием АГ и ожирения, заболевания щитовидной железы с нарушенной функцией.

Все пациенты, включенные в исследование, не получали регулярной антигипертензивной терапии по различным причинам в течение минимум 3 месяцев до включения в исследование.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее измерение окружности талии (ОТ), роста и массы тела (МТ), расчет индекса массы тела (ИМТ) [15]. Затем пациенты каждой группы были рандомизированы методом конвертов в подгруппы лечения (рис. 1):

- подгруппа А — монотерапия иАПФ рамиприлом (Три-

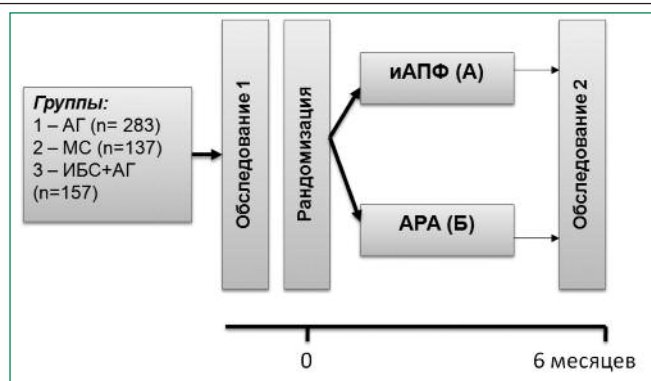


Рисунок 1. Дизайн исследования

таце®, Санофи-Авентис);

- подгруппа Б — монотерапия АРА II валсартаном (Диован®, Новартис).

Сформированные подгруппы были сравнимы по возрасту, полу, уровню АД; различий в исходном состоянии параметров ремоделирования ЛЖ в группах до лечения не выявлено.

Таким образом, пациенты с АГ в 65 случаях получали рамиприл (подгруппа 1А), а в 68 случаях — валсартан (подгруппа 1Б). Среди пациентов с МС 53 человека получали рамиприл (подгруппа 2А), а 52 — валсартан (подгруппа 2Б). В группе пациентов с ИБС рамиприл и валсартан были назначены, соответственно, в 21 (подгруппа 3А) и 20 (подгруппа 3Б) случаях.

Препараты назначались в стартовой дозировке (рамиприл в дозе 2,5 мг/сутки, валсартан в дозе 40 мг/сутки) с последующим титрованием доз при отсутствии целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) по дневнику самоизмерений АД [14] (целевая доза рамиприла — 10 мг/сутки, валсартана — 160 мг/сутки). При недостаточном антигипертензивном эффекте исследуемых препаратов разрешалось дополнительное назначение диуретика (гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг). Сопутствующая терапия пациентов с МС и ИБС была максимально стандартизирована с целью избежать дополнительных влияний. Так, 29 (27,6%) пациентов с МС принимали небиволол (средняя доза 4,5±1,2 мг/сутки). Из пациентов с ИБС 31 (75,6%) пациент принимал небиволол (средняя доза 5,76±1,8 мг/сутки), 100% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сутки, 36 (87,8%) пациентов принимали симvastатин в средней дозе 12,6±7,2 мг/сутки.

Всем пациентам до рандомизации и через 6 месяцев терапии проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ) на аппарате Aloka 4000 (Япония) с параллельным измерением АД и ЧСС. Измерения размеров ЛЖ проводились в положении лежа на левом боку после пятиминутного отдыха в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ специалистов по ЭхоКГ [17]. Относительная толщина стенки (ОТС) и индексированные объемы ЛЖ (КДОИ, КСОИ, УОИ) рассчитывались стандартными методами [17]. Масса миокарда рассчитывалась по формуле R.B. Devereux и N. Reichek [18]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot [(\text{КДР} + \text{ТЗ ЛЖд} + \text{МЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6 \text{ г}, \text{ ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Du Bois ($ППТ = (\text{вес}^{0.425}) * (\text{рост}^{0.725}) * 0.007184$).

Изучение типов ремоделирования ЛЖ у обследованных нами пациентов проводилось согласно A. Ganau и соавт. [19]:

- нормальная геометрия (НГ) ЛЖ: ОТС менее 0,42 при ИММЛЖ менее 95 г/м² у женщин;
- концентрическая гипертрофия (КГ): ОТС более 0,42 при ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин;
- эксцентрическая гипертрофия (ЭГ): ОТС менее 0,42 при ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин;
- концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР): ОТС более 0,42 при ИММЛЖ менее 95 г/м² у женщин.

Рассчитывались систолический (МСс) и диастолический (МСд) миокардиальный стресс, индекс сферичности в систолу (ИСс) и в диастолу (ИСд) и интегральный индекс ремоделирования (ИСИР) по формулам:

$МСс = 0,98 \times 0,334 \times КСР \times САД / ТЗС ЛЖс \times [1 + (ТЗС ЛЖс / КСР)]$ и $МСд = 0,98 \times 0,334 \times КДР \times ДАД / ТЗС ЛЖд \times [1 + (ТЗС ЛЖд / КДР)]$,

где ТЗС ЛЖс и ТЗС ЛЖд — толщина левого желудочка в систолу и диастолу, соответственно; ИСс = $КСР / Нс$ и ИСд = $КДР / Нд$, где Нс — высота ЛЖ в систолу, Нд — высота ЛЖ в диастолу; ИСИР = $ФВ / ИСд$. Конечно-диастолическое давление (КДД) и напряжение стенки ЛЖ (КДНС) рассчитывались по формулам: $КДД = 1,06 + 15,15 \times (Ai \times ET_A / Ei \times ET_E)$, $КДНС = КДД \times КДР / 4 \times ТЗС ЛЖд$, где Ai и Ei — интегральные скорости А и Е пиков трансмитрального кровотока, ET_A и ET_E — время изгнания А и Е, соответственно.

Кроме того, рассчитывались показатели адекватности систолической функции при данной геометрии ЛЖ (ФВ/МСс и ФВ/МСд) и степени участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации сократительной функции ЛЖ (МСс/КСОИ и МСд/КДОИ в систолу и диастолу, соответственно). Диастолическая функция оценивалась согласно рекомендациям Американского и Европейского обществ специалистов по ЭхоКГ [17].

Для оценки антигипертензивного эффекта всем пациентам через 6 месяцев терапии проводилось суточное мониторирование АД с расчетом среднесуточного систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления.

Статистическую обработку данных проводили с помощью

пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Анализ нормальности распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения по качественному признаку использовали критерий χ^2 , при необходимости применяли поправку Йетса; для множественного сравнения зависимых групп использовали критерий Крускала-Уоллиса. Нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости р используемого статистического критерия принимал значения менее 0,05. Результаты в зависимости от вида распределения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (P₂₅; P₇₅)] и среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (M $\pm$ SD).

Результаты

Клинико-демографические и лабораторные характеристики пациентов исследованных групп представлены в табл. 1. Пациенты 1 группы не имели ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и клинических проявлений атеросклероза. Во 2 группе пациентов нарушения углеводного обмена были представлены либо нарушением толерантности к глюкозе, подтвержденным пероральным глюкозотолерантным тестом (67,6%, n=23), либо впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (32,4%, n=11). Остальные пациенты с МС не имели нарушений углеводного обмена. Пациенты 3 группы — более старшего возраста, без ожирения, с выраженной дислипидемией и атеросклеротическими проявлениями со стороны брахиоцефальных артерий, без нарушений углеводного обмена.

В 1 группе пациентов средняя доза рамиприла составила 7,9 $\pm$ 1,1 мг/сутки, валсартана — 126,8 $\pm$ 11,5 мг/сутки; во 2 группе средняя доза рамиприла составила 9,2 $\pm$ 1,2 мг/сутки, валсартана — 147,1 $\pm$ 16,4 мг/сутки. В группе 3 средняя доза рамиприла составила 5,9 $\pm$ 0,1 мг/сутки, валсартана — 84,6 $\pm$ 9,8 мг/сутки.

Через 6 месяцев лечения у всех пациентов в группах лечения А и Б были достигнуты целевые значения АД. Между подгруппами А (пациенты, получавшие иАПФ) и Б (пациенты, получавшие АРА II) в группах 1-3 значимых различий в антигипертензивном эффекте ни при одном из заболеваний получено не было (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n= 283)	Группа 2 (n=137)	Группа 3 (n=157)
Возраст, лет	46,89 $\pm$ 10,86	48,36 $\pm$ 10,52	62,24 $\pm$ 9,86
ОТ, см	80,21 $\pm$ 10,46	106,01 $\pm$ 15,24	81,24 $\pm$ 11,9
САД, мм рт.ст.	155,78 $\pm$ 19,33	163,75 $\pm$ 22,71	155,68 $\pm$ 25,97
ДАД, мм рт.ст.	94,32 $\pm$ 10,86	98,13 $\pm$ 13,63	91,04 $\pm$ 12,21
ИМТ, кг/м ²	26,78 $\pm$ 3,72	33,51 $\pm$ 4,3	26,81 $\pm$ 3,04
ТИМ, см	0,58 $\pm$ 0,17	0,69 $\pm$ 0,17	0,86 $\pm$ 0,19
Общий холестерин, ммоль/л	6,08 $\pm$ 1,29	6,07 $\pm$ 1,39	6,75 $\pm$ 1,5
ЛПНП, ммоль/л	2,14 $\pm$ 1,13	3,41 $\pm$ 2,08	2,71 $\pm$ 1,56
ТГ, ммоль/л	1,3 $\pm$ 0,57	2,5 $\pm$ 0,97	1,69 $\pm$ 0,1
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,54 $\pm$ 0,9	8,33 $\pm$ 4,25	5,25 $\pm$ 1,8
Креатинин, ммоль/л	84,92 $\pm$ 13,67	83,59 $\pm$ 10,52	58,7 $\pm$ 29,7

Таблица 2. АД у пациентов на фоне приема исследуемых препаратов в течение 6 месяцев

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Подгруппа 1А			Подгруппа 1Б	
САД, мм рт.ст.	167,6±16,6	124,7±10,1*	156,8±17,9	122,3±11,6*
ДАД, мм рт.ст.	101,5±0,8	78,2±9,4*	94,6±9,2	72,8±9,6*
Подгруппа 2А			Подгруппа 2Б	
САД, мм рт.ст.	161,19±19,18	131,01±8,12*	168,25±21,44	126,13±11,12*
ДАД, мм рт.ст.	96,22±8,35	77,14±2,13*	99,54±11,61	69,77±7,98*
Подгруппа 3А			Подгруппа 3Б	
САД, мм рт.ст.	168,7±23,3	134,2±9,1*	172,4±19,2	132,6±10,1*
ДАД, мм рт.ст.	96,7±6,8	72±9,8*	99,2±4,02	79,3±9,1*
*— p<0,05 по сравнению с исходными значениями				

*— p<0,05 по сравнению с исходными значениями

Через 6 месяцев в группе 1А при отсутствии значимых изменений размеров, объемов ЛЖ, ФВ, диастолической функции ЛЖ обнаружены значимые снижения МСс и МСд. Это привело также к значимому снижению МСд/КДОИ и МСс/КСОИ и улучшению соотношения ФВ/МС (табл. 3). При изучении вариантов геометрии ЛЖ в группе 1А до и через 6 месяцев лечения рамиприлом отмечено увеличение числа лиц с нормальной геометрией (от 23,5 до 25%), с концентрической гипертрофией (от 23,5 до 37,5%). При этом уменьшилось количество лиц с концентрическим ремоделированием и эксцентрической гипертрофией ЛЖ (Рис. 2). В группе 1Б через 6 месяцев были выявлены значимое уменьшение толщины стенок ЛЖ и массы миокарда. В группе 1Б выявлялись лишь начальные проявления диастолической дисфункции ЛЖ в виде увеличения IVRT до 81,8±16,5 мс. Через 6 месяцев лечения валсартаном IVRT снизилось до 73,9±13,7 мс (p=0,02). Отмечено значимое снижение МСс и МСд, МСд/КДОИ и МСс/КСОИ и увеличение соотношения ФВ/МС, демонстрирующего оптимизацию структурно-функциональных характеристик ЛЖ сердца. Данные изменения оказались более выраженными при лечении валсартаном. В группе 1Б в сравнении с группой 1А после 6 месяцев лечения оказалось более значимым увеличение доли лиц с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием. В группе 1Б через 6 месяцев терапии снизилось количество пациентов как с эксцентрической, так и с концент-

рической гипертрофией ЛЖ. Указанные изменения в группе 1А не наблюдались (рисунок 2), что позволило предположить наличие у валсартана влияния на обратное развитие и (или) профилактику ранней гипертрофии ЛЖ.

В группе 2А через 6 месяцев лечения наблюдалось значимое снижение ИММЛЖ, МСс, МСд, ФВ/МСс, тогда как в группе 2Б обратного развития ГЛЖ не отмечено (табл. 4). В группе 2А пациенты имели уже развившуюся ГЛЖ (ИММЛЖ=64,5 г/м²) в отличие от группы 1 (ИММЛЖ=47,2 г/м²). В группе 2А через 6 месяцев лечения количество пациентов с эксцентрической ГЛЖ снизилось от 52,38% до 20%, концентрической ГЛЖ от 25,9% до 10% (рис. 3). Напротив, отмечен значительный прирост количества пациентов с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ (от 7,4% до 40% и от 14,8% до 30%, соответственно). В группе 2Б не выявлено изменений в структуре распределения типов ремоделирования ЛЖ (рис. 3), перераспределялось лишь количество случаев концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Пациенты группы 3 в сравнении с группами 1 и 2 исходно демонстрировали неблагоприятный характер ремоделирования ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ, его диастолическая дисфункция, дилатация и сферификация камер сердца у данных больных, однако, не вызывали на момент обследования нарушений систолической функции ЛЖ (табл. 5).

В группе 3Б через 6 месяцев терапии наблюдалось снижение

Таблица 3. Морфофункциональные показатели сердца группы 1 при лечении иАПФ и АРА II

Показатель	Подгруппа 1А		Подгруппа 1Б	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ФВ, %	67,3±4,6	67,8±5,7	67,9±4,6	69,2±5,8
IVRT, мс	83,85±18,22	91,06±36,85	81,77±16,52	73,88±13,72*
Е/А, ед.	1,06±0,17	1,05±0,36	1,07±0,87	1,13±0,42
ИММЛЖ, г/м ²	47,2 (42,1; 53,5)	46,1 (39,8; 51,6)	48,3 (41,3; 57,5)	43,4 (37,1; 51,6)*
МСс, дин/см ²	154,2 (136,6; 182,1)	117,7 (112,2; 131,5)**	150,8 (132,8; 168,6)	117,43 (106,2; 129,3)**
МСд, дин/см ²	196,2 (173,8; 226,7)	137,8 (127,6; 153,6)**	185,5 (167,2; 210,9)	153,7 (145,2; 167,4)**
МСс/КСОИ, ед	8,08 (7,43; 9,76)	6,81 (6,06; 8,04)**	8,2 (6,93; 9,3)	6,8 (5,24; 8,74)**
МСд/КДОИ, ед	3,42 (2,93; 3,78)	2,6 (2,39; 2,89)**	3,22 (2,84; 3,65)	2,71 (2,39; 3,05)**
ФВ/МСс, ед	0,42 (0,36; 0,51)	0,57 (0,52; 0,62)**	0,45 (0,38; 0,54)	0,58 (0,5; 0,66)**
ФВ/МСд, ед	0,35 (0,3; 0,39)	0,5 (0,43; 0,53)**	0,36 (0,33; 0,4)	0,45 (0,4; 0,5)**

ФВ — фракция выброса; IVRT — время изоволюмического расслабления; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ; МС — миокардиальный стресс. Здесь и в таблицах 4-5 *— p<0,05, **— p<0,01 по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4. Морфофункциональные показатели сердца группы 2 при лечении иАПФ и АРА II

Показатель	Подгруппа 2А		Подгруппа 2Б	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ФВ, %	66,8±5,1	72,2±4,3*	65,8±6,9	69,83±4,81
IVRT, мс	89,56±14,04	77,91±20,67	83,54±15,9	73±17,97
ИММЛЖ, г/м ²	64,5 (55,4; 69,7)	39,8 (37,5;43,9)**	57,4 (50,6;67,9)	54,9 (47,5;70,5)
МСс, дин/см ²	165,1 (151,2;190,6)	119,3 (114,5;124,4)	166,9 (144,2;186,6)	133,4 (118,2;148,9)**
МСд, дин/см ²	190,3 (173,6;206,2)	143,6 (140,2;150,2)**	196,4 (179,4;221)	165,6 (146,2; 179,7)**
МСс/КСОИ, ед	7,92 (7,24;11,67)	6,92 (6,89;9,45)	8,5 (6,91;10,21)	6,77 (6,43;7,66)**
МСд/КСОИ, ед	3,1 (2,7; 3,46)	2,87 (2,54; 3,64)	3,24 (2,77;3,79)	2,56 (2,36;2,96)*
ФВ/МСс, ед	0,39 (0,32; 0,48)	0,62 (0,62; 0,63)	0,39 (0,35;0,47)	0,55 (0,44;0,57)**
ФВ/МСд, ед	0,35 (0,33; 0,37)	0,48 (0,47;0,53)**	0,34 (0,3; 0,38)	0,43 (0,37;0,49)**

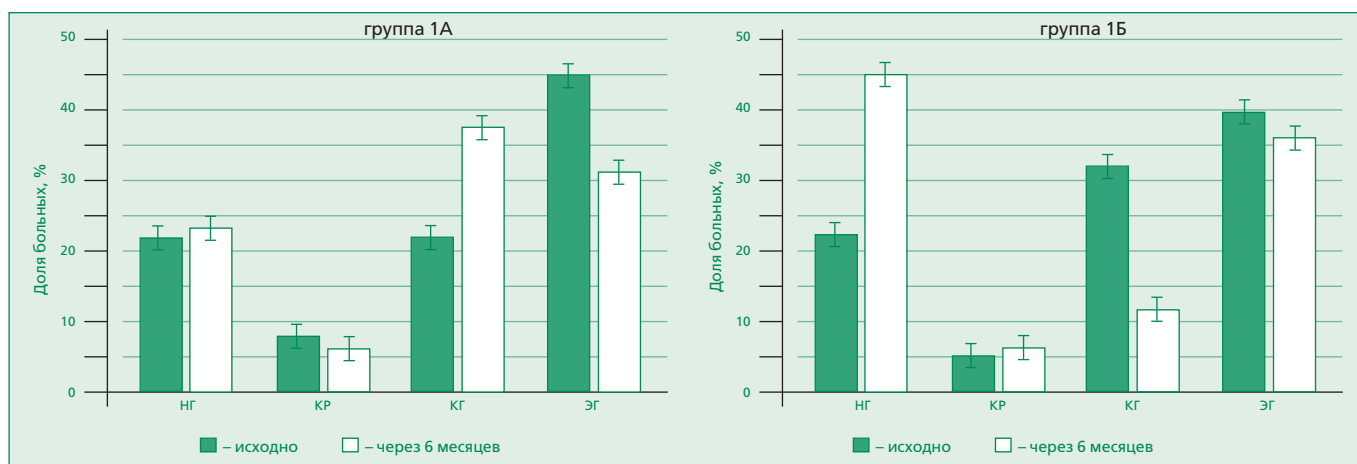


Рисунок 2. Типы гипертрофии ЛЖ у пациентов группы 1А и 1Б исходно и через 6 месяцев

МСс и МСд, что при неизменной ФВ сопровождалось снижением напряжения стенки при формировании выброса. Снижение показателей стресс-объем в систолу и диастолу также было сопряжено не с уменьшением объемов камер сердца, а с уменьшением миокардиального стресса. При этом ГЛЖ сохранялась на прежнем уровне, продолжалась сферификация ЛЖ (за 6 месяцев ИСС возрос от 0,45 (0,43; 0,49) до 0,54 (0,51; 0,58), $p=0,01$. В группе 3А через 6 месяцев терапии оказалось значимое уменьшение ИММЛЖ (от 148,1 до 118,3 г/м², $p<0,01$). Улучшение диастолической функции ЛЖ проявлялось уменьшением IVRT от 104,9±8,5 до 76,6±8,3 мс, снижением КДД от 15,06 (11,97; 21,35) до 13,04 (13,04;14,28) мм рт.ст. ($p=0,02$) и КДНС от 19,49 (14,38; 26,22) дин/см² ($p=0,04$). ИСС снизился с 0,47 (0,45; 0,52) до 0,45 (0,42; 0,5) ед.; $p=0,02$. Характер динамики вариантов ремоделирования ЛЖ оказался также более позитивным в группе 3А, где значительно увеличилось количество лиц с нормальной геометрией ЛЖ и уменьшилось число случаев концентрической гипертрофии (рис. 4). В группе 3Б уменьшение случаев концентрической гипертрофии было обусловлено перераспределением не только в пользу нормальной геометрии, но и эксцентрической гипертрофии (рис. 4).

Обсуждение

По результатам многоцентровых исследований, эффективное применение иАПФ успешно и экономически выгодно у паци-

ентов с АГ. Однако при ХСН иАПФ становятся не одними из самых эффективных, а незаменимыми средствами лечения декомпенсации. По выражению E. Braunwald, иАПФ — «краеугольный камень лечения сердечной недостаточности» [20].

На показатели диастолической и систолической функции ЛЖ влияют и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Появились и первые клинические работы по сравнению влияния на нарушенную диастолическую функцию ЛЖ у больных АГ ингибиторов АПФ и АРА II [21].

В нашем исследовании мы сравнили влияние ингибиторов АПФ и блокаторов АТ II рецепторов на ремоделирование ЛЖ сердца на последовательных этапах сердечно-сосудистого континуума (АГ, МС, ИБС), выявив ряд существенных различий в их эффектах.

У больных АГ оба препарата продемонстрировали влияние на патологическое ремоделирование ЛЖ. Через 6 месяцев обнаружены значимые изменения, демонстрирующие оптимизацию структурно-функциональных характеристик ЛЖ сердца. Данные изменения оказались более выраженными при лечении валсартаном. У пациентов, получавших валсартан, через 6 месяцев были выявлены также уменьшение толщины стенок ЛЖ и массы миокарда, что демонстрирует влияние на гипертрофию ЛЖ уже на ранних этапах ее развития. Примечательно также, что при лечении валсартаном в течение 6 месяцев удалось избежать формирования диастолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, намного более

Таблица 5. Морфофункциональные показатели сердца группы 3 при лечении иАПФ и АРА II

Показатель	Подгруппа 3А		Подгруппа 3Б	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ФВ, %	62,9±4,3	67,7±4,3	66,5±4,4	62,9±0,3
IVRT, мс	104,95±8,52	72,62±8,3**	97,6±11,27	79±1,07**
ИММЛЖ, г/м ²	77,1 (59,39;85,3)	51,9 (43,6;54,4)**	46 (44,6; 68,1)	42,9 (41,5; 44,3)
МСс, дин/см ²	194,1 (159,6;219,1)	119,1 (106,7;131,4)**	206,1 (170,3;218,7)	131,2 (130,2;132,2)*
МСд, дин/см ²	193,4 (178,7;205,6)	167,9 (148,3;178,4)*	206,7 (181,5;208,2)	165,8 (154,6;176,9)*
МСс/КСОИ, ед	8,38 (7,53; 8,9)	6,89 (4,77; 7,98)*	8,83 (7,96;9,25)	5,51 (5,34;5,68)*
МСд/КСОИ, ед	2,88 (2,12; 3,37)	2,77 (2,11; 3,24)	3,36 (3,3; 3,44)	2,56 (2,48;2,64)*
ФВ/МСс, ед	0,33 (0,29; 0,4)	0,56 (0,53;0,63)**	0,34 (0,31; 0,4)	0,48 (0,47;0,49)*
ФВ/МСд, ед	0,32 (0,31; 0,35)	0,4 (0,39; 0,44)**	0,32 (0,31; 0,35)	0,38 (0,35;0,41)*

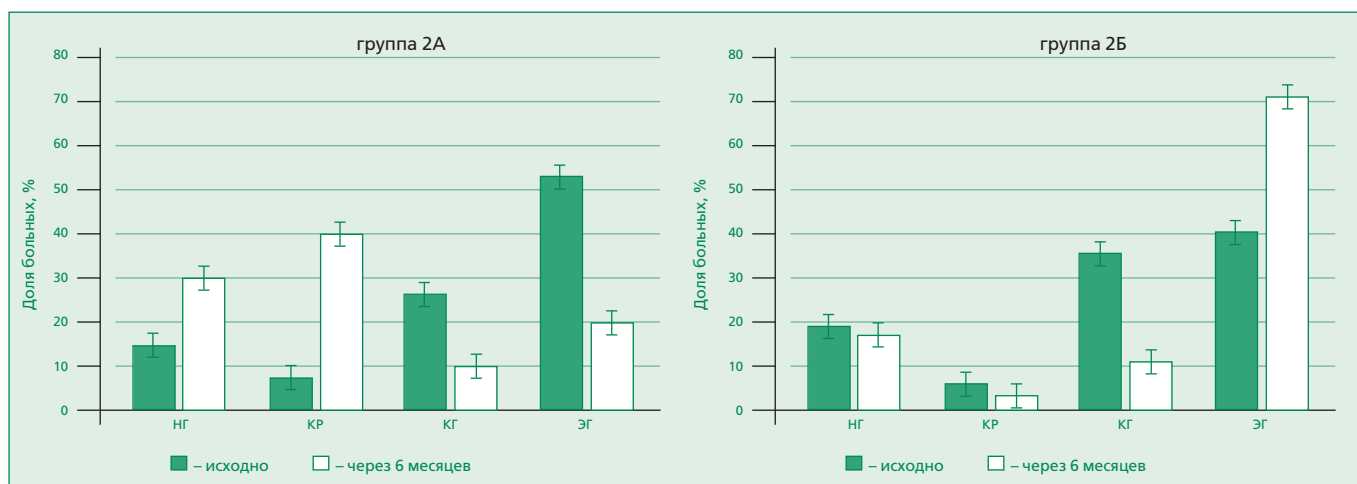


Рисунок 3. Типы ремоделирования ЛЖ в группе 2А и 2Б исходно и через 6 месяцев

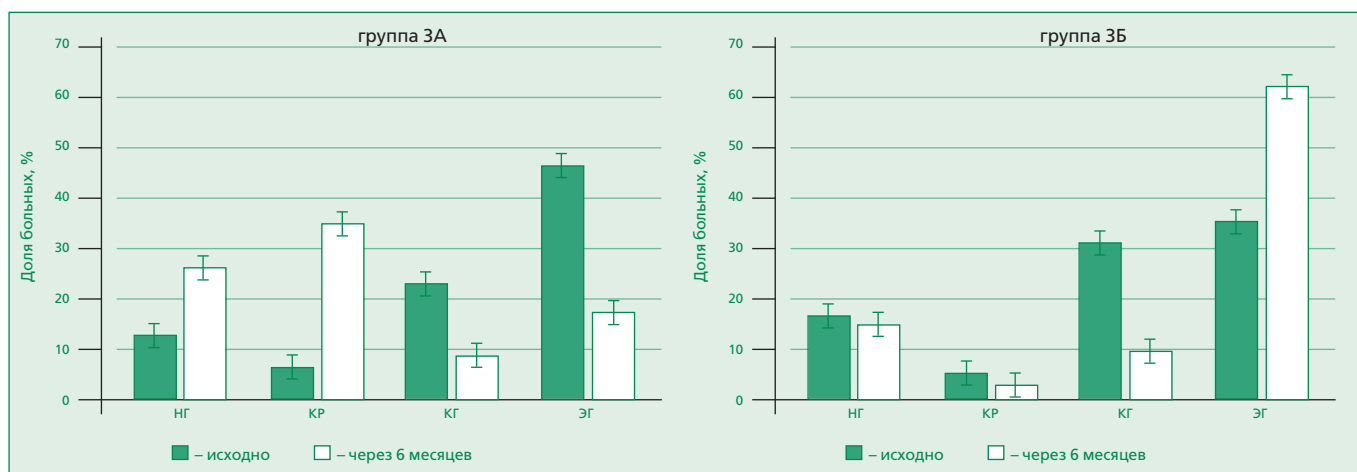


Рисунок 4. Типы ремоделирования ЛЖ в группе 3А и 3Б исходно и через 6 месяцев

значимым, чем при лечении рамиприлом, оказалось увеличение доли лиц с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием, снизилось количество пациентов с эксцентрической и концентрической гипертрофией ЛЖ. Указанное различие мы связали с преобладающим влиянием валсартана на обратное развитие гипертрофии ЛЖ.

У пациентов с МС мы получили иной результат. Антире-моделирующий эффект оказывали также оба препарата. Так, через 6 месяцев лечения в обеих группах лечения на-

блюдалось значимое снижение МСс, МСд, ФВ/МСс,д. Однако в группе лечения рамиприлом снижался и ИММЛЖ, тогда как в группе лечения валсартаном обратного развития ГЛЖ не было. Следует отметить, что пациенты, страдающие МС, в отличие от больных АГ имели уже развившуюся ГЛЖ. Лечение рамиприлом у пациентов с МС способствовало снижению количества пациентов с эксцентрической и концентрической ГЛЖ и увеличению количества больных с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ. При лече-

нии валсартаном у больных МС не отмечено изменений в структуре распределения типов ремоделирования ЛЖ, перераспределялось лишь количество случаев концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Очевидно, что лечение валсартаном способствовало оптимизации функционально-геометрических свойств ЛЖ (снижение МС и улучшение объемных характеристик ЛЖ), однако не оказывало существенного влияния на гипертрофию ЛЖ.

Пациенты группы 3 уже имели предикторы развития ХСН, однако систолическая функция у них была в норме. Эта категория пациентов в клинической практике, как правило, вызывает наибольшие сомнения в выборе лечения. С одной стороны, учитывая более позднюю стадию сердечно-сосудистого континуума, естественно желание врача применять наиболее агрессивные и эффективные средства. С другой стороны, это пациенты, нуждающиеся в комбинированной терапии, что неизбежно приводит к высокой стоимости лечения. Поэтому соотношение стоимости и эффективности лечения должно быть тщательно изучено. В нашем исследовании через 6 месяцев терапии валсартаном наблюдалось снижение МСс и МСд, что сопровождалось снижением напряжения стенки при формировании выброса и снижением показателей стресс-объем. Однако при этом ГЛЖ сохранялась на прежнем уровне, продолжалась сферификация ЛЖ. При лечении рамиприлом, напротив, был отмечен ряд более позитивных изменений в характере ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, иАПФ на более позднем этапе сердечно-сосудистого континуума оказали более значимое влияние на уже произошедшие структурно-геометрические изменения в сердце, чем на ранних этапах их формирования.

Резюмируя результаты исследования, можно предположить, что на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума при отсутствии очевидного ремоделирования миокарда

(гипертрофия, систолическая и диастолическая дисфункция, изменение геометрии и жесткостных свойств) именно АРА принадлежит первенство в отношении профилактики развития патологического ремоделирования сердца. В нашем исследовании валсартан продемонстрировал значимое влияние на те ранние параметры структурно-функциональной перестройки сердца, которые являются субстратом для последующего развития более грубых нарушений. На более поздних этапах сердечно-сосудистого континуума АРА продолжают препятствовать развитию дальнейшего прогрессирования изменений ЛЖ, однако не устраняют ГЛЖ, уже развившуюся у пациента. Чем дальше этап сердечно-сосудистого континуума, тем больше становится компенсирующая роль иАПФ на уже произошедшие структурно-геометрические изменения в сердце.

В ряде международных исследований показана равнозначная роль иАПФ и АРА в отношении течения ХСН [8, 11]. В нашем исследовании пациенты еще не имели клинических проявлений ХСН, однако весьма важен тот результат, что профилактика ее прогрессирования в виде уменьшения миокардиального стресса и улучшения функционально-геометрических взаимоотношений в сердце возможна при помощи валсартана.

Заключение

Таким образом, наиболее эффективным является как можно более раннее назначение АРА для обеспечения защиты сердца от патологической перестройки, сопряженной с сердечно-сосудистым заболеванием. На поздних этапах сердечно-сосудистого континуума кардиопротективная роль валсартана сохраняется, что позволяет обоснованно назначать их пациентам с любыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Литература

- Ощенко Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению. Кардиология 2009;49(2):67-72.
- D'azou V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006;114(25):2850-70.
- Konstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.W. et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Circulation 1992;86(2):431-8.
- Konstam M.A., Kronenberg M.W., Rousseau M.F. et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. Circulation 1993;88(5 Pt 1):2277-83.
- Greenberg B., Quinones M., Kolpillai C. et al. Effect of long-term enalapril on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1995;91(10):2573-81.
- Pfeiffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992;327(10):669-77.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316(23):1429-35.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342(8875):821-8.
- Baker K.M., Johns D.W., Vaughan E.D. Jr. et al. Antihypertensive effects of angiotensin blockade: saralasin versus captopril. Clin Exp Hypertens 1980;2(6):947-54.
- Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med 2008;148(1):16-29.
- Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355(9215):1582-7.
- Dickstein K., Kjekshus J.; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002;360(9335):752-60.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358(15):1547-59.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силиция-Полиграф; 2009; 292-332.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силиция-Полиграф; 2009; 106-148.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силиция-Полиграф; 2009; 332-386.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7(2):79-108.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomical validation of the method. Circulation 1977;55(4):613-8.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992;19(7):1550-8.
- Braunwald E. ACE inhibitors - a cornerstone of the treatment of heart failure. N Engl J Med 1991;325(5):351-3.
- Cuocolo A., Storto G., Izzo R. et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril. J Hypertens 1999;17(12 Pt 1):1759-66.

Поступила 18.01.2010

Принята в печать 03.02.2010

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ СТАДИИ НИЗКОРЕНИНОВОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ш.В. Ахадов^{1*}, Г.Р. Рузбанова¹, Г.С. Молчанова²

¹ Городская поликлиника № 81. 125414 Москва, Петрозаводская ул., д. 26-А

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 2

Эволюционные стадии низкорениновой артериальной гипертензии

Ш.В. Ахадов^{1*}, Г.Р. Рузбанова¹, Г.С. Молчанова²

¹ Городская поликлиника № 81. 125414 Москва, Петрозаводская ул., д. 26-А

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 2

Цель. Выявить сходства и различия между эволюционными стадиями низкорениновой (НР) артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 190 больных НР АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Всем пациентам с НР АГ назначали ингибитор АПФ эналаприл в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 4-х недель. До лечения и в конце его определяли активность ренина плазмы (АРП), плазменную концентрацию альдостерона (ПКА), суточную экскрецию адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) с мочой, измеряли артериальное давление (АД). АРП и ПКА определяли радиоиммунологическим методом в активном состоянии пациентов. За норму АРП принимали 1,0-3,0 нг/мл/час, ПКА – 0,18-0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл или 50-230 пг/мл). СЭА и СЭНА определяли флюорометрическим методом (норма для адреналина 18-33 ммоль/л, норадреналина – 150-256 ммоль/л).

Результаты. На основании результатов лечения эналаприлом и компьютерной томографии надпочечников были выделены 3 формы НР АГ: 1) больные с эссенциальной НР АГ (n=144), которые характеризовались стимулированным ренином, нормо- и гиперальдостеронизмом, отсутствием гиперплазии надпочечников (ГН); 2) больные с переходной формой НР АГ (n=14), которые характеризовались нестимулированным ренином, нормоальдостеронизмом, наличием или отсутствием ГН; 3) пациенты с первичным идиопатическим гиперальдостеронизмом (n=32), которые характеризовались нестимулированным ренином, гиперальдостеронизмом, наличием ГН.

Заключение. Выявлено 3 стадии эволюции НР АГ. Их сходство проявляется в едином патогенетическом механизме развития. Различаются они по степени выраженности морфофункциональных изменений в юктагломерулярном аппарате почек и корковых слоях надпочечников, проявляющихся в различном ответе на применение эналаприла в дозе 20 мг/сут.

Ключевые слова: ренин, альдостерон, гиперплазия надпочечников, эналаприл.

РФК 2010;6(1):68-72

Evolution stages of low renin hypertension

S.V. Akhadov^{1*}, G.R. Ruzbanova¹, G.S. Molchanova²

¹ City out-patient clinic N81. Petrozavodskaya ul. 26A, Moscow, 125414 Russia

² Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F.Vladimirsky. Stchepkina ul. 61/2-2, Moscow, 129110 Russia

Aim. To find out similarities and differences between various evolutionary stages of low rennin hypertension (LRHT), and to develop its diagnostic criteria.

Material and methods. Patients (n=190) with LRHT and the high cardiovascular risk were included into the study. All patients received ACE inhibitor, enalapril 10 mg twice a day, during 4 weeks. Before and after enalapril treatment plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone level (PAL) were determined by radioimmunoassay method in active patients. 24-hour urinary excretion of epinephrine (UEE) and norepinephrine (UENE) was also determined by laser flowmetry.

Results. Three forms of LRHT were defined among all patients: 1) patients (n=144) with essential LRHT had stimulated renin, eu- or hyperaldosteronism without adrenal hyperplasia; 2) patients (n=14) with transient LRHT had nonstimulated renin, eualdosteronism, presence or absence of adrenal hyperplasia; 3) patients (n=32) with the primary idiopathic hyperaldosteronism had nonstimulated renin, hyperaldosteronism and adrenal hyperplasia.

Conclusion. Three stages of LRHT evolution are found out. They have similar pathogenesis and different expression of morphofunctional changes in the juxtaglomerular complex and in the adrenal cortex as well as different respond to enalapril test (20 mg/daily).

Key words: renin, aldosterone, adrenal hyperplasia, enalapril.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):68-72

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gala0608@rambler.ru

Имеется множество патологических состояний, которые сопровождаются низкорениновой артериальной гипертензией (НР АГ), в том числе низкорениновая эссенциальная АГ (НРЭАГ) и первичный гиперальдостеронизм. Ряд исследователей высказывают предположение о том, что эти нарушения являются лишь стадией развития АГ. Низкая же активность ренина плазмы (АРП) является результатом адаптации почек к длительно существующей АГ, поскольку с увеличением возраста, длительности заболевания и по мере прогрессирования артериоло- и нефросклероза АРП снижается. Другие

авторы полагают, что по мере увеличения продукции альдостерона, вызванного гиперпластическими изменениями корковых слоев надпочечников, подавляется синтез ренина, т.е. НР АГ рассматривается как ранняя фаза эволюции первичного гиперальдостеронизма.

В настоящее время среди пациентов с НР АГ первичный гиперальдостеронизм встречается в 10-15 % случаев [1,2]. Важное клиническое значение при этом имеют аденома коры надпочечников (синдром Кона) и первичный идиопатический гиперальдостеронизм (ПИГА), которые встречаются значительно чаще – до 95%. Частота аденомы коры надпочечников среди пациентов с первичным гиперальдостеронизмом составляет, по различным данным, от 40 до 80%, ПИГА – от 20 до 60% [1,2]. Лечение их, как и всех пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ), проводится эмпирическим путем. Это может привести к ухудшению клини-

Сведения об авторах:

Ахадов Шакюр Вахабович, врач-кардиолог городской поликлиники №81

Рузбанова Галина Рахматовна, заместитель главного врача по лечебной работе городской поликлиники №81

Молчанова Галина Семеновна, старший научный сотрудник лаборатории гормонов МОНИКИ

ческой картины и прогноза заболевания, развитию резистентности к проводимой терапии. Поэтому в практической работе врача возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики ПИГА и НРЭАГ, чему и посвящена данная работа.

Цель исследования — выявить сходства и различия между эволюционными стадиями низкорениновой АГ.

Материал и методы

В исследование включены 190 больных НР АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2007 году [3]. Возраст пациентов (76 мужчин, 123 женщины) составил в среднем 54 ± 10 лет. Систолическое АД (САД) в среднем составило $199,6 \pm 6,6$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — $111,4 \pm 5,4$ мм рт.ст.

Критерии исключения:

- острый коронарный синдром, инфаркт миокарда за последние 3 месяца до включения в исследование;
- врожденные и приобретенные пороки сердца, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии;
- хроническое легочное сердце со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдром слабости синусового узла;
- хроническая почечная недостаточность, активные заболевания печени, сахарный диабет 1-го или 2-го типа.

После 2-недельного отмывочного периода, при котором трижды измерялось АД с определением его среднего уровня, всем пациентам с НР АГ назначался ингибитор АПФ (ИАПФ) эналаприл (Ренитек, MSD) в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 4-х недель. До лечения и в конце его определяли АРП и плазменную концентрацию альдостерона (ПКА), суточную экскрецию адреналина с мочой (СЭА), суточную экскрецию норадреналина с мочой (СЭНА), измеряли АД. По окончании этого периода по степени роста АРП были выделены 2 группы пациентов. Первую группу составили пациенты со стимулированным ренином ($n=136$), критерий которого — нормализация АРП на фоне проводимой терапии, т.е. повышение её выше $1,0$ нг/мл/час. Вторая группа — пациенты с нестимулированным ренином ($n=54$). Критерий последнего — невозможность достижения уровня АРП на фоне лечения более $1,0$ нг/мл/час. Пациенты с нестимулированным ренином были выявлены в подгруппах с $\text{ПКА/АРП}=5-23$ ($n=8$) и $\text{ПКА/АРП}>50$ ($n=46$). Этим пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) надпочечников для выявления признаков гиперплазии. В результате у 40 пациентов была выявлена двусторонняя гиперплазия коры надпочечников (ГН), из них у 18 — по типу диффузного увеличения размеров коры надпочечников, а у 22 — по типу узловой гиперплазии надпочечников.

АРП и ПКА определяли радиоиммунным методом с использованием наборов «CJS» (Франция) в активном состоянии пациентов после 30 минут отдыха в положении сидя в 8-9 часов утра. За нормальное значение АРП было принято $1,0-3,0$ нг/мл/час, ПКА — $0,18-0,83$ нмоль/л ($5-23$ нг/дл или $50-230$ пг/мл). Отношение плазменной концентрации альдостерона (нг/дл) к АРП (нг/мл/час) в норме составляло $5-23$. СЭА и СЭНА определяли флюорометрическим методом (нормальные значения для адреналина — $18-33$ ммоль/л, норадреналина — $150-256$ ммоль/л).

На основании результатов лечения эналаприлом и КТ надпочечников были выделены 3 формы НР АГ. Первая — пациенты с НРЭАГ ($n=144$; 85 мужчин, 59 женщин), которые характеризовались стимулированным ренином, нормо- и гиперальдостеронизмом. Средний возраст этих пациентов составил $51,4 \pm 6,4$ лет, длительность АГ — $13,4 \pm 5,4$ лет, уровень САД — $209,4 \pm 7,6$ мм рт.ст., ДАД — $118,6 \pm 5,3$ мм рт.ст. Пациенты со второй формой НР АГ характеризовались нестимулированным ренином, нормоальдостеронизмом, наличием или отсутствием ГН ($n=14$; 12 женщин, 2 мужчин). Средний возраст их составил $55,8 \pm 7,2$ лет; длительность АГ — $23,8 \pm 3,6$ лет; уровень САД — $196,6 \pm 7,4$ мм рт.ст., ДАД — $106,8 \pm 5,6$ мм рт.ст. У 8 пациентов с этой формой НР АГ была выявлена ГН. Третья форма НР АГ — пациенты с ПИГА ($n=32$; 26 женщин, 6 мужчин), которые характеризовались нестимулированным ренином, гиперальдостеронизмом, наличием ГН. Средний возраст их составил 58 ± 9 лет, длительность АГ — 24 ± 6 лет, уровень САД — $192,4 \pm 7,6$ мм рт.ст., ДАД — $108,4 \pm 5,8$ мм рт.ст.

После выделения форм НР АГ пациенты были разделены по исходному уровню АРП на 2 подгруппы (с $\text{АРП}<0,22$ нг/мл/час и с $\text{АРП}=0,22-1,0$ нг/мл/час), а по исходному уровню ПКА/АРП — на 3 подгруппы ($5<\text{ПКА/АРП}\leq 23$; $23<\text{ПКА/АРП}\leq 50$ и $\text{ПКА/АРП}>50$).

Проведено сравнение выделенных групп по изучаемым параметрам (АРП, ПКА, СЭА, СЭНА, АД, изменения надпочечников) и влиянию на них эналаприла.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ MS Excel, предусматривающего возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 сравнивается влияние эналаприла в дозе 20 мг/сут на АРП, ПКА и ДАД в трех изучаемых группах пациентов.

Таблица 1. Изменение активности ренина плазмы, плазменной концентрации альдостерона и диастолического АД в конце 4-недельного курса лечения эналаприлом (20 мг/сут) у пациентов с различными формами низкорениновой АГ

Показатель		НРЭАГ (n=28)	НРЭАГ (n=62)	НРЭАГ (n=54)	Переходная форма НР АГ (n=14)	ПИГА (n=32)
ПКА (нг/дл) /АРП (нг/мл/час)		5-23	23-50	> 50	> 50	> 50
АРП < 0,22 нг/мл/час	АРП, Δ%	пациенты	1400	4775	500	60,4
	ПКА, Δ%	не	65,3	175,9	84,5	-33,8
	ДАД, Δ%	выявлены	-20,8	-37,9	-14,6	-10,2
АРП = 0,22 - 1,0 нг/мл/час	АРП, Δ%	132,3	457,6	692,6	316,8	23,4
	ПКА, Δ%	-27,1	-33,3	-23,6	-26,8	-44,8
	ДАД, Δ%	-9,9	-20,3	-31,8	-12,4	-8,2

При применении эналаприла у больных НРЭАГ реактивное повышение АРП было обратно пропорционально исходному уровню АРП и прямо пропорционально исходному уровню ПКА/АРП. Следовательно, максимальное реактивное повышение АРП отмечалось у пациентов с наименьшей АРП и максимальным отношением ПКА/АРП. Переход от НР АГ к гиперрениновой АГ был отмечен у 58,3% пациентов, имеющих ПКА/АРП>50. Анализ полученных данных пациентов, распределенных по уровню АРП, выявил разницу в действии ИАПФ на ПКА. Так, при уровне АРП=0,22-1,0 нг/мл/час эналаприл в дозе 20 мг/сут., несмотря на выраженное реактивное повышение АРП, у всех пациентов снижал ПКА. При уровне АРП <0,22 нг/мл/час эналаприл в этой же дозе при чрезмерном росте АРП повышал ПКА от 65,3% до 175,9% ($p<0,01$) по сравнению с исходным уровнем. Степень снижения АД прямо пропорционально зависела от степени повышения АРП. В подгруппе пациентов с АРП=0,22-1,0 нг/мл/час с ПКА/АРП=5-23 антигипертензивный эффект был недостаточным (снижение ДАД менее 10 мм рт.ст.). Начиная с уровня ПКА/АРП>23 эналаприл в дозе 20 мг/сут у всех больных нормализовал АД.

Влияние эналаприла на пациентов с ПИГА несколько отличалось от больных НРЭАГ. Во всех случаях было отмечено снижение ПКА независимо от исходного уровня АРП, и это снижение было достоверно больше, чем у больных НРЭАГ (44,8%, $p<0,01$ vs 23,6%,

$p<0,05$). У одной части пациентов было выявлено повышение АРП, как и у всех больных НРЭАГ, а у другой — парадоксальное ее снижение. У всех пациентов в конце лечения эналаприлом уровень АРП сохранялся ниже 1,0 нг/мл/час. В случае реактивного повышения АРП препарат снижал ДАД на 11,5% ($p<0,01$), а у пациентов с парадоксальным снижением АРП, несмотря на выраженное снижение ПКА (табл. 2), антигипертензивный эффект был недостаточным (снижение ДАД на 6,9%; $p<0,05$).

В группе пациентов с ПИГА нормализации АД отмечено не было.

Была выявлена еще одна группа пациентов, которая по ответу на лечение эналаприлом имела как сходства, так и различия с больными НРЭАГ и ПИГА. Всем пациентам этой группы были свойственны нестимулированный ренин (сходство с ПИГА) и изменения ПКА, аналогичные больным НРЭАГ. По выраженности реактивного повышения АРП и снижения АД при применении эналаприла эта группа пациентов занимала среднее положение между НРЭАГ и ПИГА, поэтому нами была названа «переходной формой НР АГ». С прогрессированием НР АГ от НРЭАГ к «переходной форме НР АГ» и ПИГА действие препарата на АРП и АД снижалось и, наоборот, усиливался его антиальдостероновый эффект.

Характеристики групп пациентов представлены в табл. 3.

ИАПФ только у больных НРЭАГ с АРП<0,22 нг/мл/час незначимо повышали синтез катехоламинов, а у пациентов с АРП=0,22-1,0 нг/мл/час независимо от формы НР АГ отмечалось его снижение. Это снижение было минимальным в группе больных НРЭАГ с АРП=0,22-1,0 нг/мл/час (СЭА и СЭНА снизились до 14,1%, $p<0,05$), а максимальным — в группе пациентов с ПИГА (СЭА снизилась до 79,4%, $p<0,01$; а СЭНА — до 71,9%, $p<0,01$), среднее положение занимали пациенты с «переходной формой НР АГ» — СЭА снизилась до 31,8% ($p<0,01$), а СЭНА — до 35,1% ($p<0,01$).

Таблица 2. Изменение активности ренина плазмы (АРП), плазменной концентрации альдостерона (ПКА) и диастолического АД (ДАД) в конце 4-недельного курса лечения эналаприлом (20 мг/сут) у больных первичным идиопатическим гиперальдостеронизмом

Показатель	ПИГА с повышением АРП (n=20)	ПИГА со снижением АРП (n=12)
АРП, Δ%	135	-51,2
ПКА, Δ%	-27,2	-51,4
ДАД, Δ%	-11,5	-6,9

Таблица 3. Характеристики пациентов с низкорениновой АГ

Форма НР АГ	Характеристики пациентов	Тест с эналаприлом в дозе 20 мг/сут	
		АРП < 0,22 нг/мл/сут.	АРП = 0,22-1,0 нг/мл/сут.
НРЭАГ	без ГН; нормо- и гиперальдостеронизм; стимулированный ренин; ангиотензинзависимость	Реактивная гиперренинемия; ↑ПКА; нормализация ПКА/АРП и АД;	↑АРП; ↓ПКА; нормализация ПКА/АРП и АД;
«Переходная форма НР АГ»	с или без ГН; нормоальдостеронизм; ПКА/АРП > 50 нестимулированный ренин; ангиотензинзависимость	↑АРП; ↑ПКА; отсутствие нормализации ПКА/АРП и АД	↑АРП; ↓ПКА; отсутствие нормализации ПКА/АРП и АД
ПИГА с повышением АРП	с ГН; гиперальдостеронизм; ПКА/АРП > 50; не стимулированный ренин; ангиотензинзависимость	↑АРП; ↓ПКА; отсутствие нормализации ПКА/АРП и АД	↑АРП; ↓ПКА; отсутствие нормализации ПКА/АРП и АД
ПИГА со снижением АРП	с ГН; гиперальдостеронизм; ПКА/АРП > 50; парадоксальное снижение синтеза ренина; ангиотензинзависимость	↓АРП; Выраженное ↓ПКА; незначительные изменения ПКА/АРП; недостаточное снижение АД	↓АРП; Выраженное ↓ПКА; незначительные изменения ПКА/АРП; недостаточное снижение АД

НРЭАГ - низкорениновая эссенциальная АГ; НР АГ - низкорениновая АГ;
 ПИГА - первичный идиопатический гиперальдостеронизм;
 АРП - активность ренина плазмы; ПКА - плазменная концентрация альдостерона;
 ГН - гиперплазия надпочечников; ↑ - повышение; ↓ - снижение

Обсуждение

Ингибиторы АПФ по сравнению с другими антигипертензивными средствами наиболее выражено повышают АРП путем снижения концентрации плазменного и тканевого ангиотензина II и повышения синтеза простагландинов. Поэтому для выяснения степени стимулированности ренина они считаются наиболее предпочтительными. В нашей работе для выявления ангиотензинзависимости АГ был выбран эналаприл (20 мг/сут) — препарат, имеющий среднюю степень связывания с тканевым и плазменным ангиотензинпревращающим ферментом [4]. Кроме того, он обладает быстрым и оптимальным антигипертензивным эффектом в указанной дозе. При проведении теста с ИАПФ очень важным оказалось определение не только выраженности изменений показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), но и характера этих изменений. При проведении теста с ИАПФ были выявлены пациенты с парадоксальным повышением ПКА и парадоксальным снижением АРП. Парадоксальное повышение ПКА у пациентов с НРЭАГ и «переходной формой НР АГ» можно объяснить следующим. У пациентов с АРП < 0,22 нг/мл/час концентрация плазменного ангиотензина II минимальна. Эналаприл, несмотря на это, чрезмерно повышает АРП (например, у больных НРЭАГ в 9-70 раз), а реактивная гиперренинемия приводит к существенному росту ангиотензина I. Последний, в свою очередь, способствует компенсаторному повышению активности АПФ. На наш взгляд, в этих условиях ИАПФ частично блокируют избыток АПФ. Оставшаяся часть АПФ, не связанная с препаратом, приводит к увеличению концентрации циркулирующего ангиотензина II. В результате этого увеличи-

вается синтез альдостерона в корковых слоях надпочечников («ускользание» антиальдостеронового эффекта ИАПФ).

С прогрессированием НР АГ от НРЭАГ к «переходной форме НР АГ» и к ПИГА действие эналаприла на АРП и АД снижалось, но антиальдостероновый и симпатолитические (снижение СЭА и СЭНА) эффекты, наоборот, возрастали. Усиление антиальдостеронового эффекта можно объяснить постепенным снижением действия препаратов на АРП, определяющую концентрацию циркулирующего ангиотензина II. В то же время, усиливается блокада тканевой РААС корковых слоев надпочечников, которая повышается в период их структурного ремоделирования. В целом, все пациенты с гиперплазией надпочечников, в отличие от больных НРЭАГ, характеризуются менее выраженным повышением АРП при применении эналаприла. Это, вероятно, связано с морфофункциональным ремоделированием юктагломерулярного аппарата (ЮГА) почек в результате апоптоза или потери части функционирующих клеток. Одним из объяснений этого факта может быть наличие артериолонефросклероза, характерное для пациентов с ПИГА [5], а также системного артериолосклероза, которые создают резистентность к антигипертензивной терапии. Выраженность артериолонефросклероза и системного артериолосклероза проявляется в нестимулированности ренина или парадоксальном снижении АРП, низкой антигипертензивной эффективности эналаприла. Что же касается парадоксального снижения АРП, оно было свойственно пациентам с ПИГА. Это, возможно, связано с более выраженным снижением синтеза катехоламинов, которые являются мощными стимуляторами синтеза ре-

нина в ЮГА почек.

При проведении теста с эналаприлом в дозе 20 мг/сут нами было выявлено 2 варианта изменений АРП: 1) стимулированный ренин; 2) нестимулированный ренин (к этому варианту также относится парадоксальное снижение ренина). Пациенты со стимулированным ренином относятся к группе НРЭАГ. В нашей работе были выявлены пациенты с нестимулированным ренином в группе НРЭАГ с ПКА/АРП=5-23. У них не было выявлено структурных изменений в корковых слоях надпочечников. У больных НР АГ с уровнем ПКА/АРП=5-23 активность РААС в целом находится в пределах нормы и в связи с этим ИАПФ не вызывали существенно-го повышения АРП и снижения АД. Среди больных НРЭАГ и $23 < \text{ПКА/АРП} \leq 50$ эналаприл (20 мг/сут) вызывал повышение АРП выше 1,0 нг/мл/час и нормализацию АД, т.е. не было выявлено случаев нестимулированного ренина. В то же время, данные литературы показывают, что и в этой группе также имеются пациенты с нестимулированным ренином, который не устраняется даже при применении комбинированных тестов [6-8]. Если выявляется нестимулированный ренин у пациентов с $23 < \text{ПКА/АРП} \leq 50$, видимо, необходимо проведение визуализирующих методов исследования надпочечников для выявления структурных изменений в корковых слоях надпочечников. Ранее считалось, что диагноз первичный гиперальдостеронизм подтверждается, если отношение ПКА(нг/дл) к АРП(нг/мл/час) > 50 . Однако в работе греческих ученых (Aristotle University of Thessaloniki) показано, что среди пациентов с ПКА/АРП $>65,16$ и концентрацией альдостерона >416 пмоль/л только в 11,3% случаев подтверждается первичный гиперальдостеронизм [9]. Действительно, больные с ПКА/АРП >50 в большинстве случаев имеют эссенциальную АГ. При этом надо иметь в виду, что с ростом отношения ПКА/АРП частота встречаемости больных с первичным гиперальдостеронизмом увеличивается. В таком случае отношение ПКА/АРП >50 является пороговым уровнем выявления больных с первичным гиперальдостеронизмом. Поэтому для дифференциальной диагностики форм НР АГ тест с эналаприлом в первую очередь целесообразно проводить пациентам с ПКА/АРП >50 .

Литература

- Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Соловьева Н.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперальдостеронизма. Хирургия 2002;(9):7-16.
- Gordon R.D, Stowasser M., Rutherford J.C. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? World J Surg 2001;25:941-7.
- 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.
- Johnston C.I., Mendelsohn F.A., Cubela R.B. et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) in plasma and tissues: studies ex vivo after administration of ACE inhibitors. J Hypertens Suppl 1988;6(3):S17-22.
- Павленко А.К., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма. Проблемы эндокринологии 2001;(2):15-25.

Тест с эналаприлом выявляет ангиотензинзависимость АГ. Кроме того, при наличии ангиотензинзависимости АГ нестимулированный ренин может быть ранним признаком структурных изменений в корковых слоях надпочечников, когда их еще нет по данным КТ (пациенты с «переходной формой НР АГ» без ГН).

У больных НР АГ в период развития нестимулированности ренина снижается ответ сосудистой стенки и ЮГА почек на прием эналаприла, связанный с повышенной продукцией альдостерона. И, наоборот, в этот период усиливается действие препарата на корковые слои надпочечников в связи с повышением тканевой активности РААС в корковых слоях надпочечников. Это свидетельствует о том, что в период прогрессирования НР АГ патологические процессы в сосудах, ЮГА почек и надпочечниках протекают по-разному. В первую очередь, это проявляется в характере изменений тканевой РААС. Указанные формы НР АГ можно считать эволюционными стадиями НР АГ, поскольку все они ангиотензинзависимы и на прием ИАПФ у них отмечается определенная последовательность ответов.

Заключение

Таким образом, выявлены 3 эволюционные стадии НР АГ с единым патогенетическим механизмом развития. НРЭАГ характеризуется стимулированным ренином, нормо- или гиперальдостеронизмом и отсутствием структурных изменений в корковых слоях надпочечников. Для «переходной формы НР АГ» характерны нестимулированный ренин, нормоальдостеронизм, наличие или отсутствие ГН. ПИГА включает нестимулированный ренин или парадоксальное снижение ренина, гиперальдостеронизм, наличие ГН.

Применение эналаприла в дозе 20 мг/сут позволяет выяснить ангиотензинзависимость АГ, (не)стимулированность ренина и провести дифференциальную диагностику различных форм НР АГ. С прогрессированием НР АГ от НРЭАГ к «переходной форме НР АГ» и к ПИГА действие эналаприла на АРП и АД снижается, но антиальдостероновый и симпатолитические эффекты, наоборот, усиливаются.

- Mosso L., Fardella C., Montero J. et al. High prevalence of undiagnosed primary hyperaldosteronism among patients with essential hypertension (in Spanish). Rev Med Chil 1999;127(7):800-6.
- Nishikawa T., Omura M. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. Biomed Pharmacother 2000;54 Suppl 1:835-85s.
- Rayner B.L., Opie L.H., Davidson J.S. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. S Afr Med J 2000;90(4):394-400.
- Douma S., Petidis K., Doumas M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet 2008;371(9628):1921-6.

Поступила 17.03.2009
Принята в печать 07.10.2009

ЗДОРОВЬЕ И ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧА: ДВЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ УСПЕХА

С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова*, В.П. Воронина

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

Секция рациональной фармакотерапии ВНОК

Здоровье и образование врача: две составляющие успеха

С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова*, В.П. Воронина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10
Секция рациональной фармакотерапии ВНОК

Цель. Выявить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей терапевтического профиля, проанализировать информированность врачей о собственном сердечно-сосудистом риске и одновременно выявить их знания современных клинических рекомендаций.

Материал и методы. В исследование включен 71 врач, работающий в различных лечебно-профилактических учреждениях Нижнего Новгорода. Возраст обследованных $44,7 \pm 9,7$ лет. Проведено обследование на выявление основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также интерактивное анкетирование, включающее ряд вопросов об основных подходах к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) составила 38%, информированность о наличии АГ — 28%, контроль АГ — 11%. Гиперхолестеринемия выявлена у 44% врачей, 65% обследованных не знали свой уровень холестерина. Ожирение и избыточная масса тела обнаружены у 21% и 42% врачей, соответственно. При интерактивном опросе 91% докторов правильно указали факторы, влияющие на сердечно-сосудистый риск. Считали реальным достижение целевых цифр артериального давления и липопротеидов низкой плотности 90% и 79% врачей, соответственно.

Заключение. Обращает на себя внимание высокая распространенность у врачей АГ, гиперхолестеринемии и избыточной массы тела, несмотря на удовлетворительное знание современных клинических рекомендаций и основных подходов к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: здоровье врачей, оценка знаний, факторы риска, клинические рекомендации.

РФК 2010;6(1):73-76

Health and education of a physician: two parts of the success

S.Yu. Martsevich, L.Yu. Drozdova*, V.P. Voronina

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

Aim. To evaluate a prevalence of cardiovascular risk factors among physicians, awareness about their own cardiovascular risk factors as well as their knowledge about actual clinical guidelines.

Material and methods. 71 physicians (age $44,7 \pm 9,7$ y.o.) practicing in city of Nizhni Novgorod were included into the study. They were examined to reveal cardiovascular risk factors and interviewed about main methods of cardiovascular diseases treatment and prevention.

Results. Arterial hypertension (HT) prevalence among physicians was 38%, awareness about HT occurrence - 28%, own blood pressure control - 11% of physicians. The prevalence of hypercholesterolemia was 44%, 65% of physicians did not know their own plasma cholesterol level. Physicians had obesity or overweight in 21% and 42% respectively. 91% of physicians demonstrated knowledge about cardiovascular risk factors, 90% and 79% of them were sure regarding possibility to achieve target blood pressure and lipid levels, respectively.

Conclusion. High prevalence of HT, hypercholesterolemia, and overweight were found out among physicians despite of their knowledge of actual clinical guidelines on cardiovascular diseases therapy and prevention.

Key words: health of physicians, knowledge appraisal, risk factors, clinical guidelines.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):73-76

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

Здоровье практического врача неоднократно привлекало внимание исследователей [1]. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре смертности, то в первую очередь внимание было обращено на наличие именно сердечно-сосудистых заболеваний у врачей, а также основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. В странах Европы этой проблеме были посвящены несколько исследований. В частности, в Чехии в 2002-2004 годах было проведено исследование, направленное на выявление ФР сердечно-сосудистых заболеваний у врачей [2]. В результате анкетирования, проведенного у 370 врачей, средний возраст которых

составил $39,5 \pm 10,7$ лет, артериальная гипертензия (АГ) была выявлена в 8,6% случаев, гиперхолестеринемия — в 40% случаев, 36% обследованных имели избыточную массу тела и 8,6% — ожирение [2].

В первом крупном российском исследовании, включившем 2347 врачей, была показана высокая частота всех ФР сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ (30,3% среди женщин и 32,1% среди мужчин) и гиперхолестеринемии (40% среди женщин и 29,5% среди мужчин) [3]. Эти данные сравнимы с аналогичными данными у лиц с высшим образованием, полученными при обследовании в Российской национальной выборке. В то же время, они были получены в результате анкетирования и отражали только самоотчет врачей о собственном здоровье. При изучении распространенности ФР среди медицинского персонала первичного звена здравоохранения (не только врачей), частота выявления АГ составила 44%, гиперхолестеринемии — 69,3%, избыточной массы тела и ожирения — 41,1% и 19,9%, соответственно [4].

Сведения об авторах:

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

Дроздова Любовь Юрьевна, мл.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Воронина Виктория Петровна, к.м.н., н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Хорошо известно, что многие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями не лечатся вообще или лечатся недостаточно эффективно [5]. Поэтому представляет интерес выяснить, как лечатся сами врачи, имеющие сердечно-сосудистые заболевания или отягощенные наличием ФР сердечно-сосудистых заболеваний:

- Всегда ли они получают адекватную лекарственную терапию, основанную на современных клинических рекомендациях?
- На чем основан выбор этой терапии?
- Есть ли зависимость между знаниями врачом современных клинических рекомендаций и той терапией, которую он реально получает?

Для ответа на эти вопросы секцией рациональной фармакотерапии ВНОК была предложена программа «Здоровье и образование врача».

Ее целями является:

1. Выявить распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей терапевтического профиля.

2. Проанализировать информированность врачей о собственном сердечно-сосудистом риске и одновременно выявить их знания современных клинических рекомендаций.

3. Сопоставить данные о здоровье врачей с их знанием современных клинических рекомендаций.

В рамках программы планируется провести одномоментные обследования практических врачей в разных регионах Российской Федерации. На сегодняшний день такие обследования проведены в Нижнем Новгороде, в г. Люберцы Московской области, а также в одном из округов г. Москвы.

В настоящем сообщении мы кратко приводим протокол этого исследования и основные результаты, полученные в Нижнем Новгороде.

Материал и методы исследования

В исследование предполагается включить, в первую очередь, врачей терапевтов, кардиологов, неврологов, эндокринологов. Возможно также участие врачей других специальностей, которые в процессе работы сталкиваются с больными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На первом этапе врачи заполняют анкеты, включающие вопросы по самооценке здоровья, наличию у них основных ФР и конкретных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, а также получаемой ими медикаментозной терапии.

Проводимое на следующем этапе краткое обследование направлено на выявление основных ФР: антропометрическое обследование (измерение роста, веса, вычисление индекса массы тела, окружности талии), измерение уровня общего холестерина с по-

мощью экспресс-методики с использованием прибора Cardiocheck PA и тест-полосок для определения общего холестерина (фирма «PTS»), измерение артериального давления по стандартной методике. Наличие АГ фиксируется при артериальном давлении $\geq 140/90$ или при указании обследуемым врачом на наличие у него артериальной гипертонии. Гиперхолестеринемия фиксировалась при уровне общего холестерина >5 ммоль/л (при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета $>4,5$ ммоль/л). Адекватный контроль артериального давления фиксировался в том случае, если у врача с АГ регистрировались цифры АД $<140/90$ мм рт.ст., а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний менее $130/80$ мм рт.ст.

По результатам проведенного обследования проводится оценка суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с помощью таблицы SCORE в случае отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки знания врачами современных клинических рекомендаций в области кардиологии используется интерактивная система голосования Turning Point Technologies. Последняя позволяет проводить опрос у аудитории врачей одномоментно (для каждого респондента используется индивидуальный пульт) и исключает возможность коллегиальных ответов. Опрос включал вопросы по коррекции ФР, основным правилам лечения АГ и нарушению липидного обмена.

В сентябре 2009 года проведено обследование 71 врача трех поликлиник, двух стационаров и одного кардиодиспансера г. Нижний Новгород. Из них 86% составили женщины, а 14% — мужчины. Средний возраст обследованных лиц составил $44,7 \pm 9,7$ лет. Среди обследованной группы: 32,3% — кардиологи, 29,6% — терапевты, 7% — неврологи, 4% — эндокринологи и 26,8% — врачи других специальностей. Средняя длительность врачебного стажа составила $19,1 \pm 9,7$ лет.

Результаты

Распространенность АГ среди обследованных врачей составила 38%, из них впервые выявленная АГ — 10%. Адекватный контроль АД отмечен только у 11,3% врачей с АГ (рис. 1). Частота курения по результатам опроса составила 10% (рис. 2). Нормальную массу тела имели 37% обследованных, избыточная масса тела была зафиксирована у 42%, ожирение — у 21% обследованных врачей (рис. 3). Распространенность гиперхолестеринемии составила 44%, при этом 65% врачей не знали свой уровень холестерина. Ни один из врачей не указал на наличие сердечно-сосудистых заболеваний; на наличие сахарного диабета указали 2 врача (2,8% обследованных).

При интерактивном опросе все врачи ответили, что им знакомо понятие риска в медицине. Кроме того, 91% врачей правильно указали факторы, влияющие на

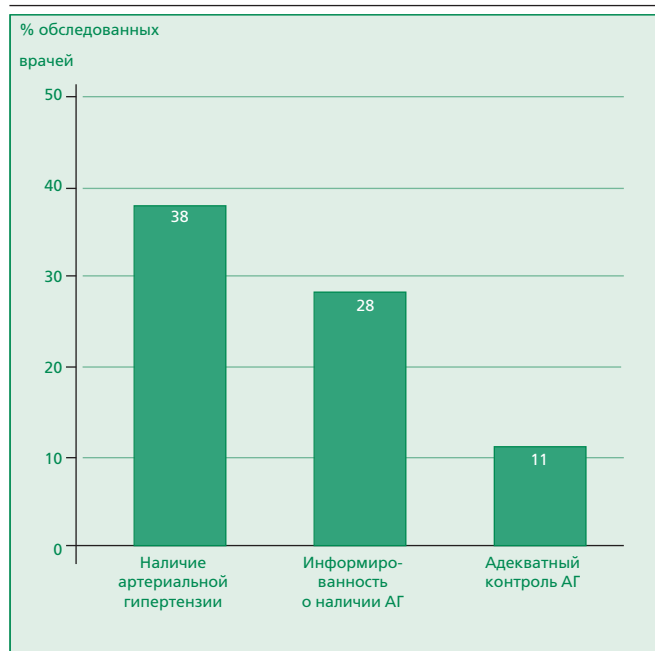


Рисунок 1. Распространенность артериальной гипертензии, информированность, контроль обследованных врачей г. Нижний Новгород (n=71)

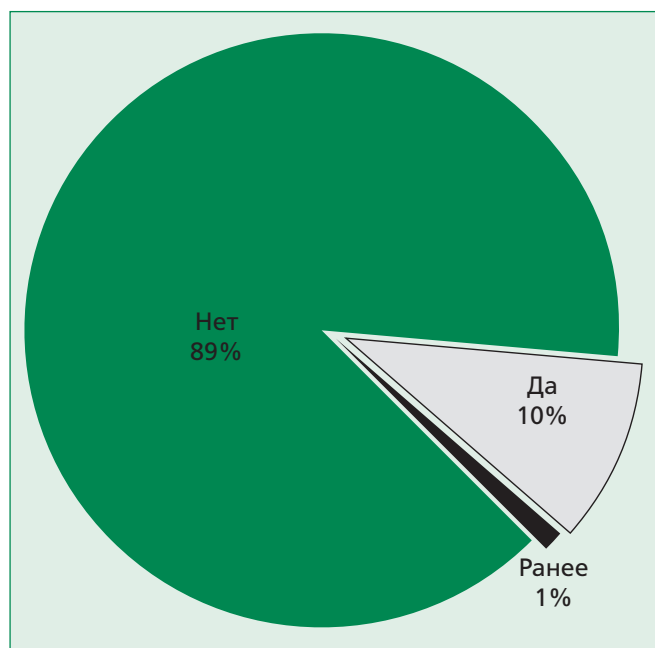


Рисунок 2. Статус курения обследованных врачей в г. Нижний Новгород (n=71)

сердечно-сосудистый риск (возраст, АГ, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет). Достижение целевых цифр артериального давления в клинической практике считают реальным 90% врачей, 9% врачей считают это невозможным, 1 из опрошенных врачей не считал это нужным (рис. 4). По мнению 79% врачей, целевые цифры холестерина ЛПНП реально достижимы в клинической практике. Отрицательно на этот



Рисунок 3. Показатели массы тела обследованных врачей в г. Нижний Новгород (n=71)

вопрос ответили 16% опрошенных, 4 % высказали сомнения по данной проблеме.

Обсуждение

В этом сообщении мы представляем результаты первого исследования, проведенного в рамках проекта «Здоровье и образование врача», проведенного в сентябре 2009 г. в Нижнем Новгороде. Это исследование охватило достаточно большое число врачей – в основном терапевтов и кардиологов ведомственных поликлиник Нижнего Новгорода. Средний возраст обследованных оказался относительно невысоким, однако велика распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь АГ и повышенного уровня холестерина. Если сравнить данные о распространенности АГ среди обследованных врачей со средними данными в популяции Российской Федерации, то привлекает внимание тот факт, что, несмотря на профессиональную осведомленность врачей в этой области, эти показатели схожи. Так, распространенность артериальной гипертензии в РФ составляет 39,5%, при этом эффективно лечатся 21,5% [6]. Показательно, что большинство врачей до проведенного исследования не знали свой уровень холестерина крови.

К сожалению, контроль ФР среди обследованных нами врачей был весьма далек от совершенства. Достоин удивления тот факт, что некоторые врачи впервые узнали о наличии у них АГ. Адекватный контроль АГ был зарегистрирован всего у 29 % врачей с установленным диагнозом АГ.

Упомянутые выше факты о частоте ФР среди врачей и о степени их контроля представляются еще более уди-

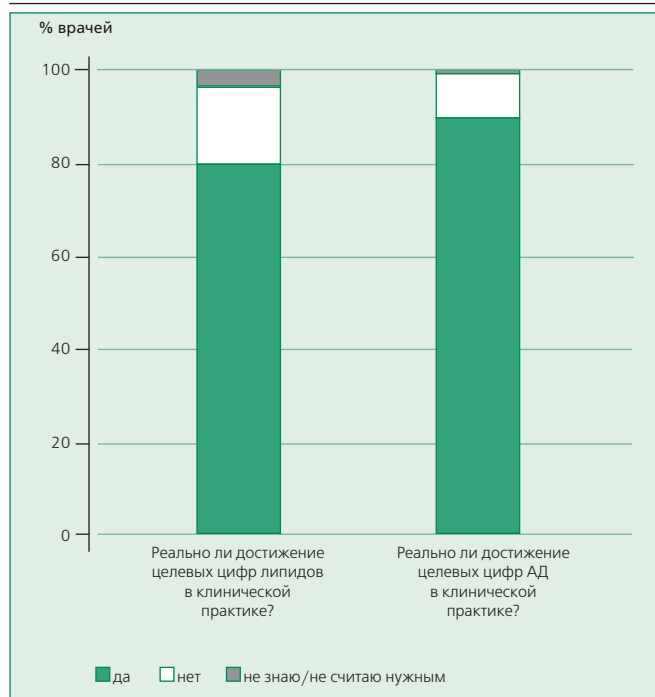


Рисунок 4. Ответы врачей в г. Нижний Новгород на вопросы о реальности достижения целевых цифр липидов и АД в клинической практике (n=71)

вительными после анализа ответов врачей, касающихся основных знаний по риску сердечно-сосудистых осложнений и необходимости их коррекции. Эти ответы в целом свидетельствуют о правильном понимании обследованными врачами проблемы снижения сердечно-сосудистого риска и знании современных клинических рекомендаций, определяющих тактику поведения врача в отношении лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. В то же время, эти знания многие врачи не распространяют на оценку своего собственного риска.

В этом сообщении мы не приводим данных о том, как лечились (и лечились ли) те практические врачи, у которых были выявлены повышенные значения АД и липидов крови. Однако очевидно, что у определенной их доли имелись показания к проведению медикаментозной терапии как препаратами, снижающими АД, так

и препаратами, снижающими уровень холестерина.

Недавно в исследовании САФАРИ было продемонстрировано, что одновременная коррекция этих двух ФР (повышенного АД и холестерина) с помощью лекарственных препаратов существенно снижает (в сравнении с контрольной группой) расчетные показатели абсолютного риска сердечно-сосудистых осложнений [7] и при этом является вполне безопасной. Напомним, что эта терапия была основана на доступных и качественных дженериках — в первую очередь, дигидропиридиновом антагонисте кальция (Нифедипин® XL), к которому при необходимости добавляли гидрохлортиазид и бисопролол, и препарате аторвастатин (Тулип®). Используемая в исследовании САФАРИ модель медикаментозной коррекции повышенного сердечно-сосудистого риска вполне может быть использована и у врачей, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациями показания к проведению такого вмешательства.

Заключение

Таким образом, первое исследование, проведенное в рамках программы «Здоровье и образование врача», выявило достаточно высокую распространенность основных ФР сердечно-сосудистых заболеваний у практических врачей, в первую очередь артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, и невысокую степень их коррекции. При этом врачи неплохо ориентировались в проблеме оценки сердечно-сосудистого риска и алгоритмах его коррекции. Хотелось бы надеяться, что это и последующие исследования привлекут внимание практических врачей к своему собственному здоровью и необходимости снижения сердечно-сосудистого риска у самих себя.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность всем, кто сделал возможным проведение данного проекта: фармацевтической компании «Сандоз», Департаменту Здравоохранения Нижнего Новгорода и администрации МЛПУ "Городская клиническая больница №5", а также всем врачам, принявшим в нем участие.

Литература

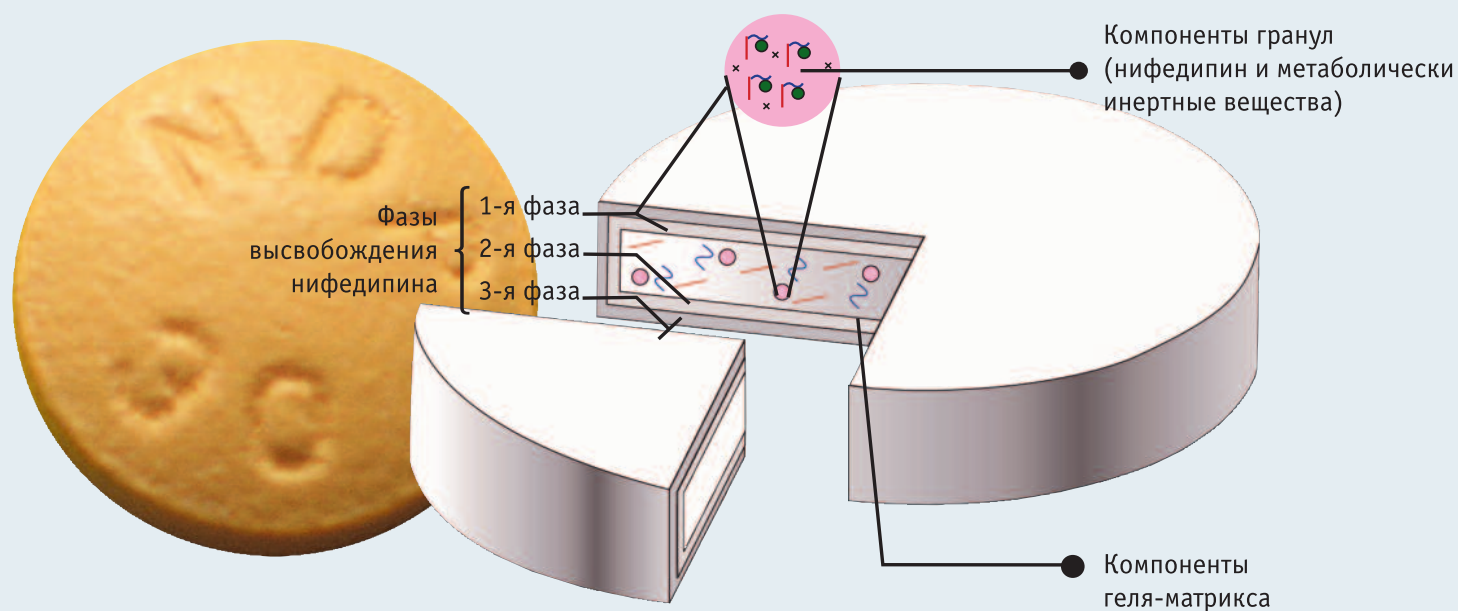
- Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328(7455):1519.
- Nakládalová M., Sovová E., Ivanová K et al. Risk factors for Cardiovascular Diseases in Physician. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149(2):293–5.
- Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Кукушкин С.К. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(6):28–32.
- Карамнова Н.С., Калинина А.М., Григорян Ц.А. и др. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;(8):54–8.
- Оганов Р.Г., Порогова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология 2008;48(4):46–53.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.Ф., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия. Распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45–50.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. и др. САФАРИ-рандомизированное исследование по комплексной медикаментозной терапии артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена. Основные результаты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;(1):51–6.

Поступила 10.02.2010
Принята в печать 12.02.2010

Нифекард® ХЛ

НИФЕДИПИН SR/GITS

**СЛОЖНОЕ строение —
НОРМАЛЬНОЕ давление**



Современно: нифедипин SR/GITS уникальная трехфазная таблетка с контролируемым высвобождением

Эффективно: 24-часовой контроль артериального давления при однократном приеме

Удобно: имеет две дозировочные формы 30 мг и 60 мг

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

НОРМОДИПИН®

АМЛОДИПИН

Антагонист кальция III поколения
в упаковке 30 таблеток по 5 и 10 мг



- Мягкое начало действия без риска гипотензии
- Антиангинальное действие
- Надежный контроль АД свыше 24 часов, в том числе "ночной" и "утренней" гипертензии
- Самый назначаемый европейский амлодипин в России*

*Аналитическая компания Comcon, Prindex, 2007

**Грамотный выбор –
гарантия успеха
в лечении**



ГЕДЕОН РИХТЕР

АМЛОДИПИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ФОКУС НА АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА

Ю.М. Лопатин*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Волгоградский областной кардиологический центр. 400008 Волгоград, Горная Поляна

Амлодипин в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на антиатеросклеротические свойства препарата

Ю.М. Лопатин*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Волгоградский областной кардиологический центр. 400008 Волгоград, Горная Поляна

Обсуждаются антиатеросклеротические свойства дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина у больных ишемической болезнью сердца. Анализируются результаты рандомизированных клинических исследований PREVENT (2000), CAPARES (2000), CAMELOT (2004) и ENCORE II (2009).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антагонисты кальция, амлодипин.

РФК 2010;6(1):77-83

Amlodipine in treatment of patients with coronary artery disease: focus on antiatherosclerotic properties

Yu.M. Lopatin*

Volgograd State Medical University. pl. Pavshih Bortsov 1, 400131 Volgograd, Russia
Volgograd Regional Cardiology Center. Gornaya Polyana, Volgograd 400008, Russia

Author discusses antiatherosclerotic effects of dihydropyridine calcium channel blocker, amlodipine, in patients with coronary artery disease. Results of randomized clinical trials PREVENT (2000), CAPARES (2000), CAMELOT (2004) and ENCORE II (2009) are analyzed.

Key words: coronary artery disease, calcium channel blockers, amlodipine.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):77-83

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lopatin@sprint-v.com.ru

Введение

Амлодипин — по классификации T. Toya—Oka и W.G. Nayler [1], дигидропиридиновый антагонист кальция третьего поколения — по праву занимает лидирующие позиции среди представителей данного класса лекарственных средств. Препарат выделяется своими фармакологическими характеристиками, например такими, как высокая биодоступность (64-90%), длительный период полувыведения (35-50 часов) и большая продолжительность действия (72 часа). Это позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. При приеме внутрь амлодипин медленно и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, пища не оказывает влияния на скорость и степень всасывания препарата. В сыворотке 95-98% дозы препарата связываются с белками плазмы. Максимальная концентрация амлодипина в крови достигается через 6-12 часов после его приема. Амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом элиминация препарата имеет двухфазный характер. Период полувыведения ам-

лодипина у взрослых составляет 30-50 часов. Длительность действия препарата обусловлена его медленным высвобождением из связи с рецепторами. Амлодипин характеризует высокая тканевая селективность (блокирование медленных кальциевых каналов L-типа и снижение внутриклеточной гиперкальциемии), действие препарата в 80 раз больше выражено в отношении гладкомышечных клеток сосудов в сравнении с кардиомиоцитами. Это определяет снижение общего периферического сосудистого сопротивления и отсутствие влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. При приеме амлодипина не развиваются отрицательные метаболические эффекты, поэтому препарат может с успехом применяться у больных сахарным диабетом и подагрой. Амлодипин эффективен и при наличии сопутствующей бронхиальной астмы.

Данные клинических исследований

Примечательно, что амлодипин оказался одним из наиболее часто изучаемых в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) дигидропиридиновых антагонистов кальция. Полученные в РКИ результаты оказали существенное влияние на формирование современных рекомендаций по ведению пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, после заверше-

Сведения об авторах:

Лопатин Юрий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФУВ ВГМУ, заведующий отделом ишемической болезни сердца Волгоградского областного кардиологического центра

ния таких крупных РКИ, как ALLHAT (n=33357) [2], VALUE (n=15245) [3], ASCOT-BPLA (n=19257) [4], ACCOMPLISH (n=11506) [5] и ряда других, были не просто определены клинические ситуации, в которых целесообразен выбор антагонистов кальция для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а выделены приоритеты в выборе рациональных комбинаций антигипертензивных средств. Действительно, именно дигидропиридиновые антагонисты кальция наиболее часто рекомендуются для формирования предпочтительных комбинаций в лечении общей популяции больных АГ [6, 7], и эта позиция во многом связана с результатами РКИ, в которых применялся амлодипин.

Амлодипин обладает значительным антиангинальным (антиишемическим) действием и широко используется при лечении стабильной стенокардии, а также вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала). При приеме 1 раз в сутки амлодипин сохраняет свой антиангинальный (антиишемический) эффект на протяжении более 24 часов, длительная терапия препаратом характеризуется хорошей переносимостью. По своей антиангинальной (антиишемической) эффективности амлодипин не уступает β -блокаторам и другим антагонистам кальция. Однако в отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция верапамила и дилтиазема препарат можно комбинировать с β -блокаторами, что позволяет значительно усилить эффект антиангинальной терапии. Так, в РКИ CAPE II [8] было показано, что амлодипин и дилтиазем в режиме монотерапии оказывают одинаковый антиишемический эффект (через 24 часа без приема препаратов общее время нагрузки все-таки было достоверно выше в группе амлодипина). Добавление второго антиангинального средства вызывало закономерное усиление антиишемического эффекта, однако по такому параметру, как время до развития приступа стенокардии при проведении нагрузочного теста, комбинация амлодипина и атенолола достоверно превосходила сочетание дилтиазема и изосорбид-5-мононитрата.

Итак, благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические свойства амлодипина обуславливают широкое применение препарата в реальной клинической практике в качестве антигипертензивного и антиангинального средства. Однако принято считать, что для больных ИБС помимо антигипертензивного и антиангинального действия амлодипина очень важную роль играет еще одно позитивное свойство препарата – способность оказывать антиатеросклеротический эффект.

Антиатеросклеротический эффект антагонистов кальция

Гипотеза о потенциальной возможности антагонистов кальция оказывать антиатеросклеротический эффект

возникла тогда, когда стало ясно, что многие клеточные и воспалительные процессы формирования атеросклероза развиваются при нарушении гомеостаза кальция [9]. Это позволило выдвинуть предположение о том, что антагонисты кальция смогут замедлить прогрессирование ИБС вне зависимости от их гемодинамического действия [10, 11]. В 90-х годах прошлого века были выполнены РКИ [12–14], в которых было изучено влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция (никардипина, нифедипина и исрадипина) на развитие атеросклеротического процесса в коронарных артериях у больных ИБС (в качестве контроля использовалась коронарная ангиография). Оказалось, что эти препараты достоверно снижают частоту развития новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях без существенного влияния на уже существующие атеросклеротические поражения артерий (одновременно было отмечено снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо).

В качестве объяснения полученных результатов была предложена гипотеза возможной активации нейрогуморальных систем в ответ на гемодинамические эффекты этих короткодействующих антагонистов кальция. В свою очередь, внимание было обращено на длительно действующие антагонисты кальция как препараты с более предпочтительными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, что должно определить более выраженное антиатеросклеротическое действие [15].

В настоящее время получены убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие об отчетливых антиатеросклеротических эффектах амлодипина (как уже указывалось выше, длительно действующего препарата с отличными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками). Установлено, что амлодипин обладает антиоксидантной активностью [16–18], ремоделирующим действием на мембраны клеток гладкой мускулатуры сосудов [19, 20]. Кроме того, он способен подавлять пролиферацию, миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов [20, 21] и апоптоз эндотелиальных клеток [22], увеличивать продукцию оксида азота эндотелиальными клетками [17], модулировать экспрессию гена [23], а также подавлять экспрессию металлопротеиназ матрикса [24]. Все эти механизмы обеспечивают позитивный результат в отношении стабилизации атеросклеротических бляшек и сосудистого ремоделирования у больных ИБС (а значит, и позволяют снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов).

Рассмотрим более подробно результаты тех рандомизированных клинических испытаний, в которых целенаправленно изучалось антиатеросклеротическое

действие дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина.

Амлодипин и атеросклероз: PREVENT

Первым РКИ, посвященным данной проблеме, стало многоцентровое плацебо контролируемое исследование PREVENT [25]. Целью последнего явилась проверка гипотезы о возможности амлодипина замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза у больных ИБС. В исследование включены 825 больных ИБС с атеросклеротическим стенозом коронарных артерий, подтвержденным результатами количественной коронарной ангиографии (диаметр стеноза $\geq 30\%$). Начальная доза амлодипина составила 5 мг и при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг препарата в сутки. Длительность наблюдения составила 36 месяцев. В качестве первичной конечной точки были выбраны изменения среднего минимального диаметра сегмента коронарной артерии с исходным диаметром стеноза 30%. В этом же исследовании проверялась возможность амлодипина уменьшать выраженность атеросклероза сонных артерий (измерение при помощи ультразвукографии в В-режиме толщины интима-медиа – ТИМ). Кроме того, в РКИ PREVENT анализировалась и частота развития таких клинических исходов, как смерть по всем причинам, а также основные фатальные и нефатальные сосудистые события и процедуры.

Через 36 месяцев наблюдения было установлено, что среднее снижение минимального диаметра стенозов коронарных артерий оказалось одинаковым в группах плацебо и амлодипина, соответственно, 0,084 мм и 0,095 мм ($p=0,38$). В свою очередь, у пациентов, получавших амлодипин, ТИМ сонных артерий достоверно уменьшилась на 0,0126 мм, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился на 0,033 мм ($p=0,007$) (рис. 1). Расчетное 3-летнее изменение сегмента

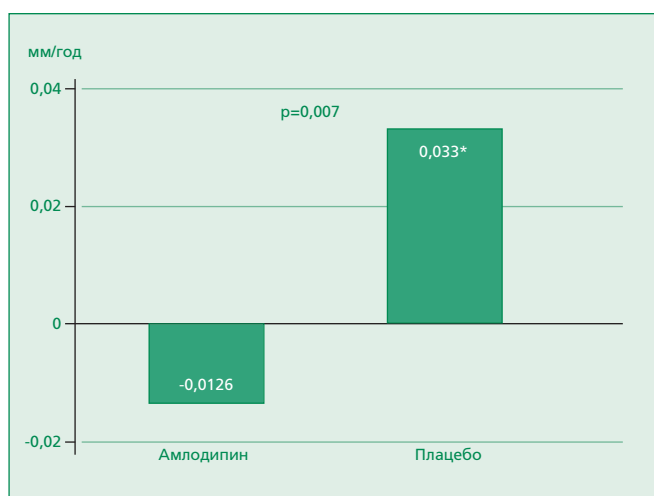


Рисунок 1. Влияние амлодипина на толщину интима-медиа сонных артерий (оригинальный рисунок по данным исследования [25])

общей сонной артерии составило +0,011 мм увеличения в группе плацебо против -0,046 мм уменьшения у пациентов, принимавших амлодипин (95% доверительный интервал – ДИ различий 0,090 – -0,024 мм).

Амлодипин не оказывал влияния на смертность по всем причинам, частота встречаемости комбинированного показателя (фатальные и нефатальные коронарные и цереброваскулярные события) составила 23 случая в группе амлодипина и 28 случаев в группе плацебо (отношение рисков – ОР 0,82, 95% ДИ 0,47-1,42). Амлодипин снижал частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности и нестабильной стенокардии (61 в группе амлодипина против 88 у пациентов, получавших плацебо, ОР 0,65, ДИ 0,47-0,91) (рис. 2). Различия в основном были связаны с уменьшением частоты встречаемости нестабильной стенокардии (60 против 85 случаев в группе плацебо, ОР 0,67, ДИ 0,48-0,93). Кроме того, терапия больных ИБС амлодипином приводила к снижению потребности в реваскуляризации миокарда (53 случая в группе амлодипина против 86 в группе плацебо, ОР=0,57, ДИ 0,41-0,81).

Позже, в рамках ретроспективного анализа РКИ PREVENT [26] была проведена повторная оценка влияния амлодипина на прогрессирование и/или регрессирование коронарного атеросклероза у 696 пациентов с ИБС и атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным результатами количественной коронарной ангиографии (с ≥ 1 участком поражения с диаметрами стеноза $\geq 30\%$ и 5%-20%, соответственно). Было установлено, что прогрессирование коронарного атеросклероза напрямую зависит от исходного диаметра минимального просвета артерии. Так, у больных ИБС с более низкими исходными значениями минимального диаметра (более тяжелое поражение сосуда) отмечалось регрессирование коронарного атеросклероза. Причем у пациентов с исходным диаметром стеноза $> 70\%$ терапия амлодипином вызывала более выраженное регрессирование атеросклероза по сравнению с плацебо ($p<0,0001$).

У 634 больных ИБС, принимавших участие в РКИ PREVENT, было также проведено сравнение предиктивного значения маркера оксидативного стресса (малонового диальдегида), маркеров воспаления и других факторов риска в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [27]. Было установлено, что наиболее высокие значения малонового диальдегида плазмы крови (измеряемого по содержанию реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты) выступают в роли независимого предиктора и ассоциируются с наиболее высоким относительным риском основных сосудистых событий – 3,30 (95% ДИ 1,47-7,42; $p<0,038$), нефатальных сосудистых со-

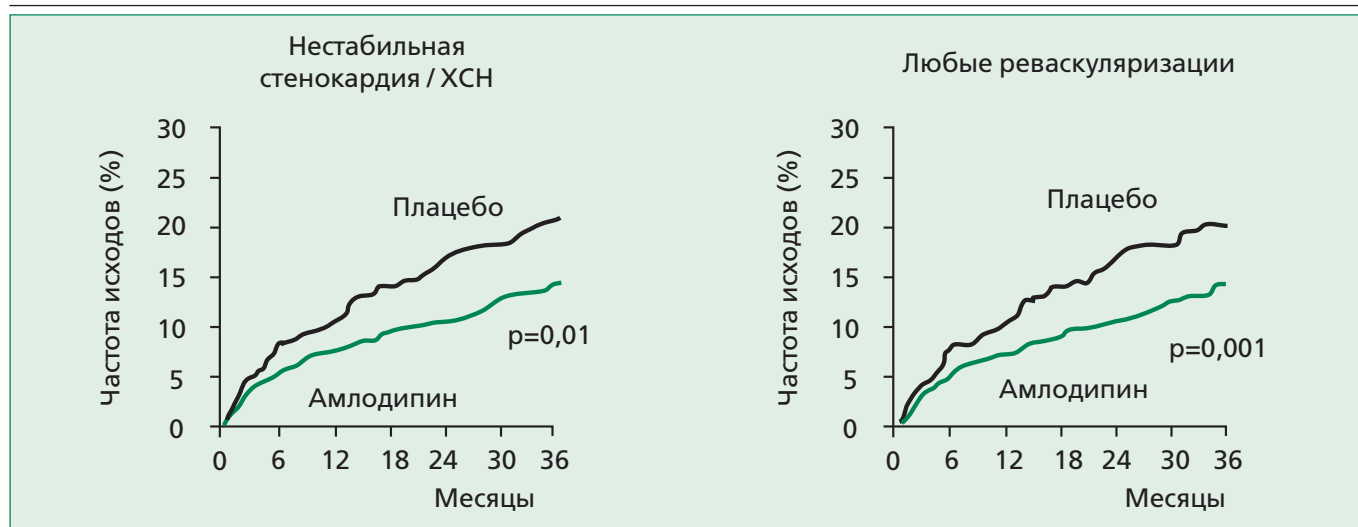


Рисунок 2. Госпитализации по поводу нестабильной стенокардии/хронической сердечной недостаточности и потребность в реваскуляризации в РКИ PREVENT (по [25], с изменениями)

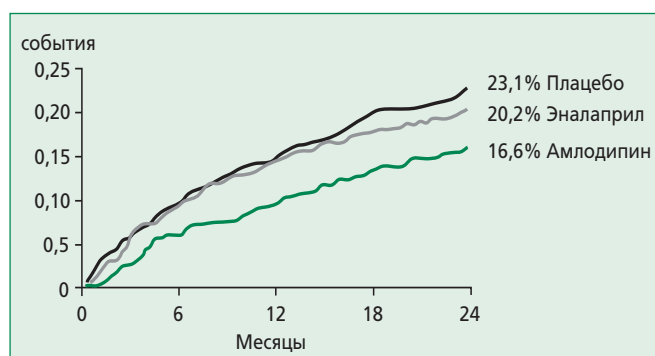


Рисунок 3. Частота развития первичной конечной точки в РКИ CAMELOT (по [31], с изменениями)

бытий — 4,10 (95% ДИ 2,55-6,60; $p<0,0001$) и вмешательств на артериях — 3,84 (95% ДИ 2,56-5,76; $p<0,0001$). Заметим, что в другом анализе РКИ PREVENT [28] было показано, что и гидроперекиси липидов плазмы также могут выступать в роли предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов ИБС. Так, наиболее высокая квартиль гидроперекиси липидов ассоциировалась с повышением относительного риска нефатальных сосудистых событий — 3,24 (95% ДИ 1,86-5,65; $p<0,0001$), вмешательств на сосудах — 1,80 (95% ДИ 1,13-2,88; $p<0,014$) и всех сосудистых событий и процедур — 2,23 (95% ДИ 1,44-3,44; $p<0,0003$). Исходный уровень гидроперекиси липидов плазмы коррелировал с уровнем растворимых внутриклеточных молекул адгезии ($p<0,001$), реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты ($p<0,001$) средним процентом изменений стеноза (для сегментов с сужением $> 50\%$ ($p<0,048$)). Примечательно, что терапия больных ИБС дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином ассоциировалась со снижением частоты развития сердеч-

но-сосудистых событий и уменьшением уровня гидроперекиси липидов плазмы (по сравнению с плацебо).

Амлодипин и атеросклероз: CAPARES

В контексте полученных в РКИ PREVENT [25-28] результатов интересно проанализировать данные еще одного исследования — РКИ CAPARES [29], в котором также изучался дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин. Целью этого проспективного двойного слепого РКИ стала оценка влияния амлодипина на частоту рестенозов и клинических событий у больных ИБС. Пациентам со стабильной стенокардией ($n=635$) выполнено чрескожное коронарное вмешательство — транслюминальная коронарная ангиопластика. Терапия амлодипином (начальная суточная доза — 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг) начиналась за две недели до процедуры и продолжалась четыре месяца. Первичной конечной точкой в РКИ CAPARES [29] было уменьшение диаметра просвета сосуда (оцениваемое количественной коронарной ангиографией). Также была проанализирована частота таких событий, как смерть от всех причин, инфаркт миокарда, повторные транслюминальные коронарные ангиопластики и коронарные шунтирования.

Исходно минимальный диаметр просвета был сопоставимым в группах амлодипина и плацебо — соответственно, $0,92\pm0,35$ мм и $0,92\pm0,40$ мм ($p=0,95$). Непосредственно после процедуры транслюминальной коронарной ангиопластики минимальный диаметр просвета сосуда составил $1,82\pm0,37$ мм (группа амлодипина) против $1,79\pm0,34$ ($p=0,40$), а в конце исследования он равнялся, соответственно, $1,52\pm0,57$ мм и $1,50\pm0,59$ мм ($p=0,71$). Среднее уменьшение диаметра просвета через 4 месяца лечения составило $0,30\pm0,45$ мм в группе амлодипина и $0,29\pm0,49$ мм у больных, получавших плацебо ($p=0,84$). Частота ре-

стенозов также оказалась одинаковой в двух изучаемых группах больных ИБС: 29,7% у пациентов, принимавших амлодипин, и 29,9% — в группе плацебо ($p=0,97$).

Примечательно, что в противоположность ангиографическим показателям, частота клинических исходов была достоверно ниже в группе амлодипина. Комбинация таких клинических событий, как смерть, инфаркт миокарда или повторные реваскуляризации, встречалась в 9,4% случаев у больных, получавших амлодипин, против 14,5% случаев в группе плацебо (ОР 0,65, 95% ДИ 0,43-0,99, $p=0,049$). Необходимость в повторных транслюминальных коронарных ангиопластиках составила 3,1% в группе амлодипина и 7,3% в группе плацебо (ОР 0,45, 95% ДИ 0,22-0,91, $p=0,02$). В двух сравниваемых группах пациентов ИБС смертность равнялась 0,3% (группа амлодипина) и 0,6% (группа плацебо), $p=0,62$. Авторы исследования CAPARES [29], проводя сопоставление полученных результатов с данными РКИ PREVENT [25], а именно определяя различия в клинических и ангиографических исходах, отметили ограниченные возможности количественной ангиографии (в качестве основного ограничения рассматриваются малые размеры области коронарной артерии, подвергаемой анализу).

Разработка метода внутрисосудистого ультразвукового исследования позволила значительно расширить возможности оценки атеросклеротического процесса в коронарных артериях, в том числе и при проведении рандомизированных клинических испытаний. С. Berry и соавт. [30], проведя сравнение возможностей количественной коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке прогрессирования коронарного атеросклероза, пришли к заключению, что при выполнении этих двух методов исследования полученные параметры достаточно хорошо коррелируют друг с другом. Вместе с тем, имеет место достаточно слабая корреляционная связь между выраженностью коронарного атеросклероза (по данным количественной коронарной ангиографии) и объемом атеромы (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования), такая же степень корреляции наблюдается и между изменениями просвета артерии и объемом атеромы.

Антагонисты кальция и атеросклероз: CAMELOT и ENCORE II

Обратимся к результатам двух РКИ — CAMELOT [31] и ENCORE II [32], в которых антиатеросклеротические эффекты дигидропиридиновых антагонистов кальция (амлодипина и нифедипина) у больных ИБС оценивались с помощью метода внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий.

Целью первого из них — многоцентрового двойно-

го слепого РКИ CAMELOT [31] — стало сравнение влияния амлодипина и эналаприла против плацебо на частоту развития сердечно-сосудистых событий у больных ИБС. В исследование был включен 1991 пациент с ангиографическими доказательствами наличия ИБС (более 20% стеноза коронарной артерии, по данным коронарной ангиографии) и уровнем диастолического АД менее 100 мм рт.ст. У 274 пациентов ИБС выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование для оценки динамики прогрессирования коронарного атеросклероза (в рамках дополнительного исследования). Пациенты были рандомизированы на прием амлодипина (5–10 мг/сут), эналаприла (10–20 мг/сут) или плацебо, длительность наблюдения составила 2 года. Базисная терапия включала бета-блокаторы (>70%), диуретики (>30%), ацетилсалициловую кислоту (95%) и статины (>80%). В качестве первичной конечной точки было выбрано сочетание таких неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, обострение стенокардии, реваскуляризация, госпитализация в связи со стенокардией или хронической сердечной недостаточностью, инсульт или транзиторная ишемическая атака и новые случаи заболевания периферических артерий. Для дополнительного исследования с применением внутрисосудистого ультразвукового исследования конечной точкой был обозначен процент изменения объема атеромы в сравниваемых сегментах коронарной артерии (через 24 месяца лечения по сравнению с исходными значениями).

Исходно уровень АД у больных ИБС составил в среднем 129/78 мм рт.ст., в процессе проводимого лечения он повысился в группе плацебо на 0,7/0,6 мм рт.ст. и снизился на 4,8/2,5 мм рт.ст. (группа амлодипина) и на 4,9/2,4 мм рт.ст. (группа эналаприла), $p<0,001$ (для двух последних групп по сравнению с плацебо). В процессе проводимого лечения было отмечено, что анализируемые сердечно-сосудистые события наблюдались у 151 (23,1%) больного ИБС в группе плацебо, у 100 (16,6%) пациентов, принимавших амлодипин, ОР 0,69, 95% ДИ, 0,54-0,88, $P=0,003$ и у 136 (20,2%) больных в группе эналаприла (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,67-1,07) (рис. 3). Достоверных отличий по частоте развития первичной конечной точки между группами пациентов ИБС, получавших амлодипин и эналаприл, обнаружено не было (ОР, 0,81; 95% ДИ, 0,63 – 1,04, $P=0,01$).

По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, по сравнению с исходным состоянием было обнаружено достоверное прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях у больных ИБС, получавших плацебо ($p<0,001$), тенденция к прогрессированию у пациентов, принимав-

ших эналаприл ($p=0,08$) и отсутствие прогрессирования процесса в группе амлодипина ($p=0,31$). Примечательно, что у больных ИБС с уровнем АД выше среднего амлодипин обеспечивал достоверное замедление увеличения объема атеромы ($0,2\%$ [$3,9\%$]) по сравнению с плацебо ($2,3\%$ [$4,7\%$]), $p=0,02$. Коэффициент корреляции между величинами снижения АД и показателями прогрессирования атеросклероза коронарных артерий составил $0,19$, $p=0,07$.

В качестве ограничений авторы РКИ CAMELOT [31] выделили среднее, по меркам исследований, количество включенных пациентов с ИБС ($n=1991$), а также использование комбинированной конечной точки, в состав которой входило достаточно большое число показателей. Тем не менее, авторы пришли к заключению, что у больных ИБС с нормальным уровнем АД терапия амлодипином снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, для амлодипина были получены доказательства способности замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Целью РКИ ENCORE II [32] стало изучение влияния дигидропиридинового антагониста кальция нифедипина ГИТС ($30-60$ мг/сут) на эндотелиальную вазомоторную функцию коронарных артерий и размер атеросклеротических бляшек у пациентов со стабильной ИБС. В исследование были включены 454 пациента с атеросклерозом левой коронарной артерии (с величиной стеноза сегмента артерии $\leq 40\%$) и отсутствием вазодилатации коронарной артерии в ответ на инфузию ацетилхолина. Длительность терапии препаратом колебалась от 18 до 24 месяцев (в среднем 622 дня). Исходно уровень АД в двух сравниваемых группах больных ИБС (нифедипина ГИТС и плацебо) составил $133/77$ и $132/78$ мм рт.ст. Было установлено, что нифедипин ГИТС по сравнению с плацебо обеспечил снижение систолического АД (на $5,8$ мм рт.ст., 95% ДИ - $10,4 - -1,2$, $p=0,014$), диастолического АД (на $2,1$ мм рт.ст., 95% ДИ - $4,7-0,5$, $p=0,109$), общего холестерина (на $3,8$ мг/дл, 95% ДИ - $14,2-6,6$, $p=0,472$) холестерина липопротеидов низкой плотности (на $4,8$ мг/дл, 95% ДИ - $13,3-3,7$, $p=0,233$) и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на $3,6$ мг/дл, 95% ДИ - $0,2-7,0$, $p=0,040$). Нифедипин ГИТС снижал вазоконстрикторный ответ сегмента коронарной артерии на введение ацетилхолина на $6,3\%$ (95% ДИ $1,6-10,9$, $p=0,0088$). Вместе с тем, нифедипин ГИТС не оказывал существенного влияния на размеры атеросклеротической бляшки коронарной артерии. Так, общий объем атеромы коронарной артерии (исходно он

равнялся 157 мм³ и 140 мм³ в группах плацебо и нифедипина ГИТС, соответственно, $p=0,168$). После лечения общий объем атеромы уменьшился всего на $1,9\%$ и $1,0\%$ в группах плацебо и нифедипина ГИТС, соответственно.

Авторы РКИ ENCORE II [32] пришли к заключению о том, что коронарный атеросклероз является прогрессирующим по своей природе состоянием. Более того, они отметили позитивное действие изучаемого антагониста кальция на эндотелиальную функцию, но не на размер атеросклеротической бляшки коронарной артерии. Проводя сопоставление с результатами РКИ CAMELOT [31], эти авторы подчеркнули тот факт, что в клинических условиях антиатеросклеротические эффекты антагонистов кальция проявляются в меньшей степени, чем в экспериментальных исследованиях.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин занимает особое место среди других представителей данного класса лекарственных средств как препарат, тщательно изученный в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях. Полученные в них результаты оказали свое влияние на формирование текущих рекомендаций по ведению пациентов АГ и ИБС. Исследования, направленные на изучение антиатеросклеротического действия амлодипина, представляют особый интерес. Они не только расширяют возможности применения препарата в реальной клинической практике, но и ставят вопросы совершенствования методических подходов к оценке атеросклеротического процесса, в том числе и при асимптомном течении заболевания.

В настоящее время в арсенале практикующего врача имеется большой выбор препаратов с международным непатентованным названием амлодипин. Одним из таких препаратов в России является Нормодипин® (производства компании Гедеон Рихтер). Исследования подтвердили полную терапевтическую эквивалентность Нормодипина и оригинального амлодипина при лечении больных артериальной гипертензией [33]. Высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Нормодипин® подтверждены в других российских клинических исследованиях [34-37]. В настоящее время, по данным исследовательской компании КОМКОН-Фарма [38], Нормодипин® является самым назначаемым среди всех амлодипинов европейского производства.

Литература

1. Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press.* 1996;5(4):206-8.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
3. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
4. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-28.
6. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
8. Deanfield J., Detry J., Sellier P. et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary heart disease: Effect of drug regimen and irregular dosing in CAPE II trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):917-25.
9. Henry P.D. Atherosclerosis, calcium, and calcium antagonists. *Circulation* 1985;72(3):456-9.
10. Henry P.D. Antiperoxidative actions of calcium antagonists and atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 1:S6-S10.
11. Fleckenstein A., Frey M., Zorn J., Fleckenstein-Grün G. The role of calcium in the pathogenesis of experimental arteriosclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 1987;8(12):496-501.
12. Waters D., Lesperance J., Francetich M. et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;82(6):1940-53.
13. Lichtlen P.R., Hugenholtz P.G., Rafflenbeul W. et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990;335(8698):1109-13.
14. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276(10):785-91.
15. Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002;165(2):191-9.
16. Mason P.R., Moring J., Herbert L.G. An examination of the chemical and physical interactions of lipid soluble drugs with membranes in the heart and brain. In: Makriyannis A., Castagnoli N., editors. *New Methods in Drug Research*. Barcelona, Spain: J.R. Prous International Publishers; 1992.
17. Zhang X., Hintze T.H. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998;97(6):576-80.
18. Chen L., Haught W.H., Yang B. et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanism of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):569-75.
19. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and clinical outcomes in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):592-9.
20. Tulenko T.N., Laury-Kleintop L., Walter M.F., Mason R.P. Cholesterol, calcium and atherosclerosis: Is there a role for calcium channel blockers in atheroprotection? *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl 2):S55- S66.
21. McMurray H.F., Chahwala S. Amlodipine exerts a potent antimigrational effect on aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl A:S54-S56.
22. Mason R.P. Cytoprotective properties of long-acting calcium channel blockers: new mechanism of action (abstract). *Am J Hypertension* 1998;11:245A.
23. Roth M., Eickelberg O., Kohler E. et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(11):5478-82.
24. Ikeda U., Hojo Y., Ueno S. et al. Amlodipine inhibits expression of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in human vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(6):887-90.
25. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102(13):1503-10.
26. Mancini G.B.J., Miller M.E., Evans G.W. et al. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 2002;89(12):1414-6.
27. Walter M.F., Jacob R.F., Jeffers B. et al. Serum Levels of Thiobarbituric Acid Reactive Substances Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. A Longitudinal Analysis of the PREVENT Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(10):1996-2002.
28. Walter M.F., Jacob R.F., Björk R.E. et al. on behalf of the PREVENT Investigators. Circulating Lipid Hydroperoxides Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The PREVENT Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(12):1196-1202.
29. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and Clinical Outcome in Patients Treated With Amlodipine After Angioplasty: Results From the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):592-9.
30. Berry C., L'Allier P.L., Grégoire J. et al. Comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography for the assessment of coronary artery disease progression. *Circulation* 2007;115(14):1851-7.
31. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25.
32. Lüscher Th.F., Pieper M., Tendera M. et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J* 2009;30(13):1590-7.
33. Цинамдзгвришвили Б., Трапаидзе Д., Лоладзе Н., Рехвиашвили А. Сравнительная оценка влияния различных генериков амлодипина (Адилпин, Нормодипин) и Норваска на эффективность контроля артериального давления. *Georgian Med News* 2008;(154):14-7.
34. Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоршина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач* 2008;(6):108-10.
35. Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А. Гендерные особенности клинического течения и лечения больных артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(1):76-80.
36. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Плотнокова И.В. Состояние мозгового кровотока при гипертонических кризах и возможности его коррекции. *РМЖ* 2007;15(24):1801-4.
37. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина). *РМЖ* 2003;11(4):197-200.
38. Исследование PrIndex (PRESCRIPTION INDEX - "Мониторинг назначений лекарственных препаратов врачами", апрель 2009, <http://www.comcon-2.ru/default.asp?trID=284>).

Поступила 27.01.2010
Принята в печать 30.01.2010

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, 119992 Москва, Б. Пироговская ул., д.6

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, 119992 Москва, Б. Пироговская ул., д.6

Обсуждается проблема выбора антитромботической терапии при фибрилляции предсердий. Помимо давно зарекомендовавших себя антитромботических препаратов отдельное внимание уделяется современным альтернативным препаратам для профилактики тромботических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия.

РФК 2010;6(1):84-88

Antithrombotic therapy at an atrial fibrillation: old problems and new solutions.

M.Yu. Gilyarov*, V.A. Sulimov

Chair of preventive and emergency cardiology, Moscow Medical Academy named after M.I. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul 6, Moscow 119992, Russia

The problem of antiplatelet drug choice in patients with atrial fibrillation is discussed. Authors give special attention to new alternative drugs for prevention of thrombotic complications apart from old known antiplatelet drugs.

Key words: atrial fibrillation, antiplatelet drugs.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):84-88

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

Фибрилляция предсердий: риск тромбоэмболии

При фибрилляции предсердий (ФП) имеют место все три условия образования тромба: стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция, — постулированные еще в XIX веке (так называемая «триада Вирхова»). Чаще всего тромбы формируются в ушке левого предсердия (УЛП), которое представляет собой узкую клиновидную структуру с множеством трабекул, в которой в отсутствие активной систолы предсердий возникает застой крови [1].

При ФП повышается уровень маркеров повреждения эндотелия: Р-селектина и фактора Виллебранда. Кроме того, повышается уровень маркеров тромбоза (фибриноген, D-димер) и активации тромбоцитов (тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4) как отражение системной гиперкоагуляции [2].

Помимо упомянутых механизмов на риск инсульта могут влиять другие сопутствующие факторы, такие как артериальная, систолическая дисфункция левого желудочка, пожилой возраст и сахарный диабет [3].

У пациентов с ФП большинство инсультов (до 75%) имеет кардиоэмболическое происхождение.

По данным многочисленных исследований, ФП существенно (в 2-7 раз) повышает риск инсульта. Важно отметить, что при этом не имеет значения, какая форма (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) ФП имеется у пациента [4,5].

Между тем, среди врачей неоправданно считается, что риск инсульта при пароксизмальной форме ФП ниже, что находит свое отражение в недостаточно активном применении антикоагулянтов у данной категории больных. Так, по данным R. Nieuwlaat et al. [6], частота использования антагонистов витамина К (АВК) при пароксизмальной форме ФП была в 1,5 раза ниже, чем при персистирующей или постоянной форме ФП, независимо от степени риска инсульта. Данный подход представляется в корне неверным, особенно в свете того, что значительное число пароксизмов ФП может протекать бессимптомно.

Бессимптомными могут быть и эпизоды нарушения мозгового кровообращения, последствия которых являются лишь при проведении МРТ. Кроме того, простая логика подсказывает, что спонтанное восстановление синусового ритма приводит к восстановлению предсердной систолы и, как следствие, может вести к выталкиванию образовавшихся тромбов в левый желудочек и далее — в системный кровоток.

Антитромботическая терапия: проблема выбора

При назначении антитромботической терапии пациенту с ФП выбор препарата — антикоагулянта или ан-

Сведения об авторах:

Гиляров Михаил Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ ММА им. И.М.Сеченова

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

тиагреганта — диктуется имеющимся у пациента риском инсульта.

Риск развития инсульта может быть определен с помощью различных шкал.

Наиболее простой и наглядной на сегодняшний день представляется шкала CHADS₂, которая использует следующие факторы: инсульт или ТИА в анамнезе, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также возраст более 75 лет.

При отсутствии упомянутых факторов риска (0 баллов по шкале CHADS₂) частота инсульта составляет 1,9% в год, а при наличии 6 баллов — 18% в год. Исходя из этого и назначается антитромботическая терапия: пациентам с низким риском (0 баллов) рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), при среднем риске (1-2 балла) уже целесообразно назначение АВК, хотя назначение АСК тоже возможно, а при высоком риске (3 и более баллов) значимого снижения риска развития тромбоэмболических осложнений можно добиться только путем назначения АВК [1].

Существуют и более сложные схемы, однако при сопоставлении их возможностей выясняется, что практически все они удовлетворительно идентифицируют пациентов с низким риском инсульта и гораздо хуже проводят границу между средним и высоким риском. Этот факт свидетельствует о том, что даже у пациентов со средним риском инсульта, согласно любой из шкал, реальная вероятность его развития может быть достаточно высокой, и, следовательно, АВК должны назначаться более широко [7].

При выборе антитромботической терапии можно опираться на данные разных шкал и стратификационных схем. Так, например, женщина 70 лет, страдающая артериальной гипертензией и ИБС, будет иметь 1 балл по шкале CHADS₂ и, следовательно, средний риск инсульта. Однако, по другой шкале, женский пол, ИБС и возраст более 65, но менее 75 лет являются факторами умеренного риска инсульта. Таким образом, в приведенном случае выбор должен склоняться, скорее, к назначению АВК, учитывая эти множественные факторы.

На сегодняшний день известно несколько представителей АВК, относящихся к разным группам соединений. Наиболее распространенными являются производные монокумарина — варфарин (кумадин), аценокумарол (синкумар) и фенпрокумон. Помимо них на практике применяют производное инданона — фенилин. Препараты из группы дикумаринов и циклокумаринов в настоящее время практически не используются.

В дальнейшем речь пойдет в основном о варфарине как о наиболее изученном и распространенном представителе АВК, применяющемся уже более 50 лет. История применения антикоагулянтов для профилактики

и лечения тромбозов и эмболий уходит корнями в 20-е годы прошлого века. Тогда было замечено, что коровы, употреблявшие в пищу перегнивший клевер, страдают от повышенной кровоточивости. В 1939 г. было выделено вещество, ответственное за развитие этого состояния, которое было идентифицировано как бисгидроксипварфарин. Изначально вещество это стало применяться в качестве ратицида (крысиного яда). В дальнейшем (1955 г.) под названием варфарин (от Wisconsin Alumni Research Foundation — исследовательского фонда) препарат был выпущен на рынок. А уже в 1956 г. он был назначен президенту США Д. Эйзенхауэру после перенесенного инфаркта миокарда.

Механизмы действия АСК описаны в различных руководствах и хорошо изучены. Следует подчеркнуть, что АСК действует на клеточное звено гемостаза и поэтому ее эффективность в профилактике тромбов, не связанных с атеротромбозом, невелика. В силу этих обстоятельств лишь в одном исследовании — SPAF I — было показано достоверное снижение риска инсульта на фоне приема АСК по сравнению с плацебо. Другие исследования (AFASAK I, EAFT, ESPS II, LASAF, UK-TIA) достоверных преимуществ АСК не выявили. Однако при объединении данных этих исследований в двух мета-анализах было показано достоверное снижение риска инсульта на 19% [8] и 22% [9]. В силу этих обстоятельств АСК может использоваться только у пациентов с низким или умеренным риском инсульта (0-1 балл по шкале CHADS₂). У пациентов моложе 60 лет, не имеющих структурных изменений сердца (с идиопатической или т.н. изолированной ФП), вопрос назначения АСК в качестве средства первичной профилактики инсульта решается индивидуально, т.к. нет убедительных данных за то, что в этом случае потенциальная польза превышает потенциальный вред.

Интересен вопрос о дозировке АСК. В рекомендациях ACC/ANA/ESC, опубликованных в 2001 г., предлагалось назначать 325 мг АСК в сутки. В более поздних рекомендациях (2006 г.) уже предлагается использовать 81-325 мг АСК в сутки, хотя за этот период новых данных не появилось [1, 10, 11]. Исходя из реалий отечественной фармакопеи, следует назначать 100 мг АСК в виде кишечнорастворимой формы или 125-250 мг (1/4-1/2 таблетки) обычной АСК.

Варфарин, по данным многих исследований и мета-анализов, значительно (на 62-64%) превосходит плацебо при профилактике инсульта. Для предотвращения 1 инсульта при первичной профилактике варфарином необходимо пролечить 40 пациентов, а при вторичной — только 14 пациентов. При сравнении с АСК варфарин достоверно (на 36-39%) больше снижает риск развития инсульта [8, 9].

Метаболизм варфарина в значительной степени зависит от генетических особенностей пациента и, в частности, от полиморфизмов гена цитохрома CYP2C9 и гена фермента витамин-К-эпоксид редуктазы. По данным различных авторов, дозы варфарина в зависимости от того или иного генотипа могут весьма существенно различаться. Таким образом, определение носительства полиморфизмов генов цитохрома и витамин-К-эпоксид редуктазы может помочь как в подборе дозы варфарина, так и в выявлении резистентных или гиперчувствительных к нему лиц. Справедливости ради следует отметить, что использование алгоритма подбора дозы варфарина с учетом генетических особенностей пациента не дает существенного выигрыша в достижении целевых значений МНО, но у пациентов с гипер- или гипочувствительностью позволяет точнее подобрать дозу препарата [12, 13].

Широкие колебания эффективной дозы, связанные с особенностями метаболизма препарата, требуют адекватного лабораторного контроля. При отсутствии контроля, с одной стороны, значительно возрастает риск геморрагических осложнений в случае чрезмерной гипокоагуляции, с другой — при недостаточной дозе эффективность варфарина значительно снижается. В исследовании ACTIVE-A было показано, что варфарин в большей степени, нежели комбинация АСК+клопидогрел, снижает риск инсульта только тогда, когда международное нормализованное отношение (МНО) находится в целевых пределах более 65 % времени, что в реальной жизни труднодостижимо [14].

Внедрение МНО значительно повысило надежность контроля терапии АВК. Тем не менее, расхождение данных у одного и того же пациента при определении тромбопластина разной активности может достигать 15–20%. Причиной таких различий может быть то, что содержание компонентов, участвующих в реакциях теста в плазме конкретного больного, отличается от средних значений, на основании которых и вычисляется МИЧ. Помимо активности тромбопластина достоверность определения МНО зависит от точности определения МИЧ производителем тромбопластина, точности определения времени свертываемости нормальной плазмы и типа коагулометра [12]. Для большинства пациентов терапевтический интервал МНО составляет 2,0–3,0. В последних рекомендациях АСС/АНА/ESC рекомендуется наиболее точно приближаться к МНО 2,5, т.е. предлагается более жесткий контроль этого показателя [1].

Трудности в подборе адекватной дозы и необходимость контроля МНО при терапии АВК заставили многие фармацевтические компании заняться разработкой антитромботических средств, могущих послужить альтернативой варфарину и другим средствам такого рода.

Попытка назначения в качестве альтернативы варфарину комбинации АСК и клопидогрела успехом не увенчалась, и исследование ACTIVE-W было остановлено досрочно из-за явного преимущества варфарина [15].

Антитромботическая терапия: есть ли альтернатива?

Из альтернативных препаратов, воздействующих на гуморальное звено гемостаза первыми из не требующих контроля МНО, был прямой ингибитор тромбина ксимелагатран, показавший в исследованиях SPORTIF III и V схожую с варфарином эффективность и меньшую частоту кровотечений, но, к сожалению, обладающий высокой гепатотоксичностью. Последняя послужила поводом для отзыва препарата с рынка [16].

Следующим препаратом, попытавшимся поколебать многолетнее господство варфарина, стал дабигатран. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран [17, 18].

Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии с помощью МНО, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [19].

Популяционный анализ фармакокинетических параметров показал, что дабигатран не вступает во взаимодействие с большинством используемых классов лекарственных средств. Известны лишь некоторые препараты, применение которых совместно с дабигатраном может повлечь за собой изменение кинетических параметров последнего [17].

Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП была оценена в большом многоцентровом исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy). Оно было проведено в 44 странах, в том числе и в России. В исследование были включены 18113 больных с ФП, документированной на ЭКГ, и повышенным риском ишемического инсульта. Кроме ФП, критерием включения было наличие хотя бы одного из следующих факторов риска: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого

желудочка <40%, признаки сердечной недостаточности (СН) II-IV функционального класса по NYHA в пределах 6 мес до скрининга, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, возраст >75 лет или сахарный диабет (СД) в возрасте >65 лет.

Пациенты были рандомизированы в группы лечения дабигатраном в дозах 110 мг (n=6015) и 150 мг (n=6076), назначаемых 2 раза в сутки слепым способом, в сравнении с варфарином (n=6022), который назначался открытым способом. Международное нормализованное отношение (МНО) определялось не реже 1 раза в месяц и поддерживалось в пределах 2,0-3,0. Исследование было спланировано по принципу «non-inferiority», т.е. количество пациентов и предполагаемая частота развития конечных точек были достаточными для доказательства того, что дабигатран как минимум столь же эффективен и безопасен, как варфарин. Медиана времени наблюдения составила 2 года.

Первичной конечной точкой исследования было появление инсульта или системной эмболии. Первичным суммарным показателем отдаленного результата была частота инсульта, системной или легочной эмболии, ИМ, смерти и крупных кровотечений (снижение гемоглобина >20 г/л, переливание как минимум 2-х порций крови, симптоматическое внутриорганное кровотечение). Первичным критерием безопасности лечения было крупное кровотечение. Угрожающими для жизни считались кровотечения, которые сопровождалось снижением гемоглобина на 50 г/л, требовали переливания 4 порций крови, введения инотропных препаратов или хирургического вмешательства. Все другие кровотечения считались малыми. Вторичными конечными точками были частота инсульта, системной эмболии и смерти. Учитывались также другие отдаленные исходы: ИМ, тромбоз эмболии легких, транзиторная ишемическая атака мозга, частота госпитализаций.

Результаты исследования показали, что при применении дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки инсульты и системные эмболии (первичная конечная точка) наблюдались достоверно реже, чем при использовании хорошо контролируемой терапии варфарином (1,11%/год против 1,69%/год, соответственно; $p<0,001$). В этом режиме дозирования дабигатран способствовал достоверно более выраженному снижению частоты всех видов инсульта (1,01%/год против 1,57%/год в группе варфарина, $p<0,001$) и, в частности, снижению частоты геморрагического инсульта (0,10%/год против 0,38%/год на фоне варфарина, $p<0,001$). Частота больших кровотечений оказалась сопоставимой в обеих группах (3,11%/год в группе дабигатрана и 3,36%/год в группе варфарина, $p=0,31$).

Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки оказался сопоставим с варфарином в профилактике инсультов и эмболий (1,53%/год против 1,69%/год, $p=0,34$). Было выявлено преимущество дабигатрана в этом режиме дозирования в снижении частоты геморрагических инсультов (0,12%/год против 0,38%/год в группе варфарина, $p<0,001$). Большие кровотечения регистрировались достоверно реже, чем в группе варфарина (2,71%/год против 3,36%/год, $p=0,003$); малые кровотечения также регистрировались достоверно реже в группе дабигатрана (13,16%/год против 16,37%/год, $p<0,001$).

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений [20].

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что в исследовании RE-LY часть пациентов, исходно принимавших варфарин, стала получать дабигатран. Даже у этих пациентов, получавших подобранную терапию варфарином, переход на дабигатран давал результаты, сопоставимые у так называемых «варфарин-наивных» пациентов, т.е. получавших варфарин до включения в исследование менее двух месяцев [21].

В исследовании RE-LY прилагались значительные усилия по соблюдению адекватного лабораторного контроля МНО у пациентов, получавших варфарин. Тем не менее, доля пациентов, находившихся в целевом диапазоне МНО, сильно различалась в зависимости от страны, хотя в среднем удалось удержать ее на приемлемом уровне – 64%.

При сравнении с пациентами, чье МНО находилось в терапевтическом диапазоне менее 64,4%, дабигатран в дозе 300 мг/сут был достоверно более эффективен, чем варфарин с точки зрения предупреждения инсультов и системных эмболий и не уступал ему по эффективности у пациентов, чье МНО находилось в терапевтическом диапазоне более 72% времени. Таким образом, можно предположить, что дабигатран наиболее эффективен и безопасен именно в тех странах, где имеются трудности контроля МНО, к каковым относится и Россия [22].

Учитывая негативный опыт применения ксимелатрана, в исследовании RE-LY особое внимание уделялось контролю гепатотоксичности. При тщательном ежемесячном мониторинге не было выявлено повышенной гепатотоксичности дабигатрана по сравнению с варфарином.

Заключение

На сегодняшний день дабигатран является единственной достойной альтернативой варфарину. Более того, дабигатран в дозе 300 мг/сут превосходит варфарин по эффективности, будучи сопоставимым с ним по безопасности, а в дозе 220 мг/сут, будучи столь же эффективным, является достоверно более безопасным препаратом, нежели варфарин.

Помимо прямых ингибиторов тромбина в настоящее время проходят клинические испытания ингибиторы Ха фактора апиксабан и ривароксабан, однако будут ли они сопоставимы с варфарином, покажет будущее. Ведутся работы по поиску других эффективных молекул, и трон под варфарином — когда-то единственным королем антикоагулянтов — шатается все больше и больше.

Литература

1. Fuster V, Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006;48(4):854-906.
2. Scholten M.F., Thornton A.S., Mekel J.M. et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and flutter. Europace 2005;7(5):492-9.
3. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154(13):1449-57.
4. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000;35(1):183-7.
5. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. J Am Coll Cardiol 2007;50(22):2156-61.
6. Nieuwlaat R., Dinh T., Olsson S.B. et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? Eur Heart J 2008;29(7):915-22.
7. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51(8):810-5.
8. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999;131(7):492-501.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146(12):857-67.
10. Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol. 2001;38(4):1231-66.
11. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
12. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: МИА; 2007.
13. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N Engl J Med 2009;360(8):753-64.
14. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;360(20):2066-78.
15. The ACTIVE Writing Group Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367(9526):1903-12.
16. Albers GW; SPORTIF Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Pooled Analysis of SPORTIF III and V Trials. Am J Manag Care 2004;10(14 Suppl):S462-9.
17. Стуров Н.В., Моисеев В.С. Клиническая фармакология дабигатрана, представителя нового класса антикоагулянтов — прямых ингибиторов тромбина. Клиническая фармакология и терапия 2009;(5):32-7.
18. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E. et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos 2008;36(2):386-99.
19. Mismetti P, Laporte S. Dabigatran: clinical pharmacology (in French). Ann Fr Anesth Reanim 2009;28(9 Suppl):S8-14.
20. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.
21. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. Am Heart J 2009;157(5):805-10.
22. Wallentin L. RE-LY: Post Hoc Analysis Confirms Benefit of Dabigatran Relative to Warfarin at All INR Levels. American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions: Abstract 101. Presented November 15, 2009; Orlando. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/712556>

Поступила 24.01.2010
Принята в печать 29.01.2010

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: ИНГИБИТОР АПФ ПЛЮС АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЯ. НОВЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИЗВЕСТНОЙ КОМБИНАЦИИ

С.А. Бойцов¹, Р.М. Линчак^{2*}

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

² Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ плюс антагонист кальция. Новые преимущества известной комбинации
С.А. Бойцов¹, Р.М. Линчак^{2*}

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

² Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова. 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Рассматриваются преимущества комбинированной терапии при лечении пациентов с артериальной гипертензией. Особое внимание уделяется применению комбинации ингибитора АПФ с антагонистами кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, ингибитор АПФ, антагонист кальция.

РФК 2010;6(1):89-94

Combined antihypertensive therapy: ACE inhibitor plus calcium channel blocker. New advantages of the known combination

S.A. Boitsov¹, R.M. Linchak^{2*}

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

² National Medico-Surgical Center named after N.I. Pirogov. Nizhnaya Pervomayskaya ul. 70, Moscow, 105203 Russia

Advantages of combined therapy of patients with arterial hypertension are considered. Special attention is paid to usage of ACE inhibitor and calcium antagonist combination.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, ACE inhibitor, calcium antagonist.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):89-94

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

Введение

Появление первых антигипертензивных препаратов в 40-60-е годы прошлого столетия радикально изменило эпидемиологическую ситуацию по артериальной гипертензии (АГ) и по сердечно-сосудистой смертности в целом. Клиницисты того времени перестали быть наблюдателями нативного течения АГ и получили возможность реально повлиять на судьбы таких пациентов. Синтез дигидрохлортиазида в середине 50-х годов ознаменовал начало эры доказательной гипертензиологии и при отсутствии еще каких-либо рандомизированных исследований. Клиницисты того времени, основываясь на собственном опыте и первых на-

блюдениях, уже тогда отметили необходимость применения во многих случаях нескольких антигипертензивных препаратов одновременно. В нашей стране приоритет использования подобных сочетаний принадлежит А.Л. Мясникову. В большинстве случаев в комбинациях использовались резерпин, диуретики и периферические вазодилататоры. Еще 10-15 лет назад широкой популярностью пользовались такие препараты, как адельфан, трирезид, синипресс и др., в первую очередь, из-за высокой антигипертензивной эффективности.

Эра доказательной медицины

Однако с появлением в 70-90-е годы новых классов препаратов: ингибиторов АПФ (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), альфа-адреноблокаторов — с одной стороны, и в связи с накоплением данных о многочисленных побочных эффектах алкалоидов раувольфии — с другой, завоевали свое место новые комбинации антигипертензивных средств, прочно вытеснив

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, первый заместитель ген. директора РКНПК

Линчак Руслан Михайлович — к.м.н., руководитель клиники кардиологии НМХЦ им. Н.И. Пирогова, заведующий отделением кардиологии для больных с нарушением сердечного ритма. Главный кардиолог НМХЦ им. Н.И. Пирогова

первые.

Сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что в большинстве случаев лечения АГ требуется применение комбинации антигипертензивных препаратов. Подобная тактика, отраженная в современных рекомендациях наиболее авторитетных отечественных [1] и западноевропейских [2] кардиологических сообществ, рекомендована уже на первом этапе терапии (рис. 1). Она стала возможной благодаря результатам многочис-



Рисунок 1. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД (адаптировано из российских рекомендаций по АГ [1])

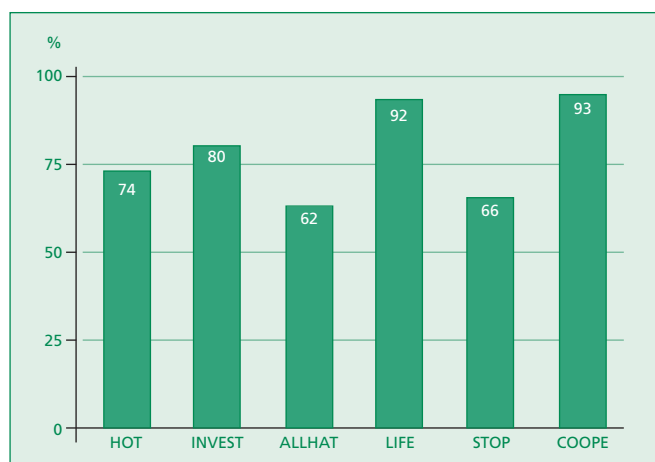


Рисунок 2. Частота использования комбинированной гипотензивной терапии для достижения целевых уровней АД в рандомизированных многоцентровых исследованиях

ленных исследований, свидетельствующих о том, что для достижения целевого уровня АД в 60-90% случаев и более требуется применение двух и более медикаментозных средств (рис. 2).

По большому счету, монотерапия применима лишь у пациентов с 1-ой степенью АГ с низким или умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложне-

ний (ССО), у которых немедикаментозные методы модификации образа жизни оказались безуспешными. В случае наличия 2-3-й степени АГ, а также у лиц с высоким или очень высоким риском ССО показана комбинированная антигипертензивная терапия. Следует признать, что большинство пациентов с АГ, попадающих в поле зрения практического врача, как правило, имеют признаки поражения органов-мишеней и/или ассоциированные клинические состояния, то есть соответствуют критериям высокого или очень высокого ССО. Это и предопределяет назначение комбинации антигипертензивных средств уже в начале терапии. Комбинированная антигипертензивная терапия имеет целый ряд преимуществ перед монотерапией АГ, среди которых следует выделить следующие:

- усиление (потенцирование) антигипертензивной эффективности за счет воздействия на разные пути патогенеза АГ;
- усиление эффективности в плане обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в частности гипертрофии миокарда и микроальбуминурии;
- улучшение фармакокинетических свойств, способствующих возможности однократного приема комбинации препаратов, которые в изолированном виде следует принимать 2-3 раза в сутки;
- уменьшение вероятности развития побочных эффектов за счет использования более низких дозировок препаратов при их комбинации, а также нивелирования активности контррегуляторных систем.

Комбинированная терапия может быть фиксированной (два-три действующих вещества в одной таблетке) или свободной (одновременное назначение нескольких таблеток с одним действующим веществом). Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество фиксированной комбинации заключается в большей простоте приема, меньшей стоимости лечения, что теоретически должно увеличивать приверженность пациента терапии. В то же время, свободная комбинация различных препаратов отличается большей гибкостью в подборе адекватных доз и конкретных медикаментозных средств.

Однако следует помнить, что все преимущества комбинированной терапии проявляются только при рациональном сочетании препаратов. К рациональным комбинациям относятся [1]: ИАПФ + диуретик; БАР + диуретик; ИАПФ + АК; БАР + АК; дигидропиридиновый АК + бета-блокатор; АК + диуретик; бета-блокатор + диуретик; бета-блокатор + α -адреноблокатор.

Комбинация ИАПФ и АК была признана рациональной и высокоэффективной еще во второй половине 90-х годов прошлого столетия — фактически, с момента выхода первых международных документов, построенных на данных доказательной медицины [3,4]. Основным исследованием, по результатам которого был

сделан подобный вывод, стало HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [5], в котором терапия АК фелодипином и ИАПФ позволила достичь целевого уровня АД у 90% пациентов. В последующем высокая эффективность комбинации АК и ИАПФ была продемонстрирована многими другими авторами. В частности, нами было установлено [6], что применение лизиноприла в комбинации с амлодипином у врачей АГ поликлинического звена — категории пациентов с низкой приверженностью лечению — позволяет не только значительно повысить приверженность, но и достичь целевого АД в 87% случаев, а также значительно улучшить упругоэластические свойства сосудов.

Рациональные комбинации: какие лучше?

До последнего времени вышеперечисленные рациональные комбинации антигипертензивных средств считались равнозначными. Притом, что к началу XXI века появились доказательства определенных преимуществ некоторых отдельных «новых» препаратов над «старыми», подобных данных относительно комбинаций не существовало. В испытании INVEST (International Verapamil Trandolapril Study) [7] была показана одинаковая гипотензивная эффективность комбинации АК верапамила и ИАПФ трандолаприла, с одной стороны, и сочетанного приема бета-блокатора атенолола и диуретика гидрохлортиазида.

Однако в 2005 г. были опубликованы результаты крупнейшего исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [8], которые поставили под сомнение вопрос о равнозначности различных режимов комбинированной гипотензивной терапии. Основной целью этого испытания стало установление факта снижения риска коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у больных АГ и несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне применения антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В субисследование Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) было включено 19257 больных АГ из Великобритании, Ирландии и скандинавских стран, рандомизированных в равные подгруппы к приему комбинации «старых» (бета-блокатор атенолол и диуретик бендрофлуметиазид) или «новых» (АК амлодипин и ИАПФ периндоприл) препаратов. Справедливости ради следует сказать, что это исследование, спроектированное экс-президентом Британского общества гипертонии профессором лондонского Имперского колледжа P. Sever еще в 1991, исходно задумывалось как сравнение двух комбинаций препаратов, несмотря на то, что на старте лечения предлагался либо амлодипин, либо атенолол. Испытание было прервано досрочно в 2004 г., и к этому време-

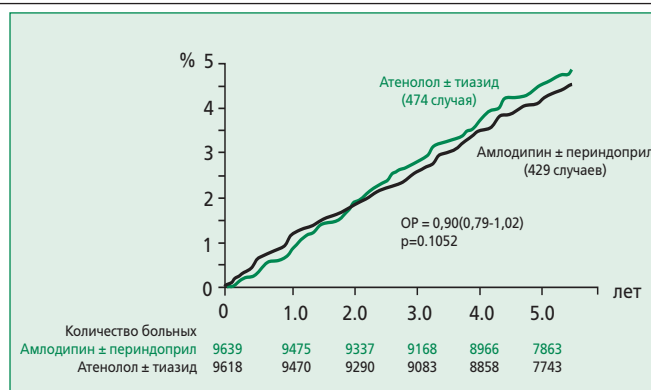


Рисунок 3. Первичная конечная точка в исследовании ASCOT-BPLA (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

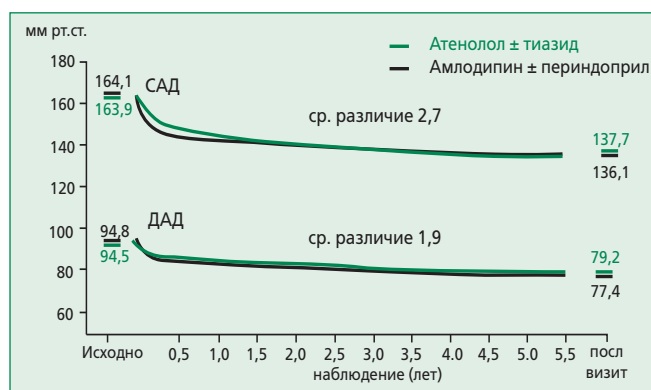


Рисунок 4. Динамика систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в исследовании ASCOT-BPLA на фоне лечения (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

ни 78% больных получали комбинированную антигипертензивную терапию.

В качестве первичной конечной точки были взяты нефатальный инфаркт миокарда, включая безболевою форму, и сердечно-сосудистая смертность. К концу периода наблюдения отмечалась лишь статистически незначимая тенденция к уменьшению этого показателя в группе амлодипин/периндоприл (рис. 3). При этом в обеих сравниваемых группах пациентов регистрировалась практически идентичная динамика артериального давления (АД), измеренного на плечевой артерии (рис. 4).

Сравнительный анализ вторичных и третичных конечных точек выявил значимые и значительные преимущества комбинации «новых» препаратов над «старыми» (рис. 5). Особенно значительным оказалось снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смертности (на 24%), инсультов (на 23%), нестабильной стенокардии (на 32%) и заболеваний периферических сосудов (на 35%). Комбинация АК и ИАПФ продемонстрировала и значимо лучшие свойства безопасности — риск развития сахарного диабе-

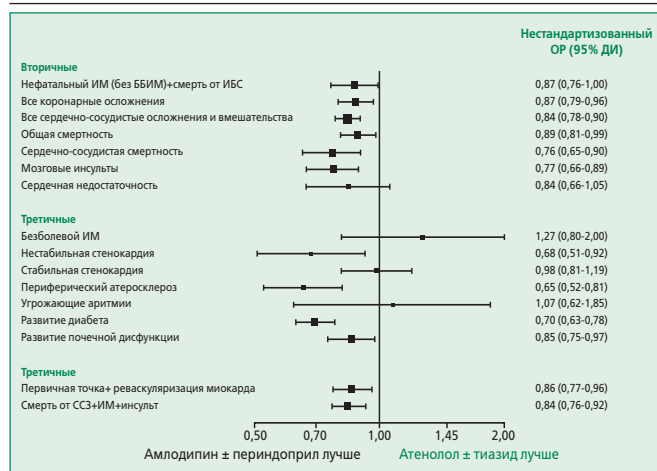


Рисунок 5. Вторичные и третичные конечные точки в исследовании ASCOT-BPLA (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

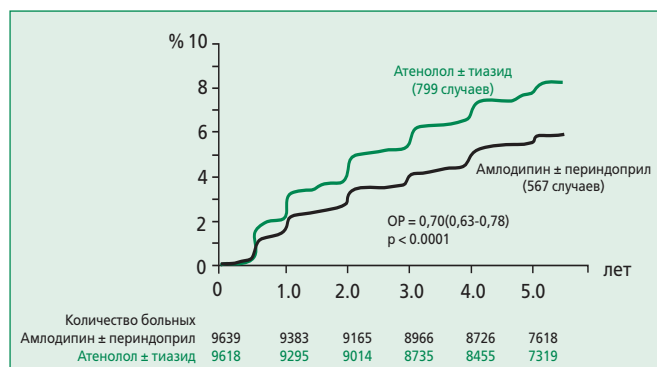


Рисунок 6. Частота развития сахарного диабета в исследовании ASCOT-BPLA (адаптировано из Dahlof B. et al. [8])

та снизился на 30% (рис. 6), а почечной недостаточности — на 15% по сравнению с комбинацией бета-блокатор/диуретик.

Закономерно возник вопрос о том, чем же можно объяснить столь значительные различия. Анализ динамики АД и регрессионный анализ Кокса позволили сделать вывод о том, что изменением АД можно объяснить только около 15% различий частоты коронарных осложнений и 40% различий частоты инсультов. Было также высказано предположение, что преимущества комбинации амлодипин/периндоприл во многом обусловлены негемодинамическими (негипотензивными) благоприятными эффектами, в частности, лучшими органопротективными свойствами по сравнению с комбинацией атенолол/тиазид. Эта мысль нашла свое подтверждение в субисследовании CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint) программы ASCOT-BPLA. Результаты этого исследования продемонстрировали существенную разницу в уровне АД, измеренного на плечевой артерии, и АД в аорте, которое рассчитывалось в ходе аппланационной тонометрии (табл. 1).

Было установлено, что систолическое, как и пуль-

Таблица 1. Результаты изучения периферического и центрального АД в субисследовании CAFÉ программы ASCOT-BPLA

Параметр	Атенолол/тиазид	Амлодипин/периндоприл	p
САД плеч., мм рт.ст.	133,9	133,2	0,2
ДАД плеч., мм рт.ст.	78,6	76,9	<0,0001
ПД плеч., мм рт.ст.	55,3	56,2	0,06
ЧСС, уд./мин	58,6	69,3	<0,0001
САД аорт., мм рт.ст.	125,5	121,2	<0,0001
ПД аорт., мм рт.ст.	46,4	43,3	<0,0001

совое АД в аорте (центральное АД) на фоне терапии амлодипин/периндоприл снизилось значительно и существенно в большей степени, чем в группе лиц, принимавших бета-блокатор и диуретик. Эти данные привели к выводу, что комбинация АК и ИАПФ обладает лучшей способностью улучшать упруго-эластические свойства артерий, которые и определяют, в конечном счете, уровень центрального АД.

Таким образом, исследование ASCOT-BPLA убедительно продемонстрировало, что комбинация "новых" препаратов АК+ИАПФ является достоверно более эффективной по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и несколькими факторами риска, чем комбинация "старых" антигипертензивных средств — бета-блокатор+диуретик.

Улучшение упруго-эластических свойств артериального русла комбинации АК (амлодипин) и ИАПФ (лизиноприл) было продемонстрировано и в нашем собственном исследовании [6]. Особенностью данной работы стала популяция обследованных пациентов — врачи поликлинического звена с АГ, т.е. лица с известной низкой приверженностью терапии. Комбинация амлодипина и лизиноприла позволила достичь целевого уровня АД к 6-й неделе лечения у 87% обследованных больных, что свидетельствовало о ее высокой антигипертензивной эффективности. Кроме того, нами установлено статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (СПВ), а также индекса аугментации (ИА) — параметров, характеризующих жесткость и эластичность артериального русла (табл. 2).

Примечательно, что значимая динамика изучаемых показателей отмечалась нами достаточно рано — уже через 2-4 недели терапии. Это, в первую очередь, относилось к значениям индекса аугментации — интегрального показателя, характеризующего состояние не только сосудов эластического типа, но и микроциркуляторного звена. Полученные данные представляются нам чрезвычайно важными, поскольку сегодня повышение СПВ, как и ИА, рассматривается не только в ка-

Таблица 2. Показатели жесткости аорты и крупных артерий у больных АГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и лизиноприлом

Показатель	Исходно	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	p
СПВ, м/с	8,94±0,24	8,90±0,28	8,09±0,16	8,49±0,18	2-4**, 2-5*
ИА, %	-15,01±5,13	-24,07±5,27	-23,29±5,33	-33,17±3,80	2-3*, 2-4*, 2-5**

ИА — индекс аугментации, СПВ — скорость пульсовой волны * — p<0,01 ** — p<0,001

Таблица 3. Основные результаты исследования ACCOMPLISH

Конечная точка	беназеприл- амлодипин n=5744	беназеприл- гидрохлортиазид n=5762	Индекс риска (95% CI)	p
Первичная конечная точка	552	679	0.80 (0.72-0.90)	<0.001
Индивидуальные компоненты первичной конечной точки				
Сердечно-сосудистая смерть	107	134	0.80 (0.62-1.03)	0.08
Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда	125	159	0.78 (0.62-0.99)	0.04
Фатальный и нефатальный инсульт	112	133	0.84 (0.65-1.08)	0.17
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	44	59	0.75 (0.50-1.10)	0.14
Коронарная реваскуляризация	334	386	0.86 (0.74-1.00)	0.04
Успешная сердечно-легочная реанимация	14	8	1.75 (0.73-4.17)	0.20
Вторичная и другие конечные точки				
Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт	288	364	0.79 (0.67-0.92)	0.002
Сумма СС событий	394	592	0.83 (0.73-0.93)	0.002

честве маркера поражения органов-мишеней, но и как предиктор развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [9, 10].

Важным требованием, предъявляемым сегодня к назначаемым гипотензивным препаратам, является их безопасность, в частности способность, как минимум, не ухудшать метаболический статус. Изучаемая нами терапия комбинацией амлодипин/лизиноприл в сочетании с немедикаментозными способами коррекции образа жизни, рекомендованными всем пациентам, сопровождалась улучшением параметров липидного и углеводного обменов и не оказывала достоверного влияния на показатели азотовыделительной функции

почек и электролитный состав крови.

В 2008 г. на ежегодной сессии Американской коллегии кардиологов (ACC) были представлены результаты еще одного исследования ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [11], в котором сравнивалась эффективность фиксированной комбинации АК+ИАПФ (амлодипин+беназеприл) против диуретик+ИАПФ (гидрохлортиазид+беназеприл). В рандомизированное двойное слепое испытание ACCOMPLISH было включено 11 506 пациентов старше 60 лет с АГ высокого риска (у 60% больных верифицировался сахарный диабет, у 46% — ишемическая болезнь сердца, у 13% — инсульт в анамнезе). Основной гипотезой служило предположение, что комбинация беназеприла и амлодипина обладает преимуществом перед комбинацией беназеприла и гидрохлортиазида в отношении уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых исходов. Как и исследование ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH было прекращено досрочно ввиду преимуществ комбинации АК+ИАПФ перед комбинацией АК+диуретик.

В качестве первичной конечной точки была взята комбинация таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, успешные реанимационные мероприятия, коронарные реваскуляризации (табл. 3).

Примечательно, что, как и в ASCOT-BPLA, в исследовании ACCOMPLISH динамика АД, измеренного на плечевой артерии, оказалась сопоставимой в сравниваемых группах пациентов. Вместе с тем, частота первичной конечной точки у лиц, принимавших комбинацию АК+ИАПФ, оказалась значимо меньшей, чем среди пациентов, получавших терапию ИАПФ+диуретик. В основном эти различия достигались за счет снижения относительного риска развития таких событий, как сердечно-сосудистая смертность (на 20%), инфарктов миокарда (на 22%) и потребности в коронарных реваскуляризациях (на 14%). Следует также отметить, что преимущества комбинации АК+ИАПФ реализовывались достаточно рано — уже в течение первого года терапии, о чем свидетельствовало раннее расхождение кривых выживаемости.

Заключение

Таким образом, комбинация антагониста кальция и ингибитора АПФ, еще 13 лет назад признанная ведущими мировыми кардиологическими ассоциациями [3] эффективной и рациональной, сегодня демонстрирует новые преимущества перед совместным при-

менением других гипотензивных препаратов. При сопоставимой способности контролировать уровень АД эта комбинация обладает лучшими возможностями по влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007;25(9):1751-62.
3. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157(21):2413-46.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17(2):151-85.
5. Jönsson B., Hansson L., Ståhlhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. J Intern Med 2003;253(4):472-80.
6. Гостева Н.А., Жирова Л.Г., Линчак Р.М., Бойцов С.А. Лечат ли врачи свою артериальную гипертензию? Возможности комбинированной гипотензивной терапии. Вестник Национального медико-хирургического комплекса им. Н.И. Пирогова 2008;3(1):93-100.
7. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks R.G. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 1998;32(5):1228-37.
8. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9489):895-906.
9. Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertens 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
10. Kohara K., Tabara Y., Oshiumi A. et al. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. Am J Hypertens 2005;18(1 Pt 2):11S-14S.
11. Weder A.B. The Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a comparison of first-line combination therapies. Expert Opin Pharmacother 2005;6(2):275-81.

Поступила 01.02.2010

Принята в печать 10.02.2010

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИЗИНОПРИЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет
127473 Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Некоторые аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертонии

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473 Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Рассматриваются обоснования и преимущества применения ингибитора АПФ лизиноприла в практической медицине как антигипертензивного препарата. Отдельное внимание уделяется органопротективным эффектам лизиноприла и его применению в отдельных клинических ситуациях (сочетание артериальной гипертонии с хронической обструктивной болезнью легких, пожилые пациенты, сопутствующие заболевания печени). Кроме того, рассматриваются фармакоэкономические аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертонии.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, лизиноприл, артериальная гипертония.

РФК 2010;6(1):95-102

Some aspects of the lisinopril usage in arterial hypertension treatment

N.A. Jaiani*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

The evidence basis and advantages of the lisinopril usage in a clinical practice as antihypertensive drug are presented. Special attention is paid to organoprotective lisinopril effects and lisinopril implementation at special clinical conditions (chronic obstructive pulmonary disease comorbidity, elderly patients, and concomitant liver diseases). Pharmacoeconomic aspects of lisinopril usage in arterial hypertension are also considered.

Key words: ACE inhibitors, lisinopril, hypertension.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):95-102

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

Введение

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ), для лечения данного заболевания рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [1]. В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов. Лидирующие позиции по числу показаний к назначению препаратов при АГ занимают ингибиторы АПФ (табл.). Это обосновано наличием у данной группы лекарственных средств целого ряда позитивных эффектов. Так, ингибиторы АПФ хорошо зарекомендовали себя в плане торможения поражения органов-мишеней и возможности регресса их патологических изменений. Они доказали свою эффективность в уменьшении степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), включая ее фиброзный компонент. Ингибиторы АПФ способны снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложне-

ний при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но и при нормальном уровне артериального давления (АД) [2]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и АГ раннее назначение ингибиторов АПФ наряду с БАБ уменьшает риск смерти. Обладая метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, ингибиторы АПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД). Важно, что эти препараты значительно уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и предотвращают снижение функции почек. Ингибиторы АПФ также позитивно влияют на состояние стенки сонных артерий при бессимптомном атеросклерозе.

Исследование антигипертензивного эффекта лизиноприла

Одним из наиболее часто применяемых ингибиторов АПФ является лизиноприл. В отличие от большинства других препаратов этой группы он обладает рядом несомненных преимуществ. Во-первых, лизиноприл — гидрофильный ингибитор АПФ, не метаболизируемый в организме, циркулирующий в крови вне связи с белками и выводящийся в неизмененном виде почками [3]. Кроме того, он является исходно активной лекарственной формой, а не пролекарством, в связи с

Сведения об авторах:

Джаиани Нино Амирановна, д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Таблица. Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов [1]

Ингибиторы АПФ • ХСН • Дисфункция ЛЖ • Перенесенный ИМ • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • ГЛЖ • Каротидный атеросклероз • Протеинурия/МАУ • Мерцательная аритмия • МС	БРА • ХСН • Перенесенный ИМ • Диабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия • МС • Кашель при приеме ингибиторов АПФ	БАБ • ИБС • Перенесенный ИМ • ХСН • Тахикардии • Глаукома • Беременность	АК (дигидропиридиновые) • ИСАГ (пожилые) • ИБС • ГЛЖ • Каротидный/ коронарный атеросклероз • Беременность
АК (верапамил / дилтиазем) • ИБС • Каротидный атеросклероз • Суправентрикулярные тахикардии	Диуретики тиазидные • ИСАГ (пожилые) • ХСН	Антагонисты альдостерона • ХСН • Перенесенный ИМ	Диуретики петлевые • Конечная стадия ХПН • ХСН

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МС – метаболический синдром, МАУ – микроальбуминурия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония, ХПН – хроническая почечная недостаточность

чем может применяться у пациентов с нарушениями функции печени. Во-вторых, улучшенные фармакокинетические свойства лизиноприла позволяют достичь высоких концентраций в крови и тканях при пероральном приеме 1 раз в сутки. Это обеспечивает надежный контроль гемодинамики, который сохраняется на протяжении 24 часов (начало действия лизиноприла – через 2-4 часа, максимум действия – через 4-6 часов после приема, показатель Т/Р – 76%). В-третьих, лизиноприл предпочтителен для комбинированной терапии с другими сердечно-сосудистыми средствами, в частности сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками, так как, не связываясь с белками плазмы крови, не меняет фармакокинетику других препаратов.

Эффективность лизиноприла изучена более чем в 50 многоцентровых исследованиях с участием более 30 000 пациентов с АГ. Препарат доказал высокую клиническую эффективность, что обосновало возможности его применения не только при АГ, но и при хронической сердечной недостаточности, ИМ, диабетической нефропатии. В исследовании STOP-Hypertension [4] показано отсутствие различий в эффективности традиционных (БАБ – атенолол, метопролол CR, пиндолол и диуретики – гидрохлортиазид и амилорид) и новых (ингибиторы АПФ – эналаприл и лизиноприл, антагонисты кальция – фелодипин, исрадипин) антигипертензивных средств. В исследовании ATLAS [5] показаны преимущества высоких доз ингибиторов АПФ при ХСН; в GISSI-3 [6] определена целесообразность применения ингибитора АПФ в первые 24 ч ИМ. Помимо этого, в исследовании EUCLID [7] были доказаны нефро- и ретинопротективные свойства лизиноприла независимо от влияния на АД (включались пациенты с диабетом 1-го типа без АГ).

На сегодня имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о выраженном антигипертензивном эффекте лизиноприла. В ряде исследований сравнивался гипотензивный эффект лизиноприла и других ингибиторов АПФ. Так, при сравнении эффективности эналаприла и лизиноприла [8] оба препарата статистически значимо снизили АД, но эффект лизиноприла был более выраженным. При этом переносимость препаратов не различалась. В другом исследовании при сравнении эффективности этих же препаратов у 367 больных АГ 1-2-й степени оказалось, что лизиноприл в дозе 10-40 мг в сутки более эффективен, чем эналаприл в дозе 5–20 мг в сутки [9]. При сравнении лизиноприла и квинаприла [10] у 50 больных АГ 1-2-й степени прием лизиноприла в течение 2 месяцев более эффективно снижал как систолическое, так и диастолическое АД. Оба препарата не вызывали достоверных изменений липидного спектра крови и уровня гликемии.

Антигипертензивный эффект лизиноприла также сравнивался с таковым у представителей других групп антигипертензивных препаратов. Так, в сравнительно небольшом исследовании (n=65; ДАД 95–115 мм рт. ст.) лизиноприл сравнивался с небивололом [11]. Лизиноприл назначался в дозе 20 мг один раз в сутки, небиволол – 5 мг один раз в сутки. Оба препарата вызывали достоверное снижение АД и хорошо переносились пациентами.

Не уступает по антигипертензивному действию лизиноприл и АК. В Датском кооперативном исследовании сравнивали эффективность и переносимость лизиноприла и фелодипина у больных с АГ 1-й и 2-й степени [12]. Всего в исследование было включено 219 пациентов, которые рандомизировались для приема фелодипина в дозе 5-10 мг или лизиноприла в дозе 10-

20 мг в сутки. В результате эффект лизиноприла оказался более выраженным, чем у фелодипина. В подгруппе пожилых пациентов оба препарата были одинаково эффективны. Лизиноприл несколько лучше переносился больными. Основными побочными эффектами последнего были головокружение, слабость и сухой кашель. У фелодипина наиболее частыми побочными эффектами были периферические отеки. В норвежском многоцентровом исследовании сравнивались антигипертензивная эффективность, переносимость и влияние лизиноприла и нифедипина на качество жизни у 828 больных АГ 1-2-й степени [13]. Средняя доза лизиноприла составила 18,8 мг, нифедипина — 37,4 мг в сутки. Лизиноприл оказался более эффективным в отношении снижения систолического и диастолического давления (САД, ДАД) и лучше переносился пациентами. Однако на качество жизни пациентов оба препарата оказывали одинаковое влияние.

В исследовании TROPHY с использованием суточного мониторирования АД сравнивали антигипертензивный эффект лизиноприла и гидрохлортиазид у 124 пациентов с АГ и ожирением [14]. Лизиноприл назначался в дозах 10–40 мг, а гидрохлортиазид — 12,5–50 мг в сутки. Продолжительность лечения составила 12 недель. Оба препарата достоверно снижали АД, при этом степень снижения САД была одинаковой, а ДАД в большей степени снижалось в группе лизиноприла. У мужчин лизиноприл, как правило, был более эффективен, чем гидрохлортиазид, а у женщин эффекты препаратов были одинаковы. В то же время эффективность диуретика была больше у представителей негроидной расы, а ингибитора АПФ — у европеоидной. При разделении пациентов по типу циркадного ритма АД оказалось, что нон-дипперы отвечают одинаково на терапию обоими препаратами, а у дипперов более эффективен был лизиноприл.

В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность лизиноприла и БРА. Одинаковым эффектом обладали 80 мг телмисартана и 20 мг лизиноприла: 32 нелеченных ранее больных АГ были рандомизированы для перекрестного лечения 80 мг/сут телмисартана или 20 мг/сут лизиноприла [15]. Сопоставимой также оказалась эффективность лизиноприла и лозартана [16]. У пациентов с тяжелой АГ комбинация 8 мг кандесартана и 12,5 мг гипотиазид в сутки оказалась эквивалентной по эффективности комбинации 10 мг лизиноприла и 12,5 мг гипотиазид [17]. Также проведено сравнение гипотензивной эффективности лизиноприла и валсартана: в крупное исследование PREVAIL были включены 1213 пациентов с АГ 1-3-й ст. (САД — 160-220 мм рт.ст., ДАД — 95-110 мм рт.ст.) [18]. Больные были рандомизированы для приема валсартана в дозе 160 мг/сут или лизиноприла 20 мг/сут. При не-

обходимости к терапии добавлялся гидрохлортиазид (ГХТ). Общая продолжительность лечения составила 16 недель. Снижение АД оказалось идентичным в обеих группах лечения — 31,2/15,9 мм рт.ст. и 31,4/15,9 мм рт.ст., соответственно.

Комбинированная терапия валсартаном и амлодипином была сопоставима по эффективности с комбинацией лизиноприл + ГХТ [19]. В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 130 больных с АГ 2-й ст. Пациенты получали валсартан 160 мг/сут и амлодипин 5-10 мг/сут или лизиноприл 10-20 мг/сут и ГХТ 12,5 мг/сут. Оказалось, что обе комбинации равноценны по снижению АД и одинаково хорошо переносятся.

Органопротективные эффекты лизиноприла

Терапия АГ, безусловно, предполагает не только снижение цифр АД, но и защиту органов-мишеней и коррекцию метаболических расстройств, обусловленных сопутствующими АГ состояниями. Несомненно, такими свойствами обладают ингибиторы АПФ. Данные препараты являются средствами выбора при МС и СД. Это связано, во-первых, с патогенетической обоснованностью их применения - активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при инсулинорезистентности (ИР). Во-вторых, с целым рядом преимуществ препаратов этого класса: снижением ИР и улучшением гликемического контроля; отсутствием отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен; вазопротективным действием и регрессом сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическим действием; нефропротективным действием при диабетической и недиабетической нефропатии; коррекцией эндотелиальной функции, благоприятным воздействием на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз. В целом ряде крупных многоцентровых исследований была доказана способность этих препаратов предупреждать сердечно-сосудистые осложнения (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension 2, ALLHAT), в том числе и у больных СД 2-го типа [20]. Эти эффекты связывают с выраженными органопротективными и антиатеросклеротическими свойствами, присущими этому классу препаратов.

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности антигипертензивной терапии, включая лизиноприл, у больных с АГ было исследование ALLHAT [20]. Всего в исследовании ALLHAT 15 255 больных получали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг, 9048 больных — амлодипин в дозе 2,5–10 мг и 9054 пациента получали лизиноприл в дозе 10–40 мг в сутки. Если целевого уровня АД достигнуть не удавалось, то на следующей ступени добавляли второй препарат (атенолол — 25–100 мг, резерпин — 0,05–0,2 мг одно-

кратно в сутки или клонидин — 0,1–0,3 два раза в день). При отсутствии эффекта на третьей ступени добавляли гидралазин — 25–100 мг два раза в день.

По способности предотвращать наступление так называемой первичной комбинированной конечной точки (ИМ и смертей от сердечно-сосудистых причин) не было показано преимуществ ни одного из этих трех лекарственных препаратов. Анализ общей смертности также не выявил преимуществ какого-либо препарата. Лизиноприл несколько уступал хлорталидону по способности предотвращать инсульты, госпитализации по поводу стенокардии и ухудшения течения сердечной недостаточности. В целом, терапия лизиноприлом у больных белой расы в исследовании ALLHAT была более успешной. Лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности у белых, а у пациентов негроидной расы эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась.

К наиболее интересным результатам исследования можно отнести данные о снижении риска развития новых случаев СД у пациентов, получавших лизиноприл, по сравнению с пациентами, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через два года лечения, была почти в два раза выше у пациентов, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через четыре года от начала лечения. У пациентов, принимавших лизиноприл, оказался ниже уровень глюкозы крови. Эти различия стали достоверными уже через два года исследования и оставались статистически значимыми до его окончания.

В ходе исследований с лизиноприлом получены весомые доказательства гипотензивной эффективности и органопroteкции у больных МС и СД. В многоцентровом исследовании EUCLID [7] изучалось влияние лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у больных СД 1-го типа без АГ. Терапия продолжалась в течение 2 лет. На момент окончания исследования уровень МАУ в группе лизиноприла был на 18,8 % ниже, чем в группе плацебо. Максимальный эффект наблюдался у пациентов, уже имевших нефропатию в начале исследования. У пациентов, получавших лизиноприл, уровень гликозилированного гемоглобина был статистически значимо ниже (6,9 в сравнении с 7,3 %). Прогрессирование ретинопатии отмечалось у 13,2 % пациентов в группе лизиноприла и у 24,3 % в группе плацебо.

Целью исследования CALM [21] было сравнение эффективности монотерапии кандесартаном, лизиноприлом и комбинированной терапии этими двумя препаратами у 199 пациентов с АГ, МАУ и СД 2-го типа. Основными критериями включения в исследование являлись ДАД 90–110 мм рт.ст. и отношение креати-

нин/альбумины 2,5–25 мг/ммоль после 2 недель приема плацебо. Главными параметрами, по которым оценивали эффективность терапии, были уровень АД и степень МАУ. Пациенты получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут или кандесартан 16 мг/сут в течение 12 недель. По окончании этого периода снижение АД было одинаковым в обеих группах. При назначении лизиноприла отмечалась тенденция к большей степени снижения экскреции альбуминов с мочой. Далее треть пациентов продолжила монотерапию лизиноприлом, треть — монотерапию кандесартаном, а еще одна треть получала комбинированную терапию этими препаратами в течение 12 недель. По влиянию на уровень АД комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия любым из препаратов. Регресс МАУ в группе комбинированной терапии также был наиболее значительным — на 50 %. Однако в этом случае комбинированная терапия оказалась более эффективной только по сравнению с кандесартаном ($p = 0,04$). При сравнении с монотерапией лизиноприлом достоверных различий по влиянию на МАУ не выявлено.

С точки зрения эффективности лизиноприла у больных МС, интерес представляет работа отечественных исследователей, оценивавших антигипертензивную эффективность лизиноприла в суточной дозе 10 и 20 мг и его влияние на суточный ритм АД у пациентов с метаболическими факторами риска [22]. В открытом исследовании приняли участие 27 больных АГ 1–2-й степени с различным сочетанием метаболических факторов риска (дислипидемия, абдоминальное ожирение, гиперурикемия, нарушение толерантности к углеводам, гипергликемия натошак). Полученные результаты продемонстрировали безопасность и эффективность монотерапии лизиноприлом у больных мягкой и умеренной АГ с метаболическими факторами риска. Терапия лизиноприлом в дозе 10–20 мг/сут привела к достоверному снижению САД и ДАД на 10,7 и 9,5 %, соответственно, величины и скорости утреннего подъема АД. Целевое АД достигнуто у 60 % пациентов. Лизиноприл способствовал нормализации суточного профиля АД. Препарат не оказывал отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, повышал качество жизни, улучшал самочувствие больных. Лизиноприл хорошо переносился, редко вызывал нежелательные реакции. Авторы сделали вывод об эффективности данного ингибитора АПФ при монотерапии у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями.

Результаты других исследований также свидетельствуют о том, что лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови больных СД и не приводит к учащению случаев гипогликемии; у больных с гипергликемией способствует нормализации функции по-

врежденного гломерулярного эндотелия [23,24].

Данные этих и других подобных работ позволяют рекомендовать лизиноприл для назначения больным СД, диабетической нефропатией, МС.

Также в ряде исследований доказана способность лизиноприла, как и некоторых других ингибиторов АПФ, уменьшать ГЛЖ у больных АГ при длительном приеме. В исследовании ELVERA [25] изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у пожилых больных АГ, не получавших антигипертензивной терапии. В исследование были включены 166 больных АГ (ДАД 95–115 мм рт.ст. и САД 160–220 мм рт.ст.) в возрасте от 60–75 лет: 81 пациент получал амлодипин в дозе 2–10 мг в сутки, 85 — лизиноприл в дозе 10–20 мг в сутки. Срок наблюдения составил два года. Оказалось, что оба препарата одинаково влияют на выраженность ГЛЖ: индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² — в группе лизиноприла. Не было выявлено и различий по влиянию на диастолическую функцию ЛЖ.

В исследовании SAMPLE [26] изучалось воздействие лизиноприла на параметры суточного мониторирования АД и ГЛЖ у больных АГ. Пациенты в течение года получали терапию лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки, при необходимости — в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 или 25 мг в сутки. Лизиноприл не только статистически значимо снижал АД как по данным офисного измерения, так и по данным суточного мониторирования АД, но и вызывал обратное развитие ГЛЖ.

Изучено также влияние лизиноприла на тромбоцитарную активность. В исследование включалось 35 пациентов с АГ с нарушением толерантности к глюкозе [27]. 12-недельная терапия лизиноприлом оказала позитивное влияние на синдром пероксидации и нормализовала агрегацию тромбоцитов.

Лизиноприл у пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Как известно, ингибиторы АПФ являются одними из средств первого выбора при терапии АГ у больных ХОБЛ. В терапевтических дозах данные препараты не влияют на легочные перфузию и вентиляцию, несмотря на доказанное участие легких в синтезе АПФ [28]. Лизиноприл изучался у пациентов с АГ и ХОБЛ Л.И. Ольбинской с соавт. [29]. Обследован 31 пациент с мягкой и умеренной АГ, из них 17 человек с сопутствующими ХОБЛ. Пациентам назначали лизиноприл в дозе 10 мг в сутки с последующим повышением до 20 мг на 4-й неделе приема. Проводилось динамическое наблюдение пациентов с контролем клинических симптомов, клиническим определением и СМАД, исследованием пара-

метров гемодинамики и дыхательной функции. У больных ХОБЛ лизиноприл оказывал статистически значимое антигипертензивное действие, снижая как САД, так и ДАД (со 150/89 мм рт.ст. до 131/78 мм рт.ст.), а также усредненные показатели САД и ДАД в течение дня и ночи. Значимых изменений частоты сердечных сокращений на фоне приема лизиноприла не выявлено. У больных ХОБЛ лизиноприл статистически значимо снизил индекс времени гипертензии (на 47% для САД и на 38% для ДАД, при $p < 0,01$) — немаловажный фактор риска поражения органов-мишеней, особенно миокарда. Важно, что лизиноприл хорошо переносился пациентами с сопутствующей бронхолегочной патологией, не увеличивал у них гиперреактивность бронхов и степень бронхиальной обструкции. Сухой кашель сопровождал прием лизиноприла у 1 пациентки в группе ХОБЛ (5,8%) и у 4 — в контрольной группе (28%), однако был умеренным и ни в одном случае не требовал прекращения лечения. Наряду с удовлетворительным антигипертензивным эффектом исследователи отметили улучшение показателей качества жизни среди принимавших лизиноприл. На лабораторные показатели (уровни глюкозы, электролитов и креатинина) лизиноприл существенного влияния не оказывал.

В другом исследовании сравнивалась эффективность антигипертензивной терапии лизиноприлом у больных АГ и ХОБЛ по сравнению с терапией амлодипином и эналаприлом [30]. В работу включены 85 пациентов с АГ 1-2-й степени, с длительным (более 5 лет) стажем курения и клинико-инструментальными признаками ХОБЛ 1–2-й степени (наличие хронического кашля с необратимым снижением скоростных спирометрических показателей менее 70% от должного уровня). Были обследованы преимущественно мужчины пожилого возраста, страдавшие АГ и ХОБЛ более 5–10 лет. Проведено 4-недельное лечение 30 пациентов лизиноприлом в дозе по 10 мг 1 раз в сутки, 27 больных — эналаприлом по 5–10 мг 2 раза в сутки и 28 больных — амлодипином по 2,5–5 мг 1 раз в сутки. По данным СМАД, у обследованных пациентов лизиноприл через 4 недели лечения достоверно снижал уровень как САД, так и ДАД, гипертонического и временного индексов. По своей выраженности антигипертензивная реакция была сопоставима с таковой при применении эналаприла. Вместе с тем, частота достижения целевого уровня АД при лечении лизиноприлом была выше, чем при применении эналаприла. При назначении последнего чаще развивалась гипотензия, а также другие побочные эффекты, в частности кашель и бронхообструкция. Анализ показателей функции внешнего дыхания выявил, что у всех больных АГ и ХОБЛ имелся определенный риск ухудшения легочной вентиляции и усиления кашля на фоне проводимой антигипертензивной терапии. Этот риск был наименьшим при применении лизино-

прила и амлодипина и в большей степени — при лечении эналаприлом. В 8% случаев эти осложнения явились причиной отмены антигипертензивного препарата. Лучшая переносимость при применении лизиноприла по сравнению с эналаприлом, вероятно, связана с более плавным и длительным действием препарата, меньшим воздействием на брадикининовый механизм регуляции тонуса сосудов и бронхов. Последнее предположение подтверждается сравнением показателей исследования функции внешнего дыхания. При применении лизиноприла не было отмечено отрицательной динамики показателей МОС25–75 относительно исходного уровня. С учетом меньшей частоты побочных эффектов и лучшей переносимости лечения больных АГ и ХОБЛ из ингибиторов АПФ предпочтительно назначение лизиноприла.

Место лизиноприла в лечении АГ у пациентов пожилого возраста

Распространенность АГ высока в разных возрастных группах, однако максимума она достигает в пожилом возрасте. Выбор антигипертензивных препаратов у пожилых пациентов проводится с учетом формы АГ, сопутствующей патологии, антигипертензивного и органопротективного эффекта препарата, спектра его побочных действий и т.д. С точки зрения фармакотерапевтических свойств, лизиноприл является одним из оптимальных ингибиторов АПФ, который можно использовать у пациентов пожилого возраста для лечения АГ. Как уже отмечалось ранее, в отличие от большинства препаратов данного ряда лизиноприл не подвергается в организме биотрансформации для образования активных метаболитов. Лизиноприл можно назначать при умеренной печеночной недостаточности, поскольку он не метаболизируется в печени, а экскретируется почками в неизмененном виде. У пожилых пациентов его абсорбция не меняется. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому с возрастными изменениями выделительной функции почек изменяется и скорость выведения препарата из организма, поэтому при ХПН требуется коррекция дозы лизиноприла. Препарат хорошо сочетается как с аспирином, так и с НПВС. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется не менее 24 часов. В ряде исследований с использованием СМАД показан мягкий и стойкий антигипертензивный эффект лизиноприла с сохранением суточного ритма и достаточным по длительности гипотензивным действием, перекрывающим возможные перепады АД в ранние утренние часы. Это особенно важно для пожилых больных, поскольку они особенно подвержены внезапным сердечно-сосудистым осложнениям (острый коронарный синдром, мозговой инсульт), в основе которых могут быть предутренние колебания АД [28].

Лизиноприл эффективен в терапии пожилых больных АГ как при изолированной систолической АГ (ИСАГ), так и при систоло-диастолической АГ (СДАГ). Лечение пожилых пациентов с ИСАГ лизиноприлом не сопровождается увеличением гипотонической нагрузки, отсутствует влияние лизиноприла на нормальные значения ДАД. Это в данном случае является положительной характеристикой препарата. Особенно эффективен лизиноприл при лечении пожилых пациентов с СДАГ, что продемонстрировало исследование О.А. Кисляк с соавт. [31]. Его применение приводило к существенному снижению как САД, так и ДАД, а также всех показателей нагрузки давлением, что необходимо для контроля АД у таких пациентов. Кроме того, было отмечено, что монотерапия лизиноприлом у пожилых больных АГ приводит к улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, что выражается в повышении показателей вариабельности сердечного ритма.

Таким образом, лизиноприл обладает мягким антигипертензивным эффектом, доказанным благоприятным влиянием на органы-мишени и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при различных сопутствующих заболеваниях. Необходимо также отметить удобство дозирования, отсутствие серьезных побочных эффектов в ходе длительного приема. Поэтому он является предпочтительным как ингибитор АПФ для монотерапии и комбинированного лечения АГ на фоне широкого круга сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов.

Лизиноприл в лечении больных АГ с сопутствующей патологией печени

По данным Всемирной организации здравоохранения, 30% взрослого населения Земли страдает теми или иными заболеваниями печени, что обусловлено высокой заболеваемостью вирусными гепатитами, злоупотреблением алкоголем и другими причинами [32]. Все чаще встречается поражение печени вследствие неконтролируемого приема лекарственных средств, употребления недоброкачественных биодобавок, которые, согласно данным литературы, могут иметь гепато- и нефротоксичные эффекты. При МС, распространенность которого увеличилась в последние годы, нередко происходит поражение печени по типу стеатоза или стеатогепатита. Некоторые лекарственные препараты, в том числе и сердечно-сосудистые, также могут иметь гепатотоксичные эффекты, в частности повреждение функции гепатоцитов, вплоть до некроза, и способствовать развитию холестаза, фиброза, аллергических реакций. При заболеваниях печени применение лекарственных средств, метаболизирующихся в ней, может привести к прогрессированию основного заболевания путем взаимодействия с ферментной системой

цитохрома Р450, что в конечном счете приводит к гибели гепатоцитов. Именно поэтому при дисфункции и при заболеваниях печени предпочтение следует отдавать препаратам, не метаболизирующимся в печени. Среди ингибиторов АПФ при лечении АГ в этом аспекте наиболее безопасным может быть лизиноприл.

В ряде исследований изучены эффективность и безопасность лизиноприла у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии в сочетании с АГ. В исследовании О.М. Драпкиной с соавт. [33] было показано, что применение лизиноприла в дозах 5–20 мг/сут для лечения АГ не ухудшало функцию печени у больных хроническим гепатитом вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии. Л.Б. Лазебник с соавт. [34] изучили антигипертензивную эффективность лизиноприла (в сравнении с эналаприлом), его фармакокинетику и влияние на функцию печени у 80 пациентов с циррозом печени в стадии компенсации. Группой сравнения были больные АГ без заболеваний печени. Было убедительно показано, что в течение 6 месяцев терапии у больных АГ и циррозом печени менялись фармакокинетические параметры эналаприла (антигипертензивный эффект был значительно менее выражен, что требовало увеличения дозы препарата), но не лизиноприла. Лечение лизиноприлом не сопровождалось ухудшением функции печени. Это позволило авторам сделать вывод, что лизиноприл — препарат выбора у больных АГ и циррозом печени. Теми же авторами недавно проведено аналогичное исследование, но с включением в выборку наряду с больными циррозом печени пациентов со стеатозом печени. В работу были включены 180 пациентов — и также показано преимущество антигипертензивного эффекта лизиноприла перед эналаприлом, основанное на фармакокинетических особенностях препаратов [35].

Также проведено сравнение терапии лизиноприлом и эналаприлом у больных АГ, перенесших острый вирусный гепатит разной этиологии (А, В, С, В + С), в стадии реконвалесценции (1,5–6 мес) [36]. Лечение лизиноприлом не вызвало ухудшения показателей функции печени, в то время как терапия эналаприлом в 20,5% случаев привела к повышению АЛТ и АСТ, а в 19,6% — билирубина. На основании проведенного исследования было показано, что реконвалесцентам после перенесенного инфекционного гепатита назначение эналаприла нежелательно, а препаратом выбора должен быть лизиноприл.

Вероятно, при поражениях печени по типу стеатоза/стеатогепатита у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом, при алкоголизме препаратом выбора также может быть лизиноприл. Есть сообщения, что лизиноприл улучшает регенерацию печени; пока это показано только в эксперименте на кры-

сах с удаленной частью здоровой печени [32].

Таким образом, ингибитор АПФ лизиноприл обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками, что определяет широкие возможности его использования у больных АГ с различными поражениями печени.

Фармакоэкономические аспекты применения лизиноприла

В последние годы широко дискутируется вопрос об эффективности дженерических препаратов в сравнении с оригинальными препаратами. Далеко не для всех дженериков имеются доказательства их эквивалентности. Для Диротона (Гедеон Рихтер А.О., Венгрия), дженерического препарата лизиноприла, получены убедительные доказательства его химической, биологической и терапевтической эквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом [32]. С другой стороны, важным моментом применения дженерика является фармакоэкономический вопрос. Как известно, итоги исследования ALLHAT, включавшего более 40 000 больных АГ со средним сроком наблюдения 4,8 года, выявили, что между диуретиком хлорталидоном, ингибитором АПФ лизиноприлом и антагонистом кальция амлодипином нет достоверных различий по числу коронарных смертей и нефатальных инфарктов миокарда [20]. Это основной результат. Но обсуждение результатов исследования затрагивает не только клинические, но и экономические аспекты лечения АГ [37]. В работах, затрагивающих фармакоэкономику АГ, было показано, что затраты на ведение больных с АГ, рассчитанные по отношению к показателю QALY (quality adjusted life years, сохраненные годы качественной жизни), резко увеличиваются в случае неполной нормализации АД одним препаратом. Важно, что на приверженность пациента лечению влияют доступность и цена лечения. Исходя из этого вопрос о выборе первого препарата имеет большое практическое значение, и в ситуации, когда разные лекарственные средства обладают примерно одинаковой или эквивалентной клинической эффективностью, принципиальным становится вопрос о стоимости терапии. Принимая во внимание вопрос клинико-экономической эффективности терапии АГ лекарственными средствами, изучавшимися в исследовании ALLHAT, с точки зрения отечественной медицинской практики использование такого препарата, как Диротон, обоснованно, так как позволяет достигать желаемой эффективности при меньших затратах. То есть применение лизиноприла экономически целесообразнее, чем амлодипина, так как позволяет достичь тех же позитивных результатов при почти вдвое меньших затратах [37].

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
2. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике. Часть I. М.: ЗАО Пресид-Альянс; 2002.
4. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
5. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100(23):2312-8.
6. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-22.
7. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349(9068):1787-92.
8. Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1999;13(6):405-12.
9. Landmark K., Tellnes G., Fagerthun H.E., Larsen S. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice (in Norwegian). *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991;111(26):3176-9.
10. Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM (in Spanish). *Rev Esp Cardiol* 1995;48(11):746-53.
11. Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl* 2003;1:30-5.
12. Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A* 1992;14(6):1095-110.
13. Os I., Bratland B., Dahlöf B. et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens Suppl* 1991;9(6):S382-3.
14. Weir M.R., Reisin E., Falkner B. et al. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. TROPHY Study Group. *Am J Hypertens* 1998;11(8 Pt 1):914-20.
15. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G., Mountokalakis T.D. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough:peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42(4):491-6.
16. Wu S.C., Liu C.P., Chiang H.T., Lin S.L. Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2004;19(1):13-8.
17. McInnes G.T., O'Kane K.P., Istad H. et al. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2000;14(4):263-69.
18. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004;26(6):855-65.
19. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007;29(2):279-89.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
21. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-44.
22. Задонченко 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.
23. Поздняков Ю.М., Волков В.С., Милягин В.А., Якушин С.С. Монотерапия артериальной гипертензии I-II степени. Опыт применения лизиноприла (результаты многоцентрового исследования). *Болезни сердца и сосудов* 2006;1(4):47-50.
24. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Нефропротективный эффект антигипертензивной терапии: исследование ИРИС. Системные гипертензии. Приложение к журналу *Consilium medicum* 2004;6(2):3-7.
25. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19(2):303-9.
26. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95(6):1464-70.
27. Медведев И.Н., Гамалина О.В. Влияние лизиноприла на тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. *Российский кардиологический журнал* 2008;(3):45-49.
28. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Некоторые особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *PMJ* 2004;12(15):945-8.
29. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Белов А.А., Юсупова А.О. Фармакотерапия больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: возможности ингибитора АПФ лизиноприла. *Лечащий врач* 2008;(1):62-6.
30. Савенков М.П., Иванов С.Н., Окунева И.Н., и др. Применение лизиноприла у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *PMJ* 2009;17(2):102-5.
31. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. *Лечебное дело* 2007;(2):2-7.
32. Ощепкова Е.В. Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. *Атмосфера. Кардиология* 2007;(3):8-11.
33. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3(5):18-22.
34. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Атмосфера. Кардиология* 2006;(3):10-8.
35. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в сочетании с патологией печени. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология* 2009;(3):28-33.
36. Шустваль Н.Ф. Клиническая эффективность и безопасность применения диротона при гипертонической болезни у реконвалесцентов после перенесенного острого вирусного гепатита в сравнении с другими гипотензивными препаратами. *Украинский медицинский журнал* 2003;33(1):38-42.
37. Горохова С.Г. Клинико-экономические аспекты лечения артериальной гипертензии: по данным исследования ALLHAT. *Качественная клиническая практика* 2003;(2):65-70.

Поступила 29.01.2010
Принята в печать 08.02.2010



ДИРОТОН®

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

В! Не метаболизируется в печени

В! Не проникает в жировую ткань

В! Продолжительность
действия 24-30 часов

В! Фармакоэкономические
преимущества
при использовании



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

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

Рег. удостоверение П №011426/01 МЗ и СР РФ от 12.07.2004



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (Венгрия) г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

БИОЛ®

бисопролол

Краски здорового сердца



- Обладает хорошей переносимостью и высокой кардиоселективностью^{1,2}
- Снижает частоту приступов стенокардии у 89-96% пациентов^{3,4}
- Принимается один раз в сутки⁵
- Эффективнее атенолола и метопролола для лечения артериальной гипертензии^{6,7}



Рег. номер: ЛСР-001734/09

Литература: 1. Hoffer D et al. Zur Monotherapie der Hypertonie mit einem lang wirksamen Betablocker. Therapiewoche 1988; 38: 391. 2. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1 and beta2 – adrenergic receptors. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13: 123. 3. Terol I et al. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 208. 4. Wagner G. Summary of short- and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease (CHD). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl.11): S160-S166. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Биол ЛСР-001734/09-100309. 6. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK et al. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (suppl. 11): S122-30. 7. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). Eur Heart J 1987;8:103-113.

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09

БИСОПРОЛОЛ — ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ БЕТА-АДРЕНО-БЛОКАТОР С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ю.В. Лукина*, С.Ю. Марцевич

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

Бисопролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины

Ю.В. Лукина*, С.Ю. Марцевич

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

Рассматриваются данные доказательной медицины по селективному бета-адреноблокатору бисопрололу, обосновывающие применение этого препарата у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма. В дополнительных разделах обсуждаются вопросы использования дженериков бисопролола, а также применение данного бета-адреноблокатора у курящих пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, бисопролол, сердечно-сосудистые заболевания.

РФК 2010;6(1):103-107

The bisoprolol — a high selective beta-blocker according to evidence based medicine

Yu.V.Lukina*, S.Yu.Martsevich

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

Data of the evidence based medicine about bisoprolol treatment of patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, rhythm disorders) are presented. Implementation of bisoprolol generics as well as bisoprolol usage in smoking cardiovascular patients is also discussed.

Key words: beta-blockers, bisoprolol, cardiovascular diseases.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):103-107

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

Введение

Эра бета-адреноблокаторов берет свое начало в 60-х годах прошлого столетия. В настоящее время бета-адреноблокаторы находят применение в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Способность этих препаратов улучшать прогноз здоровья и жизни у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском сыграла немаловажную роль в том, что открытие бета-адреноблокаторов было отмечено Нобелевской премией в области медицины.

Бисопролол — селективный бета-адреноблокатор

Бета-адреноблокаторы (ББ) подразделяются на две большие группы: неселективные — оказывающие блокирующее действие на оба типа бета-адренорецепторов, и селективные — вызывающие преимущественную блокаду бета-1-адренорецепторов. Популярными в прошлом ББ с внутренней симпатомиметической активностью, за счет которой снижается отрицательный хронотропный эффект препаратов, в на-

стоящее время не находят широкого применения. Это связано с тем, что в крупных международных исследованиях было доказано: улучшение прогноза при применении ББ связано с их ритм-урежающим эффектом.

Бисопролол — один из самых высокоселективных ББ. Селективность бисопролола фумарата к бета-1-адренорецепторам более чем втрое превосходит таковую у метопролола сукцината. Достоинствами бисопролола также являются высокая эффективность, длительный период полувыведения, что делает достаточным однократный прием препарата в день и тем самым обеспечивает удобство приема лекарства, высокую приверженность лечению у пациентов при длительном назначении препарата. Высокая селективность бисопролола определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже пациентами с относительными противопоказаниями к их назначению. За счет избирательной блокады бета-1-адренорецепторов бисопрололом в терапевтических дозах (при увеличении доз селективность ББ утрачивается) препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмены [1].

Двойной путь выведения бисопролола позволяет назначать его и пациентам с нарушениями почечной или печеночной функций. Кроме того, бисопролол меньше взаимодействует с другими сердечно-сосудистыми препаратами, что делает возможным их совместное на-

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна, к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины ММА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины ММА

значение. Прием пищи также не влияет на фармакологическую активность препарата, поэтому принимать бисопролол можно до, во время и после еды, что обеспечивает дополнительное удобство для пациентов при лечении бисопрололом.

Перечисленные свойства позволяют использовать бисопролол при лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний, а эффективность и безопасность этого ББ была подтверждена целым рядом крупных сравнительных рандомизированных исследований, составляющих базу доказательной медицины.

Бисопролол при артериальной гипертонии

Согласно Рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертонией (АГ), к препаратам первой линии относятся ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину 2, антагонисты кальция, диуретики и ББ. Некогда оспаривавшие первое место среди наиболее эффективных антигипертензивных препаратов с диуретиками, в настоящее время ББ постепенно уходят на второй план. Позиции ББ как препаратов первого выбора при лечении АГ пошатнулись после публикации результатов ряда мета-анализов. В последних были продемонстрированы меньшая эффективность ББ в профилактике мозговых инсультов, их неблагоприятное влияние на процессы метаболизма, увеличение новых случаев сахарного диабета при лечении ББ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [2,3].

Результатами данных публикаций стало исключение ББ из средств первой линии в лечении неосложненной АГ Национальным институтом здоровья и клинического качества Великобритании (NICE) совместно с Британским обществом по изучению АГ [4].

Несмотря на бурные дискуссии, ББ сохранили свои позиции одного из основных антигипертензивных препаратов, особенно при ряде клинических ситуаций и сопутствующих заболеваний (перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, глаукома, беременность) [5], хотя предпочтение в настоящее время отдается селективным ББ.

Антигипертензивное действие бисопролола связано со снижением сердечного выброса, уменьшением ЧСС, снижением секреции и концентрации ренина в плазме, а также с воздействием на сосудодвигательные центры [1].

В ряде рандомизированных исследований с использованием различных методик заслепления показано, что бисопролол в дозе 5-10 мг однократно в сутки способствует достижению уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. у 60-88% больных АГ 1-й и 2-й степени. Результаты суточного мониторинга АД подтвер-

ждают высокую антигипертензивную эффективность, пропорциональную дозе бисопролола и сохраняющуюся в течение 24 часов. Кроме того, бисопролол в течение суток снижает АД и ЧСС во время физической нагрузки [6,7].

В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET 87 пациентов, страдающих АГ, были рандомизированы в 2 группы – принимавшие бисопролол 10 мг в сутки (n=44) или метопролол в дозе 100 мг в сутки (n=43). Через 24 часа после последнего приема ББ в группе бисопролола систолическое АД при нагрузке 100 Вт на велоэргометре оставалось сниженным до 86% от максимального 3-часового эффекта бисопролола, а в группе метопролола – лишь до 63% (p=0,02) [8].

Подтвердилось и благоприятное влияние терапии бисопрололом на состояние органов-мишеней при АГ. Бисопролол оказался столь же эффективным в способности уменьшать гипертрофию левого желудочка у пациентов с АГ, как и ингибитор АПФ эналаприл [9].

Бисопролол при хронической сердечной недостаточности

В настоящее время необходимость использования ББ у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) подтверждена результатами огромного числа рандомизированных клинических исследований. Более 20 лет наблюдений и около 20 тысяч пациентов в более чем 30 многоцентровых рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов группы ББ в снижении смертности у больных ХСН любой этиологии. Однако необходимо помнить, что всего четыре представителя класса ББ подтвердили свою эффективность в этих исследованиях: бисопролола фумарат, метопролола сукцинат, карведилол и небиволлол.

С патогенетической точки зрения, благоприятное влияние ББ при терапии пациентов с ХСН можно объяснить нейромодулирующим действием и снижением активности симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий.

Именно с бисопрололом было проведено исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), в котором впервые оценили влияние терапии ББ на прогноз жизни у больных ХСН. Исследование CIBIS было рандомизированным, плацебо-контролируемым. В исследование был включен 641 пациент с ХСН III-IV ФК (по классификации NYHA) различной этиологии. Дозу бисопролола титровали с 1,25 мг до 5 мг, наблюдение проводилось в течение 2 лет. По результатам иссле-

дования общая смертность была несколько ниже в группе бисопролола, однако статистически значимого различия между группами выявлено не было. Однако при анализе групп больных ХСН ишемического генеза и в группе пациентов с застойной кардиомиопатией эффективность терапии бисопрололом была доказана: в подгруппах приема бисопролола общая смертность была более чем в 2 раза ниже по сравнению с подгруппой плацебо [10].

Исследование CIBIS II окончательно подтвердило высокую эффективность бисопролола у больных ХСН. Исследование было досрочно приостановлено — так велико было преимущество бисопролола. Использование бисопролола у 2600 больных ХСН III-IV функциональных классов (с фракцией выброса левого желудочка менее 35%) в течение 1,3 лет продемонстрировало снижение риска общей смертности на 34% (11,8% против 17,3% в группе, получавшей плацебо) [11].

Полученные в исследовании CIBIS II результаты привели к тому, что ББ потеснили на «олимпе» препаратов, необходимых для лечения ХСН, ингибиторы АПФ, разделив с ними эту вершину. Данные последующего исследования CIBIS III показали, что стартовая монотерапия бисопрололом с последующим переводом на комбинированную терапию с эналаприлом в сравнении с традиционным обратным назначением препаратов (старт — с монотерапии эналаприлом с последующим присоединением бисопролола) обладает такой же эффективностью и безопасностью. В исследовании CIBIS III приняли участие 1010 пациентов старше 65 лет с ХСН II-III ФК (по классификации NYHA) [12]. Одна группа пациентов в течение первых 6 месяцев принимала бисопролол, другая — эналаприл, затем все пациенты переводились на комбинированную терапию, которая проводилась в течение 18 месяцев. В комбинированную первичную точку исследования были включены смерть и госпитализация по любой причине. Статистически значимых различий по влиянию на первичную конечную точку между группами, получавшими в качестве стартовой монотерапии бисопролол или эналаприл, не было. Однако было выявлено несколько отчетливых тенденций. Так, в группе получавших первые 6 месяцев бисопролол снижение риска смерти к концу года лечения составило 31% ($p=0,06$), а в группе эналаприла наблюдалось более выраженное снижение риска госпитализаций и лечения декомпенсаций ХСН по сравнению с группой ББ. Это еще раз подчеркивает особенность действия ББ — они улучшают прогноз, но уступают ингибиторам АПФ по влиянию на клиническое течение ХСН. Таким образом, была подтверждена гипотеза о свободном выборе начальной терапии у больных ХСН (с ингибитора АПФ или ББ) [12].

Бисопролол при ишемической болезни сердца

Необходимость применения бета-адреноблокаторов при ишемической болезни сердца (ИБС) подтверждается результатами многих клинических исследований. Наряду с нитратами и антагонистами кальция ББ являются основными антиангинальными средствами. Антиангинальная эффективность ББ обусловлена их отрицательным инотропным и хронотропным действием, приводящим к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы — к повышению продолжительности перфузии сердечной мышцы.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована в исследовании MIRSA, результаты которого показали, что бисопролол уменьшает суммарную ишемическую нагрузку и улучшает прогноз у пациентов с ИБС [13].

В исследовании TIBBS [14] оценивалось влияние бисопролола в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 больных стабильной стенокардией с верифицированной по данным тредмил-теста и Холтеровского мониторирования ЭКГ ишемией миокарда. Через 4 недели лечения в группе, принимавшей бисопролол (20 мг/сутки), число эпизодов ишемии миокарда снизилось (с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$); общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась (с $99,3 \pm 10,1$ до $31,2 \pm 5,5$ минут), достоверно снизилось и число ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение вариабельности сердечного ритма на фоне лечения бисопрололом. При этом было показано отсутствие влияния ретардной формы нифедипина (40 мг/сутки) на этот прогностически значимый показатель.

В исследовании J.D. Ferguson и соавт. [15] выявлена большая эффективность бисопролола при сравнении с нифедипином и равная эффективность и лучшая переносимость — при сравнении с амлодипином у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Было показано, что комбинация антагониста кальция с бисопрололом не имеет существенных преимуществ по сравнению с монотерапией ББ при лечении больных стабильной стенокардией.

Бисопролол при нарушениях сердечного ритма

ББ относятся к отдельному классу антиаритмических препаратов, однако долгое время считалось, что по антиаритмической эффективности ББ проигрывают препаратам I и III классов. Результаты исследования A. PI-

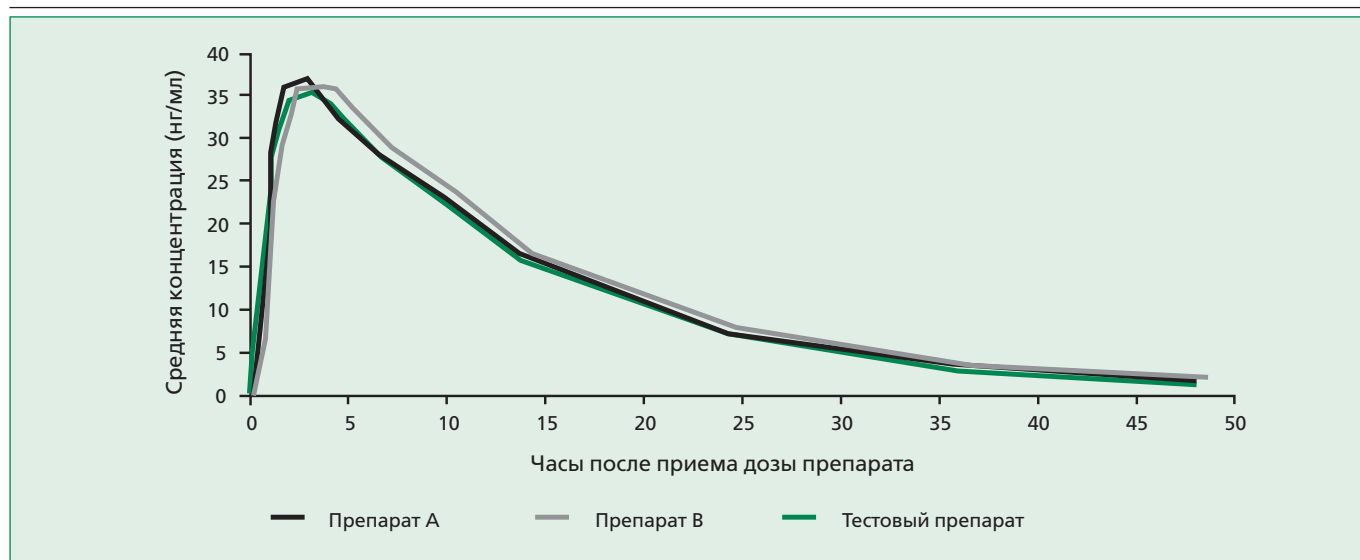


Рисунок. Изменение средней концентрации препаратов бисопролола в плазме крови во времени

еван и соавт. [16] продемонстрировали одинаковую эффективность бисопролола в дозе 5 мг и соталола в дозе 160 мг по способности предотвращать пароксизмы мерцательной аритмии у больных после кардиоверсии. Кроме того, результаты исследования продемонстрировали большую безопасность бисопролола: препарат вызывал меньше побочных эффектов по сравнению с представителем III класса антиаритмических препаратов — соталолом. Высока эффективность ББ и при лечении желудочковых и наджелудочковых экстрасистол как ритм-урежающих средств при постоянной форме мерцательной аритмии [17].

Бисопролол у курящих пациентов с ССЗ

Курение оказывает модифицирующее влияние на эффективность и безопасность лекарственных средств, в том числе и сердечно-сосудистых препаратов, применяемых для лечения кардиологических больных.

В исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicenter Study) сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курящих больных АГ. Бисопролол и атенолол оказались эффективными у этой группы пациентов в 80 и 52 % случаев, соответственно [18].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась антиангинальная эффективность селективного и неселективного бета-адреноблокаторов у курящих и некурящих пациентов с доказанной ИБС (стенокардия напряжения). Было выявлено, что бисопролол превосходил по антиангинальной и антиишемической активности пропранолол и в группе курящих, и в группе некурящих. Также селективный ББ превосходил неселективный пропранолол по безопасности в группе курящих пациентов с ИБС, вызывая у них меньше побочных эффектов. У курящих больных ИБС селективный ББ бисопролол в отличие от пропранолола

не оказывает отрицательного действия на параметры спирограммы, характеризующие бронхиальную проходимость, что подчеркивает высокую безопасность бисопролола у курящих пациентов с ИБС [19].

Дженерики бисопролола

Оригинальным препаратом бисопролола фумарата, зарегистрированного в России, является Конкор (Мерк КГаА), хорошо зарекомендовавший себя в современной кардиологической практике. В последнее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-дженериков. Использование дженериков позволяет значительно снизить затраты на лечение. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов. Для регистрации дженериков в России обязательна оценка соответствия количественного и качественного состава, фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) дженерических и оригинальных препаратов. Исследования по биоэквивалентности препаратов проводятся на здоровых добровольцах. В качестве примера приведем результаты рандомизированного одностороннего слепого трехнаправленного перекрестного исследования по однократному применению препарата у 24 здоровых мужчин-испытуемых с оценкой биоэквивалентности бисопролола фумарата (таблетки 10 мг, покрытые пленочной оболочкой) производства компании Сандоз (Серия № BV530002, тестовая) и двух зарегистрированных форм бисопролола фумарата (таблетки 10 мг) производства компании Е. Мерк: Германия (референтный препарат А) и Швейцария (референтный препарат В), соответственно (Pharmascap 1996). При анализе полученных результатов исследования доверительные интервалы для всех оцениваемых параметров соответствовали утвержденным

границам нормы для определения биоэквивалентности. Это подтверждает биоэквивалентность исследуемого бисопролола компании Сандоз («Биол») двум зарегистрированным референтным препаратам. Биоэквивалентность таблеток по 10 мг можно применить и к таблеткам по 1,25; 2,5; 3,75; 5 и 7,5 мг бисопролола фумарата, так как на концентрационных кривых прослеживается линейная дозовая зависимость ОПК (рис.).

Заключение

Таким образом, доказательная база бисопролола, основанная на результатах многочисленных крупных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждает многонаправленное действие бисопролола. Доказаны его высокая эффективность и безопасность при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, способность не только облегчать симптомы этих заболеваний, но и улучшать прогноз здоровья и жизни у пациентов.

Литература

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2005.
2. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
3. Dahlöf B., Sever P., Wedel H. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
4. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE/BHS, 2006. Sudbury, UK: The Lavenham Press Ltd.; 2006. Available on <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HypertensionGuide.pdf>
5. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14(6):589-95.
6. Weiner L., Frithz G. Antihypertensive effects of bisoprolol during once daily administration in patients with essential hypertension. A dose-ranging study with parallel groups. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29(5):517-21.
7. Weiner L., Frithz G. Dose-effect relationship and longterm effects of bisoprolol in mild to moderate hypertension *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11): S106-12.
8. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:103-13.
9. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dalocchio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5):S145-150
10. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90(4):1765-3.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
12. Willenheimer R., Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. *Br J Cardiol* 2005;12(6):448-54.
13. de Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(6):870-5
14. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20 (1): 38-50.
15. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000;54(6):360-3.
16. Plevan A., Lehmann G., Ndrepepa G. et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001;22(16):1504-10.
17. Singh B.N. CIBIS, MERIT-HF, and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6(2):107-10.
18. Bühler F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S122-7.
19. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Кутишенко Н.П. Антиангинальная эффективность β -адреноблокаторов у курящих и некурящих больных ишемической болезнью сердца. *Врач* 2004;(9):36-42.

Поступила 27.01.2010
Принята в печать 08.02.2010

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОБМОРОКОВ (2009 г.)



Рабочая группа по диагностике и лечению обмороков
Европейского общества кардиологов (ESC)

Подготовлены в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA)¹, Ассоциацией сердечной недостаточности (HFA)² и Обществом сердечного ритма (HRS)³

Одобрены Европейским обществом неотложной медицины (EuSEM)⁴, Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)⁵, Европейским обществом гериатрической медицины (EUGMS)⁶, Американским обществом гериатрии (AGS), Европейским неврологическим обществом (ENS)⁷, Европейской федерацией обществ вегетативной нервной системы (EFAS)⁸, Американским обществом вегетативной нервной системы (AAS)⁹

Авторы (члены рабочей группы): Angel Moya (Председатель) (Испания)*, Richard Sutton (Сопредседатель) (Великобритания)*, Fabrizio Ammirati (Италия), Jean-Jacques Blanc (Франция), Michele Brignole¹ (Италия), Johannes B. Dahm (Германия), Jean-Claude Deharo (Франция), Jacek Gajek (Польша), Knut Gjesdal² (Норвегия), Andrew Krahn³ (Канада), Martial Massin (Бельгия), Mauro Pepi (Италия), Thomas Pezawas (Австрия), Ricardo Ruiz Granell (Испания), Francois Sarasin⁴ (Швейцария), Andrea Ungar⁶ (Италия), J. Gert van Dijk⁷ (Нидерланды), Edmond P. Walma (Нидерланды), Wouter Wieling (Нидерланды)

Внешние эксперты: Haruhiko Abe (Япония), David G. Benditt (США), Wyatt W. Decker (США), Blair P. Grubb (США), Horacio Kaufmann⁹ (США), Carlos Morillo (Канада), Brian Olshansky (США), Steve W. Parry (Великобритания), Robert Sheldon (Канада), Win K. Shen (США)

Члены Комитета Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям (ESC Committee for Practice Guidelines: CPG): Alec Vahanian (Председатель) (Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Vax (Нидерланды), Claudio Cecconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Richard Hobbs (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Theresa McDonagh (Великобритания), Keith McGregor (Франция), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Panos Vardas (Греция), Petr Widimsky (Чехия)

Рецензенты: Angelo Auricchio (Координатор от CPG) (Швейцария), Esmeray Acarturk (Турция), Felicità Andreotti (Италия), Riccardo Asteggiano (Италия), Urs Bauersfeld (Швейцария), Abdelouahab Bellou⁴ (Франция), Athanase Benetos⁶ (Франция), Johan Brandt (Швеция), Mina K. Chung³ (США), Pietro Cortelli⁸ (Италия), Antoine Da Costa (Франция), Fabrice Extramiana (Франция), José Ferro⁷ (Португалия), Bulent Gorenek (Турция), Antti Hedman (Финляндия), Rafael Hirsch (Израиль), Gabriela Kaliska (Словакия), Rose Anne Kenny⁶ (Ирландия), Keld Per Kjeldsen (Дания), Rachel Lampert³ (USA), Henning Mølgard (Denmark), Rain Paju (Эстония), Aras Puodziukynas (Литва), Antonio Raviele (Италия), Pilar Roman⁵ (Испания), Martin Scherer (Германия), Ronald Schondorf⁹ (Канада), Rosa Sicari (Италия), Peter Vanbrabant⁴ (Бельгия), Christian Wolpert¹ (Германия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org/guidelines

* Авторы, ответственные за переписку (Corresponding authors): Angel Moya (Председатель), Hospital Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 2746166, Fax: +34 93 2746002, Email: amoya@comb.cat

Richard Sutton (Сопредседатель), Imperial College, St Mary's Hospital, Praed Street, London W2 1NY, UK. Tel: +44 20 79351011, Fax: +44 20 79356718, Email: r.sutton@imperial.ac.uk

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537, doi:10.1093/eurheartj/ehn298

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. Профessionалам 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 2009. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

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).

Опубликованные доказательства, касающиеся лечения и/или предотвращения конкретного заболевания, подвергаются тщательной проверке со стороны экспертов в данной области. Критическая оценка производится 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 ор-

ганизаций.

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 процессе распространения информации. ЕОК организует встречи, на которые приглашает представителей национальных обществ, являющихся членами ЕОК, и лидирующих кардиологов Европы. Такие встречи могут проходить и на национальном уровне, как только рекомендации утверждены организацией — членом ЕОК и переведены на национальный язык. Необходимость подобных программ была подтверждена тем, что тщательное следование клиническим рекомендациям может оказать положительное воздействие на результат терапии.

Таким образом, разработка Рекомендаций ЕОК имеет целью не только консолидировать результаты новейших исследований, но также создать образовательные инструменты и программы по распространению рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, разработкой рекомендаций и их применением на практике будет полной только тогда, когда будет проводиться анализ соответствия повседневной клинической практики изданным рекомендациям. Подобный анализ позволяет также оценить, насколько следование рекомендациям влияет на исход лечения. Рекомендации призваны помочь врачам в их повседневной практике; однако окончательное ре-

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс I	Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения, или они основываются на общем мнении экспертов
Класс II	Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения
Класс IIa	Больше данных в пользу эффективности
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III	Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 2. Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований
C	Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований

шение относительно лечения каждого конкретного больного должно приниматься врачом в соответствии с результатами, полученными в ходе наблюдения за пациентом.

Введение

Первые рекомендации ESC по лечению обмороков были опубликованы в 2001 г. и пересмотрены в 2004 г. [1]. В марте 2008 г. было принято решение о необходимости разработки новых рекомендаций.

Можно выделить два главных отличия настоящего документа от предыдущих версий. Во-первых, определены две цели обследования пациентов с обмороками: (1) установить точную причину этого состояния, позволяющую выбрать эффективное лечение; (2) оценить риск для пациента, который часто в большей степени зависит от характера основного заболевания, а не от механизма развития обморока. Во-вторых, настоящие рекомендации предназначены не только для кардиологов, но и для всех врачей, интересующихся соответствующей проблемой. В связи с этим к разработке рекомендаций привлекались различные специалисты, в том числе представители международных обществ неврологии, вегетативных заболеваний, внутренних болезней, неотложной медицины, гериатрии и общей медицины. В целом, в подготовке рекомендаций приняло участие 76 специалистов.

Ниже перечислены наиболее важные изменения:

- Пересмотренная классификация обмороков в рамках преходящей потери сознания.
- Новые эпидемиологические данные.
- Новый подход к диагностике (особое внимание уделяется стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и сердечно-сосудистых исходов, включая рекомендации по лечению пациентов с обмороками неясной этиологии, которые относятся к группе высокого риска).
- Подчеркивается растущая роль длительного мониторингирования в противоположность стандартной стратегии диагностики, основывающейся на лабораторных тестах.
- Новые подходы к лечению.

Литература, посвященная обморокам, в основном представляет собой описания серий случаев, когортные исследования или ретроспективный анализ опубликованных данных. В связи с этим эксперты провели обзор исследований, в которых изучались методы диагностики, однако не использовали заранее выбранные критерии отбора рассмотренных статей. Члены рабочей группы отмечают, что некоторые рекомендации по диагностике не проверялись в контролируемых исследованиях и основываются на коротких

наблюдательных исследованиях, клиническом опыте, мнении экспертов и иногда здравом смысле. В таких случаях уровень доказательств составляет С.

Часть 1. Определения, классификация и патофизиология, эпидемиология, прогноз, качество жизни и экономические аспекты

1.1. Определение

Обморок — это преходящая потеря сознания, связанная с временной общей гипоперфузией головного мозга. Обморок характеризуется быстрым развитием, короткой продолжительностью и спонтанным восстановлением сознания. В отличие от других определений обморока, в данное определение включена причина потери сознания — преходящая гипоперфузия головного мозга. Без этого дополнения определение обморока становится слишком общим и может включать в себя такие состояния, как эпилептический припадок или сотрясение головного мозга. Преходящая потеря сознания включает в себя все состояния, которые характеризуются спонтанным восстановлением сознания независимо от механизма его нарушения (рис. 1). Наличие определений преходящей потери сознания и обморока позволяет избежать концептуальной и диагностической путаницы. В предыдущих публикациях определения обморока часто отсутствовали или были переменными [2]. Иногда обмороком называли любые случаи преходящей потери сознания, включая эпилептические припадки и даже инсульт. С подобными подходами по-прежнему можно столкнуться в литературе [3,4].

При некоторых типах обморока может наблюдаться продромальный период, сопровождающийся различными симптомами (головокружение, тошнота, потливость, слабость и нарушение зрения), которые указывают на приближающуюся потерю сознания. Однако часто обморок развивается без каких-либо предвестников. Точно определить длительность спонтанных обмороков удается редко. Типичный обморок имеет короткую продолжительность. Полная потеря сознания при рефлекторном обмороке продолжается не более 20 с. Однако иногда обморок продолжается несколько минут [5]. В таких случаях бывает трудно дифференцировать обморок и другие причины потери сознания. Восстановление сознания после обморока обычно сопровождается практически немедленным восстановлением нормального поведения и ориентации. Ретроградная амнезия, по-видимому, встречается чаще, чем считалось ранее, особенно у пожилых людей. Иногда после обморока наблюдается усталость [5].

Термином «пресинкопальные» обозначают симптомы, наблюдающиеся перед потерей сознания, поэтому

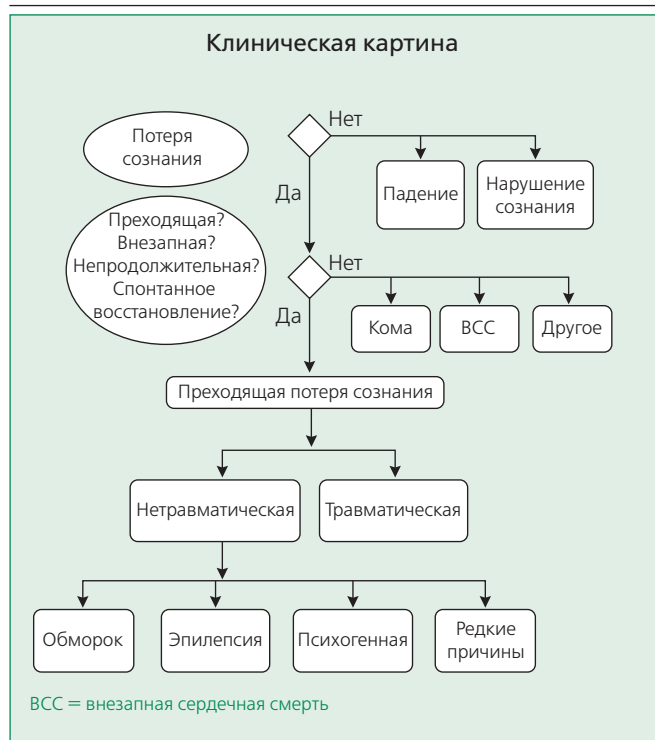


Рисунок 1. Обморок в контексте преходящей потери сознания

синонимом можно считать «предвестники» или «продромальные симптомы». Термином «пресинкопе» часто называют состояние, которое напоминает продромальный период обморока, но характеризуется отсутствием потери сознания; высказываются сомнения по поводу общности механизмов развития обмороков и предобморочных состояний.

1.2. Классификация и патофизиология

1.2.1. Обморок в рамках преходящей потери сознания

Алгоритм диагностики преходящей потери сознания приведен на рис. 1. Основой диагностики этого состояния являются потеря сознания и 4 характеристики: преходящая, быстрое начало, короткая длительность и спонтанное восстановление. Выделяют травматические и нетравматические формы преходящей потери сознания. Сотрясение мозга обычно вызывает потерю сознания. В таких случаях диагноз не вызывает сомнения, учитывая наличие очевидной травмы.

Нетравматическая преходящая потеря сознания включает в себя обморок, эпилептический припадок, психогенный псевдообморок и другие редкие состояния. Психогенный псевдообморок обсуждается ниже. К другим причинам относят состояния, которые встречаются редко (например, катаплексия), и состояния, проявления которых напоминают другие формы преходящей потери сознания только в редких ситуациях (например, чрезмерная дневная сонливость).

Некоторые состояния могут напоминать обмороки

Таблица 3. Состояния, которые ошибочно расценивают как обморок

Состояния с частичной или полной потерей сознания, но без общей гипоперфузии головного мозга

- Эпилепсия
- Метаболические нарушения, включая гипогликемию, гипоксию, гипервентиляцию с гипокапнией
- Интоксикация
- Вертебробазилярная ТИА

Состояния без нарушения сознания

- Катаплексия
- Дроп-атаки
- Падения
- Психогенный псевдообморок
- ТИА каротидного генеза

(табл. 3). В отдельных случаях отмечается потеря сознания, однако она не связана с общей церебральной гипоперфузией. Примерами могут служить эпилепсия, различные метаболические нарушения (включая гипоксию и гипогликемию), интоксикация и вертебробазилярная транзиторная ишемическая атака (ТИА). В других случаях наблюдается очевидная потеря сознания, например, при катаплексии, падениях, психогенном псевдообмороке и ТИА каротидного происхождения. В подобных ситуациях дифференцировать обморок не сложно, хотя иногда диагностика может оказаться затруднительной в связи с отсутствием анамнестических данных и другими факторами. Дифференциальная диагностика имеет большое значение, так как внезапная потеря сознания может быть следствием причин, не связанных с нарушением церебрального кровотока, таких как судороги и/или конверсионная реакция.

1.2.2. Классификация и патофизиология обмороков

В табл. 4 приведена патогенетическая классификация основных причин обмороков. Они представляют собой большую группу заболеваний, имеющих сходные проявления, но отличающихся по степени риска. Основное значение имеет снижение системного артериального давления (АД), которое сопровождается ухудшением церебрального кровотока. Для полной потери сознания достаточно внезапного прекращения церебрального кровотока всего на 6-8 с. Результаты тилт-пробы свидетельствуют о том, что обморок развивается при падении систолического АД до 60 мм рт.ст. и ниже [6]. Системное АД определяется величиной сердечного выброса (СВ) и общего периферического сосудистого сопротивления (ПСС). Снижение обоих показателей может привести к развитию обморока, однако у многих пациентов наблюдается комбинация двух факторов, хотя их относительный вклад может отличаться.

На рис. 2 изображены патофизиологические механизмы развития обморока (низкие АД/церебраль-

Таблица 4. Классификация обмороков

Рефлекторный (нейрогенный) обморок
Вазовагальный - Вызванный эмоциональным стрессом (страхом, болью, инструментальным вмешательством, контактом с кровью) - Вызванный ортостатическим стрессом
Ситуационный - Кашель, чихание - Раздражение желудочно-кишечного тракта (глотание, дефекация, боль в животе) - Мочеиспускание - Нагрузка - Прием пищи - Другие причины (смех, игра на духовых инструментах, подъем тяжести)
Синдром каротидного синуса (СКС)
Атипичные формы (без явных триггеров и/или атипичные проявления)
Обморок, связанный с ортостатической гипотонией
Первичная вегетативная недостаточность Чистая вегетативная недостаточность, множественная атрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной недостаточностью, деменция Леви
Вторичная вегетативная недостаточность Диабет, амилоидоз, уремия, повреждение спинного мозга
Лекарственная ортостатическая гипотония Алкоголь, вазодилаторы, диуретики, фенотиазины, антидепрессанты
Потеря жидкости Кровотечение, диарея, рвота и др.
Кардиогенный обморок
Аритмогенный - Брадикардия - Дисфункция синусового узла (включая синдром брадикардии/тахикардии) - Атрио-вентрикулярная блокада - Нарушение функции имплантированного водителя ритма - Тахикардия - Наджелудочковая (НЖТ) - Желудочковая (идиопатическая, вторичная при заболевании сердца или нарушении функции ионных каналов) (ЖТ) - Лекарственные брадикардия и тахикардии
Органические заболевания - Сердце: пороки сердца, острый инфаркт/ишемия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, образования в сердце (миксома предсердия, опухоли и др.), поражение/тампонада перикарда, врожденные пороки коронарных артерий, дисфункция искусственного клапана - Другие: тромбоэмболия легочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, легочная гипертензия

ная перфузия, ассоциирующиеся с неадекватным периферическим сосудистым сопротивлением или низким СВ. Низкое или неадекватное ПСС может привести к ухудшению рефлекторной активности, вызывающей вазодилатацию и брадикардию, которые проявляются вазодепрессорным, смешанным или кардиоингибирующим рефлекторными обмороками. Дру-

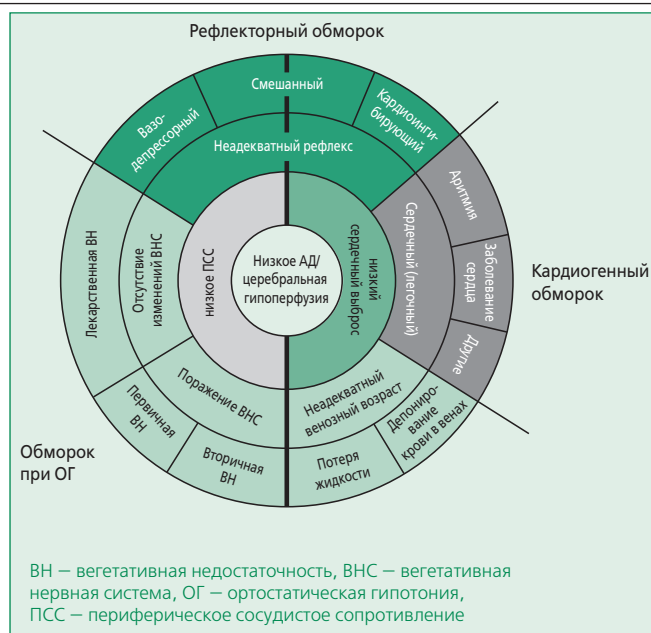


Рисунок 2. Патофизиологическая классификация обмороков

гими причинами низкого или неадекватного ПСС могут быть функциональные и структурные изменения вегетативной нервной системы (ВНС) (в виде лекарственно индуцированной, первичной и вторичной вегетативной недостаточности (ВН)). При ВН симпатические вазомоторные волокна не способны повысить общее ПСС при переходе в вертикальное положение. Гравитационный стресс в сочетании с вазомоторной недостаточностью приводит к депонированию крови в венах ниже диафрагмы. В результате снижаются венозный возврат и, соответственно, СВ.

Выделяют 3 причины преходящего снижения СВ. Первая — рефлекторная брадикардия, которая сопровождается кардиоингибирующим рефлекторным обмороком. Вторая — сердечно-сосудистые заболевания, в том числе аритмии и органические заболевания, включая тромбоэмболию легочной артерии и легочную гипертензию. Третья — неадекватный венозный возврат, связанный с уменьшением объема циркулирующей крови и депонированием крови в венах. Три механизма рефлекторно вторичны по отношению к ортостатической гипотензии (ОГ) и сердечно-сосудистым заболеваниям, приведенным во внешних кругах (рис. 2); рефлекторный обморок и ОГ составляют (в тексте на языке оригинала — span) две основные патофизиологические группы (в тексте на языке оригинала — categories).

1.2.2.1. Рефлекторные обмороки (нейрогенные)

Рефлекторные обмороки — это неоднородная группа состояний, при которых временно нарушаются сердечно-сосудистые рефлексы, в норме контролирующие ответ системы циркуляции на различные триггеры. В ре-

Таблица 5. Варианты ортостатической гипотонии, которая может вызвать обморок

Классификация	Диагностический тест	Длительность пребывания в положении стоя	Патофизиология	Основные симптомы	Ассоциированные состояния
Начальная ОГ	САД в положении лежа и стоя	0-30 с	Несоответствие между СВ и ПСС	Головокружение, нарушение зрения через несколько секунд после перехода в положение стоя (обморок редко)	Молодые астеничные люди, пожилые люди, лекарственная ОГ (альфа-блокаторы), синдром каротидного синуса
Классическая ОГ (классическая вегетативная недостаточность)	Ортостатическая или тилт-проба	30 с-3 мин	Недостаточное повышение ПСС при вегетативной недостаточности приводит к депонированию крови или уменьшению объема циркулирующей крови	Головокружение, предобморочное состояние, слабость, сердцебиение, нарушение зрения и слуха (обморок редко)	Пожилых возраст, лекарственная ОГ (любые вазоактивные препараты и диуретики)
Замедленная (прогрессирующая) ОГ	Ортостатическая проба или тилт-проба	3-30 мин	Прогрессирующее снижение венозного возврата: низкий СВ, уменьшение вазоконстрикции (нарушение адаптивного рефлекса), отсутствие рефлекторной брадикардии	Длительный продромальный период (головокружение, утомляемость, слабость, сердцебиение, нарушение зрения и слуха, гипергидроз, боль в спине, боль в шее или в области сердца), после которого быстро развивается обморок	Пожилых возраст, вегетативная недостаточность, лекарственная ОГ (любые вазоактивные препараты и диуретики), коморбидность
Замедленная (прогрессирующая) ОГ + рефлекторный обморок	Тилт-проба	3-45 мин	Прогрессирующее снижение венозного возврата (см. выше) с последующим развитием вазовагальной реакции (активный рефлекс, включая рефлекторную брадикардию и вазодилатацию)	Длительный продромальный период (головокружение, утомляемость, слабость, сердцебиение, нарушение зрения и слуха, гипергидроз, боль в спине, боль в шее или в области сердца), после которого быстро развивается обморок	Пожилых возраст, вегетативная недостаточность, лекарственные препараты (любые вазоактивные средства и диуретики), коморбидность
Рефлекторный обморок (вазовагальный), вызванный пребыванием в положении стоя	Тилт-проба	3-45 мин	После первоначальной адаптации происходит быстрое снижение венозного возврата и развивается вазовагальная реакция (активный рефлекс, включая рефлекторную брадикардию и вазодилатацию)	Четкий продромальный период (классическая) и триггеры, после чего всегда развивается обморок	Молодые здоровые люди, в основном женщины
Синдром постуральной ортостатической гипотонии	Тилт-проба	Вариабельный срок	Не установлены: неадекватный венозный возврат или депонирование крови	Значительное увеличение ЧСС и нестабильность АД. Обморок не развивается	Молодые женщины

зультате развиваются вазодилатация или брадикардия, которые приводят к падению системного АД и ухудшению перфузии головного мозга. [7].

Рефлекторные обмороки обычно классифицируют на основании преобладающего поражения эфферентных волокон — симпатических или парасимпатических. Термин «вазопрессорный обморок» обычно используют, если основной причиной обморока является гипотония, связанная с утратой сосудосуживающего тонуса в вертикальном положении. «Кардиоингибирующими» называют обмороки, развивающиеся на фоне брадикардии или асистолии. Кроме того, выделяют «смешанные» обмороки, в основе которых лежат оба механизма.

Рефлекторные обмороки можно также классифицировать с учетом триггера, т.е. афферентных путей (табл. 4). Такой подход является упрощенным, так как в конкретных ситуациях могут сочетаться различные механизмы, например, при обмороках, связанных с нарушением мочеиспускания или дефекацией. Триггеры обмороков варьируются в широких пределах. В боль-

шинстве случаев эфферентный сигнал существенно не зависит от природы триггера (например, обморок, связанный с мочеиспусканием, и вазовагальный обморок могут быть кардиоингибирующего или вазодепрессорного типа). Знание различных триггеров имеет клиническое значение, так как их распознавание может быть подходом к диагностике обмороков:

- Триггерами вазовагальных обмороков (также известных как «обычные») являются эмоциональный или ортостатический стресс. Развитию обморока обычно предшествуют продромальные симптомы, указывающие на активацию ВНС, потливость, бледность, тошнота).

- Ситуационный обморок — это рефлекторный обморок, возникающий в определенных ситуациях. После нагрузки обмороки могут развиваться у молодых спортсменов (рефлекторный тип), а также у людей среднего и пожилого возраста (раннее проявление ВН до появления типичной ортостатической гипотонии).

- Особого обсуждения заслуживает обморок, опосредованный каротидным синусом. В редких случаях

триггерами его являются механические манипуляции на каротидных синусах. В большинстве случаев механический триггер отсутствует, а диагноз устанавливают на основании массажа каротидного синуса [8].

- Термин «атипичный обморок» используют в тех случаях, когда триггеры рефлекторного обморока неопределенны или вообще отсутствуют. Диагноз устанавливают путем сбора анамнеза и исключения других причин обморока (отсутствие органического заболевания сердца) или положительной тилт-пробы.

Классические вазовагальные обмороки обычно наблюдаются у молодых людей в виде изолированных эпизодов и отличаются от других типов обмороков. В пожилом возрасте они нередко сочетаются с сердечно-сосудистыми или неврологическими заболеваниями, которые могут сопровождаться ортостатической или постпрандиальной гипотонией. В последних случаях патологический процесс приводит к развитию рефлекторного обморока, который в основном связан с нарушением компенсаторных рефлексов при недостаточности вегетативной системы [9]. Сравнительная характеристика других состояний, вызывающих обмороки в положении стоя, приведена в табл. 5.

1.2.2.2. Ортостатическая гипотония и синдром непереносимости ортостаза

В отличие от рефлекторных обмороков, при ВН наблюдается хроническое нарушение симпатической эфферентной активности, которое сопровождается ухудшением вазоконстрикторного ответа. В положении стоя АД снижается и развиваются обморок или предобморочное состояние. Ортостатическая гипотония — это патологическое снижение систолического АД в положении стоя. С патофизиологической точки зрения перекрест между рефлекторным обмороком и недостаточностью вегетативной системы отсутствует, однако клинические проявления двух состояний часто сходные, что иногда затрудняет дифференциальный диагноз. «Непереносимостью ортостаза» называют симптомы, которые возникают в вертикальном положении в результате нарушения циркуляции. Они включают в себя обмороки, а также (1) головокружение и предобморочное состояние, (2) слабость, усталость, нарушение ориентации, (3) сердцебиения, потливость, (4) нарушения зрения (в том числе туман перед глазами, усиление яркости, туннельное зрение), (5) нарушение слуха (в том числе снижение слуха, потрескивание и шум в ушах), (6) боль в шее (в области затылка, шеи и плеча), нижней части спины или сердца [10, 11]. Различные клинические синдромы непереносимости ортостаза перечислены в табл. 5. К ним относятся также формы рефлекторного обморока, при которых триггером служит ортостатический стресс.

- Классическая ортостатическая гипотония харак-

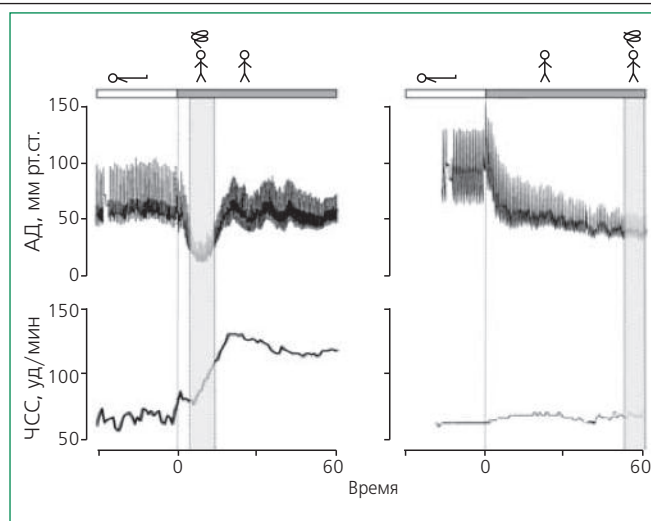


Рисунок 3. Начальная (слева) и классическая ортостатическая гипотония (справа)

Слева: 17-летний юноша с жалобами на головокружение при вставании на фоне снижения АД. Гипотония достигает максимума через 7-10 с, после чего АД повышается

Справа: 47-летний мужчина с чистой ВН. АД начинает снижаться сразу после вставания до очень низких значений (через 1 мин) без существенного увеличения ЧСС [12, 13]

теризуется снижением систолического АД ≥ 20 и диастолического АД ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 минут после перехода в положение стоя [12] (рис. 3). Она развивается у больных с чистой вегетативной недостаточностью, гиповолемией и другими формами недостаточности вегетативной системы.

- Ранняя ортостатическая гипотония характеризуется снижением АД более чем на 40 мм рт.ст. сразу после перехода в вертикальное положение [13]. Затем АД спонтанно и быстро нормализуется, поэтому гипотония и симптомы сохраняются короткое время (менее 30 с, рис. 3).

- Замедленная (прогрессирующая) ортостатическая гипотония нередко наблюдается у пожилых людей [14-16]. Ее связывают с возрастным нарушением компенсаторных рефлексов и уплотнением миокарда у пожилых пациентов, чувствительных к снижению преднагрузки [16]. Замедленная ортостатическая гипотония характеризуется медленным прогрессирующим снижением систолического АД после перехода в вертикальное положение. Отсутствие рефлекторной брадикардии (вагальной) позволяет дифференцировать ее от рефлекторного обморока. Однако после замедленной ортостатической гипотонии может развиваться рефлекторная брадикардия, если АД снижается менее резко, чем у молодых людей (рис. 4).

- Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). У некоторых пациентов, в основном молодых женщин, наблюдаются ортостатические симптомы (но без обморока), которые сочетаются с резким

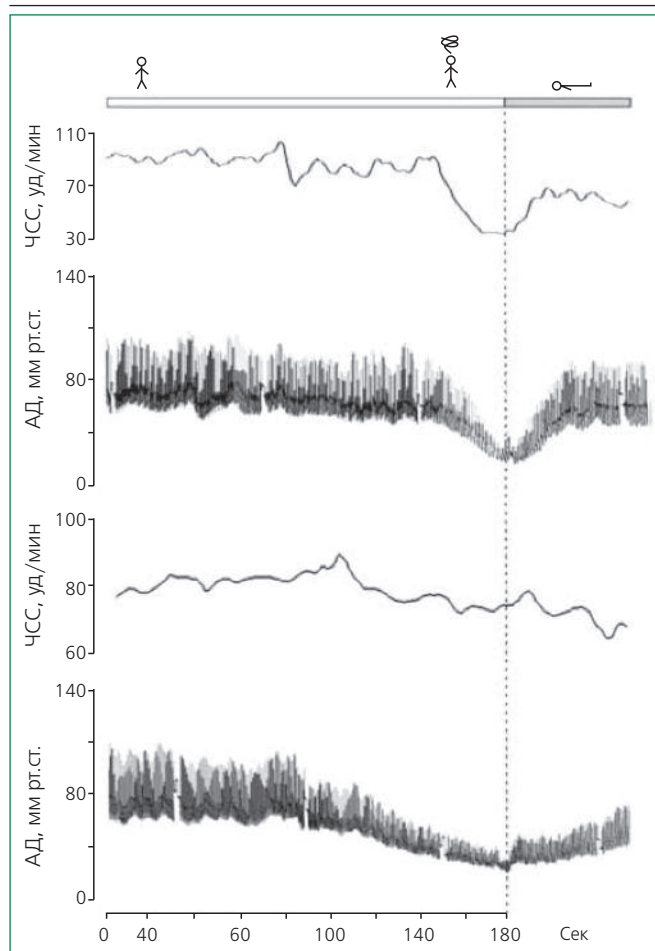


Рисунок 4. Рефлекторный обморок (смешанный), вызванный тилт-пробой, у 31-летнего (вверху) и 69-летнего (внизу) пациентов

Отмечается более быстрое снижение АД у молодого пациента [16]

увеличением ЧСС (более чем на 30 в минуту или более 120 в минуту) и нестабильностью АД [17]. СПОТ часто ассоциируется с синдромом хронической усталости. Механизмы его развития не установлены.

1.2.2.3. Кардиогенные обмороки (сердечно-сосудистые) Аритмии

Аритмии — это самые частые причины кардиогенных обмороков. Они вызывают нарушения гемодинамики, которые могут сопровождаться критическим снижением СВ и церебрального кровотока. Тем не менее, в развитие обморока могут вносить вклад различные факторы, включая ЧСС, тип аритмии (наджелудочковая или желудочковая), функцию левого желудочка, положение тела и адекватность сосудистой компенсации. Последняя включает в себя барорецепторные нервные рефлексы, а также ответ на ортостатическую гипотонию, вызванную аритмией [18,19]. Независимо от роли подобных факторов, если аритмия является первичной причиной обморока, необходимо ее лечение.

При синдроме слабости синусового узла наблюдается его повреждение, которое сопровождается нарушением автоматизма или синоатриального проведения. В этой ситуации обморок развивается в результате эпизодов асистолии, которые связаны с остановкой синусового узла или синоатриальной блокадой. Подобные паузы чаще всего наблюдаются при внезапном прекращении предсердной тахикардии (синдром бради-тахикардии) [19].

Как правило, обмороки развиваются при тяжелых формах приобретенной атриовентрикулярной блокады (Мобитц II, полная блокада). В этих случаях сокращения сердца возникают за счет работы нижележащих (часто ненадежных) водителей ритма. Обморок развивается в результате задержки активности дополнительных водителей ритма. Кроме того, они характеризуются низким автоматизмом (25-40 в минуту). Брадикардия вызывает удлинение реполяризации и предрасполагает к развитию полиморфной желудочковой тахикардии, особенно по типу пируэт.

Обморок или предобморочное состояние наблюдаются в начале приступа пароксизмальной тахикардии до развития сосудистых компенсаторных механизмов [18,19]. Сознание обычно восстанавливается до прекращения приступа. Если гемодинамика остается неадекватной на фоне тахикардии, то сознание может не восстановиться. В этом случае речь идет не об обмороке, а об остановке сердца.

Брадиаритмии и тахикардии могут быть вызваны различными лекарственными средствами. Многие антиаритмические препараты вызывают брадикардию за счет специфического эффекта на функцию синусового узла или атриовентрикулярное проведение. Обмороки могут наблюдаться при полиморфной желудочковой тахикардии по типу пируэт, особенно у женщин; эта аритмия развивается при лечении препаратами, удлиняющими интервал QT. Она особенно часто встречается у пациентов с синдромом удлиненного QT. Удлинение этого интервала могут вызывать различные лекарства, в том числе антиаритмические средства, вазодилататоры, психотропные, антимикробные, неседативные антигистаминные средства и др. Наследственный синдром удлиненного интервала QT был достаточно хорошо изучен с помощью международного регистра. Значительно меньше данных имеется о лекарственном синдроме удлиненного интервала QT, что связано с отсутствием соответствующей базы данных. FDA получает сообщения только об 1 % серьезных нежелательных лекарственных реакций [20,21]. Учитывая разнообразие препаратов, вызывающих удлинение интервала QT и необходимость постоянного обновления имеющихся данных, члены рабочей группы рекомендуют обращаться за информацией на специальный сайт (www.qtdrugs.org).

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания могут сопровождаться развитием обмороков, если сердце не способно обеспечить потребности организма в кровообращении. В табл. 4 перечислены основные сердечно-сосудистые заболевания, вызывающие обмороки. Возможность обморока вызывает особое беспокойство при наличии фиксированной или динамической обструкции кровотока из левого желудочка. В этом случае причиной обморока является неадекватный кровоток на фоне механической обструкции. Тем не менее, в некоторых ситуациях обморок развивается в результате не только снижения СВ, но и неадекватного рефлекса или ортостатической гипотонии. Например, при стенозе аортального отверстия причинами обмо-

рока могут быть снижение сердечного выброса, а также неадекватная рефлекторная вазодилатация и/или нарушение ритма сердца. Аритмии, особенно фибрилляция предсердий, являются частыми причинами обмороков. Таким образом, обморок может иметь мультифакториальное происхождение. Важность диагностики заболевания сердца как причины обмороков определяется необходимостью лечения основного заболевания (если это возможно).

(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

КАРДИОЛОГИЯ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ИТОГИ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ

(По материалам конгресса О.В. Гайсёнок*, А.С. Лишута)

Успешно завершил работу Российский национальный конгресс кардиологов, проходивший с 6 по 8 октября 2009 г. в здании Президиума Российской Академии Наук.

Конгресс является ведущим национальным научным форумом кардиологов и специалистов смежных областей медицины, что обеспечивает высокий научный и образовательный уровень проводимых мероприятий.

Научная программа Конгресса включала пленарные заседания, симпозиумы, круглые столы научных сессий, школы, лекции, семинары, интерактивный симпозиум, дискуссионный клуб, совещание координаторов регистра ИБС, стендовую сессию и конкурс научных работ молодых ученых. В программе Конгресса нашли отражение последние научные достижения в области профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что вызвало огромный интерес у широкой медицинской общественности.

В работе конгресса приняли участие ведущие мировые эксперты в области кардиологии. Среди них можно отметить представителей Европейского общества кардиологов: проф. M. Komajda (Department of Cardiology, University Pierre Marie Curie, Paris and Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France) с докладом «XCH: решенные и нерешенные проблемы»; проф. F. Van de Werf (Department of Cardiology, University Hospitals Leuven, Belgium) с докладом «Оценка риска и рациональная терапия больных с ИМ с подъемом интервала ST»; проф. H.-H. Parving (Department of Medical Endocrinology, Rigshospitalet, University Hospital of Copenhagen, Denmark) с докладом «Прямое ингибирование ренина — инновация или ещё один путь блокады РААС» и др. Впервые в работе Конгресса приняли участие представители Американской коллегии кардиологов (ACC).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovg.07@bk.ru

Сведения об авторах:

Гайсёнок Олег Владимирович, врач кардиолог отделения общей кардиологии Объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ. 119285 Москва, Мичуринский пр, 6

Лишута Алексей Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Большой интерес вызвали доклады в рамках симпозиума «Готовы ли мы на практике применить принципы доказательной медицины?». Проф. С.Ю. Марцевич отметил важность правильной трактовки данных проводимых исследований, так как в последующем на анализе именно их результатов основывается формирование клинических рекомендаций. Особенно это важно для практических врачей, которые будут использовать их в реальной практике. В качестве примера приведены исследования BEAUTIFUL (morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction) и JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). В первом оглашенные результаты были получены не исходно, а лишь при разделении участников исследования на подгруппы и анализе результатов в них. Второе исследование проводилось у пациентов низкого риска и нетипичного для популяции в большинстве повышенного уровня С-РБ. Как следствие этого — нелогичный однозначный перенос полученных данных в целом на популяцию (о неоднозначной трактовке результатов исследования в своем комментарии отметил известный кардиолог и исследователь S. Yusuf). В настоящее время накоплен большой опыт применения и проведения исследований по известным препаратам, нужно только правильно его использовать.

Привлекают внимание и доклады по комбинированным препаратам. Применение фиксированных комбинаций обеспечивает удобство для пациентов и большую приверженность их лечению, в связи с чем они должны занять в будущем доминирующее положение в медицинской практике. Интересные данные получены в исследовании TIPS (The Indian Polycap Study), в котором изучался «Polycap» (комбинированный препарат из 5 составляющих — доказанных дженерических препаратов атенолол + рамиприл + гидрохлортиазид + аспирин + симvastатин). Подтверждены безопасность данного препарата и быстрое достижение целевых точек, что важно для практикующего врача.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в контексте фармакопрофилактики, когда препараты назначаются еще здоровому человеку, — это очень интересный вопрос. К тому же, это социальная

проблема, требующая отдельного изучения, исследований, опросов врачей и пациентов. С.Н. Толпыгина в своем докладе обратила внимание на исследования, проводимые в РФ. Создан регистр российских исследований, проведенных за последние годы — всего 87 исследований (<http://www.synrg-pharm.com/article31.htm>). Своеобразный дизайн исследований и отсутствие адекватной рандомизации послужили ограничением для включения ряда исследований в регистр. Международных исследований, в которых принимала участие Россия, к настоящему моменту насчитывается около 700, но отдельная выборка пациентов из России и анализ этих подгрупп не проводился. В связи с этим представляется затруднительным переносить их данные на нашу действительность. Как всегда интересным было выступление проф. В.В. Якусевича, в котором было уделено внимание тому, что зачастую отечественные врачи обладают не объективной, а субъективной, часто некорректной трактовкой исследований, которую представляют им фармацевтические компании. В случаях, когда в изначально запланированном исследовании не получено убедительных данных, начинается «размывание» исследования, разделение по подгруппам. Таких примеров немало — можно поискать их, обратившись на сайт FDA. Стоит обратить внимание на недостоверность небольших исследований: бывало, что попытки провести равнозначные исследования в группах, в несколько раз больших по числу пациентов, приводили к абсолютно противоположным результатам (например, Praise I и II, Elite I и II). Некорректным является также сравнение исследований с разным дизайном и разным количеством включенных пациентов. Недостаточно исследований проводится с участием пожилых пациентов, а пациенты с онкологическими заболеваниями, повышением печеночных ферментов, алкогольной зависимостью и другими проблемами вовсе не включаются в исследования. Этим пациентам тоже необходимо лечение. Много еще нерешенных вопросов стоит перед практикующими врачами и врачами-исследователями. Однако важно помнить принципы Хельсинкской декларации: «Интересы человека превыше интересов науки и общества».

Немалый интерес вызвал доклад об исследовании «Здоровье и образование врача», целями которого являлись выявление факторов риска у врачей, оценка информированности врачей о своих ССЗ, знание врачами международных клинических рекомендаций и их соблюдение. Из 247 врачей (кардиологи и терапевты), средний возраст которых составлял 43 года, 50% не знали свой уровень холестерина, многие курили и имели избыточный вес, 30% страдали артериальной гипертензией. Как следствие для обсуждения был предложен вопрос: если сам врач не лечится — как он будет лечить

других? Этот вопрос, по-видимому, многих заставил задуматься.

На лекции «Уроки исследований со статинами: где грань пользы и риска?» М.Г. Бубнова напомнила слушателям, что уровень ХС ЛПНП является независимым фактором риска ССЗ, а достижение его целевого уровня является первичной целью лечения. В первую очередь, назначение статинов показано пациентам высокого риска. Каждый пациент с сахарным диабетом должен получать статины. Пациентам старших возрастных групп также показана терапия статинами. Из новых положительных эффектов терапии статинами отмечено доказанное снижение риска тромбоэмболических осложнений. Отражено и терапевтическое значение высокой дозы статинов. При этом, однако, не следует забывать о гепатотоксичности, которая напрямую связана с увеличением дозы препарата.

6 октября состоялся круглый стол «Интервенционная кардиология 2009», в котором принимали участие представители секции интервенционной секции ВНОК и РНОИК (Российского Научного Общества Интервенционных Кардиоангиологов). Первый доклад — «Стенты, выделяющие лекарства, в реальной практике. Кому, куда и сколько?» — сделал проф. А.Н. Самко. Он упомянул о первых данных по отдаленным тромбозам стентов, выделяющих лекарства (СВЛ), полученных в 2006 г. Стенты, выделяющие лекарства, должны устанавливаться по показаниям, т.к. в реальной жизни риск рестеноза и тромбоза может быть выше, чем в исследованиях. В докладе также упомянуты исследования Paseo (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) и Syntax (TAXUS Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Narrowed Arteries). В завершившемся исследовании PASEO показаны безопасность и преимущества СВЛ среди пациентов с инфарктом миокарда с элевацией ST, перенесших первичную ангиопластику за 2-летний период наблюдения. Слушатели узнали и о том, что в РФ зарегистрированы недорогие стенты китайского производства, которые в настоящее время апробируются в г. Иваново. Отсутствие четкого ответа на упомянутые в названии доклада вопросы послужило причиной для дискуссии, инициатором которой явился Председатель РНОИК З.А. Кавтеладзе. Основной ответ, полученный в ходе дискуссии, — проблема выбора пациентов для постановки стентов касается, в первую очередь, пациентов пожилого возраста. Наличие большого числа сопутствующих заболеваний, как правило, увеличивает риск коронарных вмешательств, необходимость в которых может возникнуть с возрастом. Как следствие, это послужит причиной для отмены антитромбоцитарных препаратов и увеличит риск тромбоза стента. Интересным был также доклад А.М. Бабунашвили, посвященный вопросу необходимости

реканализации и стентирования хронических окклюзий коронарных артерий. Положительный ответ на этот вопрос подтверждается тем, что данные мероприятия: 1) тормозят ремоделирование сердца; 2) способствуют «электрической» стабильности миокарда (т.е. уменьшению риска развития нарушений ритма сердца); 3) увеличивают толерантность к последующим ишемическим событиям; 4) поддерживают кровоснабжение при развитии окклюзий других коронарных артерий за счет коллатералей; 5) улучшают выживаемость (особенно при хронической окклюзии ПМЖА, наличие которой увеличивает риск смерти). В докладе отражена важная роль мультиспиральной компьютерной томографии, так как успех процедуры реканализации связан с оценкой плотности атеросклеротической бляшки в месте окклюзии. Наглядно был представлен опыт процедур с использованием методики ретроградной реканализации хронической окклюзии коронарных артерий, особенно тем пациентам, которым не показано проведение коронарного шунтирования. При отсутствии визуализации дистального русла не стоит проводить попыток реканализации, т.к. манипуляции, как правило, безуспешны, а риски осложнений довольно высоки (это также может быть заранее диагностировано при помощи мультиспиральной КТ). Актуальными были вопросы, возникшие при обсуждении ситуации рестеноза и тромбоза стентов, выделяющих лекарства: каковы перспективы выполнения коронарного шунтирования при необходимости его выполнения? Проведение его возможно, но, безусловно, сопряжено с техническими сложностями. В связи с этим были упомянуты работы по разработке «рассасывающихся» стентов.

В докладе «Осложнения в клинической практике чрескожного коронарного вмешательства» обращено внимание на редкое осложнение — контрастиноиндуцированную нефропатию. Последняя развивается через 1-2 дня и характеризуется повышением уровня креатинина на 25%. Разрешается осложнение через 7-10 дней, но в 1% случаев пациенты остаются на гемодиализе. В профилактике этого осложнения важно оценивать основной его фактор риска — наличие хронической почечной недостаточности и степень её выраженности.

В следующем докладе обсуждалась тема «Нерешенные вопросы чрескожного коронарного вмешательства». Что в ближайшем будущем мы будем рекомендовать пациентам после чрескожного коронарного вмешательства? В исследовании PLATO (A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) подтверждены преимущества нового антитромбоцитарного препарата тикагрелора, который по сравнению с клопидогрелом имел меньше случаев тромбоза стента. В исследовании Current Oasis 7 (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strate-

gy for InterventionS) подтверждены преимущества вдвое большей, чем принято в настоящее время, дозы клопидогрела после чрескожного коронарного вмешательства. Кроме того, обсуждались предположения о снижении эффективности антитромбоцитарных средств при совместном применении с ингибиторами протонной помпы по данным некоторых публикаций. Чтобы избежать «спекуляций» по данному поводу и в целом — с целью профилактики возникновения данной ситуации — всех плановых пациентов перед чрескожным коронарным вмешательством стоит направлять на ЭГДС, и при необходимости заблаговременно назначать соответствующее лечение.

В этот же день состоялся симпозиум «Современные возможности диагностики и лечения нарушений ритма». Но, к сожалению, симпозиум был «обезглавлен» отсутствием одного из его председателей — А.Ш. Ревишвили. Поэтому не удалось услышать ожидаемый доклад о современном состоянии и перспективах развития интервенционной аритмологии в России. На симпозиуме обсуждались традиционные методы и современные стратегии лечения нарушений ритма: медикаментозная антиаритмическая и антикоагулянтная терапия.

На другом симпозиуме — «Стратегия медикаментозного воздействия на риск сердечно-сосудистых осложнений» — обсуждались клинические и экономические аспекты лечения кардиологических пациентов. Последние особенно актуальны в период экономического кризиса, когда мы задумываемся не только над тем, что мы назначаем, но и сколько это стоит. В этом контексте не стоит забывать о том, что нельзя автоматически переносить данные, полученные в исследованиях с оригинальными препаратами, на дженерики. Врачам в этих случаях необходимо основываться на данных исследований биоэквивалентности этих препаратов.

Несколько менее популярны были доклады в рамках симпозиума «Генетические подходы к определению риска тромботических осложнений и оптимизации терапии». Скорее всего, это было связано с низкой практической ценностью приложения этих интересных данных в реальной работе практикующих врачей. Описанные случаи генных мутаций, определяющие склонность к тромбофилиям, встречаются в популяции не так часто, чтобы рекомендовать их для тотального скрининга, и тем более сами по себе не являются прямым показанием для назначения профилактической антикоагулянтной терапии.

Доклад проф. А.Б. Добровольского дополнил данные об известных факторах риска: фибриногене и Д-димере. В исследовании Scottish Heart Health Study, включавшем более 5 тысяч человек, подтверждена роль фибриногена как фактора риска ССЗ. А Д-димер яв-

ляется фактором риска [$>0,5$] повторных венозных тромбозов после перенесенного тромбоза в отсутствие приема антикоагулянтов.

Для большинства практикующих врачей, посетителей конгресса, был интересным симпозиум «Modus Vivendi et Status Praesent» (председатель — проф. С.А. Шальнова). На симпозиуме прозвучал доклад проф. Г.П. Арутюнова о бесспорном вреде курения, у которого «альтернативы нет» по своему вкладу в развитие не только ССЗ, но и онкологических заболеваний. Подводя итоги докладу С.Р. Гиляревского «Алкоголь. Мифы и реальность», можно сказать, что, с точки зрения доказательной медицины, положительный эффект от алкоголя в плане профилактики развития ССЗ, строго говоря, не доказан, и это является всего лишь гипотезой. По мнению экспертов ESC, если человек не употребляет алкоголь, однозначно не стоит ему его рекомендовать, т.к. нельзя предвидеть риск развития злоупотребления им. Не обошли вниманием и гиподинамию. В своем докладе С.В. Недогода (Волгоград) напомнил, что «движение — это жизнь». Он привел интересные факты: полезным может быть не только подъем по лестнице, но и спуск, который составляет 75% энергозатрат от подъема. Доказано, что адекватная физическая активность снижает риск не только ССЗ, но также снижает риск диабета и когнитивных нарушений. Гиподинамия же, напротив, повышает риск не только ССЗ, метаболических нарушений, ожирения, но также и рака кишечника.

Полезным оказался и симпозиум «Бета-блокаторы», прошедший также 7 октября. Доказаны антиатеросклеротические эффекты бета-блокаторов (BCAPS, ELIVA). По данным ряда исследований, при стабильном течении стенокардии предпочтительнее медикаментозное лечение, чем инвазивная стратегия, однако даже в США далеко не все пациенты получают адекватную терапию и в последующем придерживаются её. Положительные эффекты от терапии можно получить даже тогда, когда есть относительные противопоказания для бета-блокаторов. Целесообразно придерживаться международных рекомендаций: терапевтическая доза метопролола у больных ИБС составляет 100 мг/сутки с последующим титрованием до 200 мг/сутки. Именно эта доза доказала позитивное влияние на риск ряда сердечно-сосудистых осложнений. При этом будет достигнут адекватный контроль ЧСС — будет уменьшено количество приступов стенокардии. Нерациональным является назначение бета-блокаторов в меньших дозах.

В докладе проф. Н.-Н. Parving (Дания) на симпозиуме «Блокада РААС: неопровержимые доказательства и открывающиеся перспективы» обсуждалась роль нового класса препаратов — прямых ингибиторов ренина. Поиск оптимальной блокады РААС, которая играет цент-

ральные роли в формировании сердечно-сосудистого континуума, может позволить разорвать этот порочный круг. Многие из уже известных препаратов влияют на эту систему: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторы. Но все они, а также антагонисты кальция и диуретики, способны привести к повышению активности ренина плазмы, что связано с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим воздействие прямых ингибиторов ренина (и в частности алискирена) на самые начальные звенья этой цепи (РААС) представляется очень перспективным. В исследовании AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes) доказано уменьшение степени протеинурии (независимый фактор риска смертности при диабете 2-го типа) на фоне приема алискирена у больных сахарным диабетом 2-го типа с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин) и повышением уровня креатинина (>176 мг/дл). Эффект совместного приема алискирена и ирбесартана оказался более выраженным, чем у каждого препарата по отдельности. Но каково влияние прямых ингибиторов ренина на прогноз? У препаратов этой группы нет такой доказательной базы, как у ингибиторов АПФ и БРА, однако дальнейшие исследования должны открыть нам новые перспективы по применению прямых ингибиторов ренина в лечении ССЗ.

В последний день Конгресса перед проведением Пленарного заседания в Большом зале Президиума РАН состоялся симпозиум «Кардиология 2008: сбывшиеся надежды и разочарования». Проф. Ж.Д. Кобалава напомнила о позициях тиазидных диуретиков и комбинаций с ними. По данным исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), использование их в терапии артериальной гипертензии является эффективным. Также были представлены интересные данные об использовании «аппаратных» методов (Rheos) в лечении резистентной АГ. Специальный аппарат имплантировался в каротидную зону, что приводило к восстановлению нормальной функции барорецепторов, и как следствие — нормализации АД. Исследование HYVET (The Hypertension in the Very Elderly Trial) в очередной раз подтвердило, что лечение никогда не поздно начинать, в том числе и для пациентов старше 80 лет, которым оно необходимо.

В докладе проф. В.Ю. Мареева прозвучали интересные статистические данные о том, что развитие медицины позволяет снижать ежегодно риск смерти от ХСН на 6%, а от рака — на 1-2%. Многие препараты, на которые возлагались надежды, не подтвердили своей эффективности по данным исследований (в т.ч. «аквадиуретик» токватан и некоторые другие). В исследовании REVERSE (REsynchronization reVERses Re-

modeling in Systolic Left vEntricular dysfunction) получены данные о снижении смертности на 62% у больных ХСН при использовании 3-камерных синхронизирующих устройств. Использование эффекта «импеданса» позволяет передавать на принимающий портативный прибор информацию о риске развития отека легких за 15 дней до его развития и рекомендует пациенту обратиться к врачу.

Следующий доклад был посвящен использованию антиагрегантов и антикоагулянтов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. О.В. Аверков представил данные о новых препаратах и последних исследованиях. Преимущества нового перорального антикоагулянта дабигатрана в сравнении с варфарином подтверждены в исследовании RELY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy), а нового антиагреганта тиклагрелора перед клопидогрелом при неотложных чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым коронарным синдромом — в исследовании PLATO (A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes).

В докладе С.В. Виллевалде, посвященном профилактике атеросклероза, озвучены данные мета-анализа и исследования AAA (The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis) о том, что назначение ацетилсалициловой кислоты у бессимптомных пациентов с атеросклерозом неоправданно. Прозвучали упоминания о новых препаратах из группы статинов (питавастатин) и фенофиброевой кислоты, также о новом комбинированном гиполипидемическом препарате (комбинация розувастатина и фибрата).

В заключение прозвучал доклад председателя симпозиума В.С. Моисеева о кардиомиопатиях. Интересными представляются сведения о стресс-кардиомиопатии, которая, как правило, развивается у женщин, а провоцирующим фактором является эмоциональный или физический стресс. Клинические проявления при этом имитируют инфаркт миокарда, а при эхокардиографии отмечается преходящая дисфункция левого желудочка и интактные коронарные артерии — при коронарографии.

Не остались без внимания и молодые исследователи. В конкурсе научных работ молодых ученых по специальности кардиология приняли участие 46 человек из медицинских учреждений и вузов России и стран СНГ

(Беларуси, Украины, Молдовы).

В рамках Конгресса проходила выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий. Ее уникальность определяется тесной связью с научной программой Конгресса, возможностью не только ознакомиться с новейшими препаратами, но и получить объективную информацию о клинической эффективности новых лекарств на симпозиумах, дискуссиях, семинарах, лекциях.

В рамках Конгресса в очередной раз прошли образовательные школы: «Липидная школа» (лекции читали ведущие специалисты в этой области — это проф. В.В. Кухарчук, проф. Н.В. Перова, проф. Г.А. Коновалов и др.), а также школы по клинической электрокардиографии и неотложной кардиологии.

На заключительном пленарном заседании были представлены для утверждения следующие национальные рекомендации для практических врачей:

- «Российские рекомендации по антитромботической терапии при стабильных проявлениях атеросклероза»;
- «Российские рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр»;
- «Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями»;
- «Российские рекомендации по диагностике и лечению нарушений липидного обмена. Четвертый пересмотр»;
- «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности»;
- «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии»

В заключение хочется отметить, что Российский национальный конгресс кардиологов остается знаковым событием в жизни российских врачей, в первую очередь терапевтов и кардиологов. Конгресс позволяет им быть не только в курсе последних исследований и новостей в медицине, но и повышать свой образовательный уровень.

Поступила 15.10.2009
Принята 02.11.2009

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К БИМЕДИЦИНСКИМ ПУБЛИКАЦИЯМ: КОММЕНТАРИЙ РЕДАКЦИИ

Единые Требования (ЕТ) стали наиболее важными и широко принятыми (более чем 500 биомедицинских журналов поддержали ЕТ) правилами для написания, публикации и рецензирования биомедицинских публикаций. ЕТ — это компактный, удобный и необходимый инструмент для автора любой медицинской публикации. Этот документ никоим образом не умаляет важные индивидуальные требования журнала к авторам и рецензентам и носит лишь рекомендательный характер.

В 1978 году на своей первой встрече в Ванкувере группа издателей ряда известных медицинских журналов утвердила ЕТ в качестве руководства для создания форматов статей при отправке в медицинский журнал. Позже Ванкуверская группа была преобразована в Международный Комитет Издателей Медицинских журналов — International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) — и были созданы методологические издательские положения, касающиеся этических принципов, связанных с публикациями медицинских статей. Различные этические тематические положения и руководства для подготовки публикации к печати были в 2003 году объединены в один документ, который носит название Ванкуверская Форма (Vancouver Style) — по имени города, где впервые была предложена эта концепция.

Одно из главных преимуществ ЕТ — подготовленная по правилам оригинальная статья может быть легко принята к публикации другими журналами, если авторам отказали в публикации в одном из журналов. Это потребует лишь внесения незначительных изменений перед публикацией в другом журнале. Необходимо отметить, что за последние годы ЕТ особенно подчеркивают важность соблюдения инструкций для авторов в конкретных журналах. Каждый журнал имеет свои собственные предпочтения в стиле и формате, которые могут быть близки к ЕТ по духу, но ЕТ позволяют каждому журналу значительно менять стиль статьи.

Публикация перевода ЕТ — первый этап пересмотра существующих в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» «Инструкций для авторов». В ближайшее время «Инструкции» будут приведены в соответствие с основными положениями ЕТ. Нельзя сказать, что требования нашего журнала к на-

учным публикациям радикально отличаются от этих положений, однако на некоторые принципиальные разделы данного документа редакция хотела бы обратить особое внимание читателей.

В первую очередь, это относится к разделу II «Этические моменты при проведении и описании исследований» и к разделу IV «Подготовка и представление рукописи», которые отражают основные моменты непосредственной работы и взаимодействия редакции журнала с авторами планируемых публикаций. Редакция предполагает в дальнейшем более тщательно подходить к определению авторства и соавторства, особенно при публикации оригинальных исследований. Обязательным требованием будет предоставление от авторов четкой информации о соблюдении этических требований при проведении клинических исследований (в публикуемой статье в обязательном порядке должен быть подтвержден факт получения информированного согласия). Раздел IV будет важен читателям не только тем, что он содержит обстоятельный перечень требований к подготовке материалов для публикации в медицинском журнале — в этом разделе они найдут крайне полезную для себя информацию по практическому выполнению данных требований. По ряду пунктов создатели ЕТ дали подробное объяснение по поводу причин появления отдельных требований в данном документе и важности их соблюдения.

Раздел III ЕТ в целом относится к внутренним механизмам работы редакции и касается издательских и редакционных вопросов, связанных с публикациями в биомедицинских журналах.

ЕТ используются лучшими редакторами ведущих медицинских журналов по всему миру уже более четверти века. Мы надеемся, что требования к оформлению медицинских публикаций существенно помогут нашим авторам при подготовке статьи к публикации. Оригинальную версию ЕТ авторы могут найти на сайте ICMJE (www.icmje.org/). Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» стремится повысить качество публикуемых материалов, и значительную роль в этом деле должно сыграть следование ЕТ. Мы понимаем, что следование данным принципам и стандартам — достаточно нелегкая задача, но мы будем стремиться ориентировать наших авторов и ре-

цензентов на соблюдение высоких требований, предъявляемых к публикациям в хорошем журнале. В конечном итоге, выигрывают наши пациенты, лечение которых врачи будут основывать на высококачественных исследованиях.

Так как подавляющее число наших публикаций представляют собой данные оригинальных клинических исследований, в ближайшем выпуске журнала мы планируем публикацию CONSORT statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) — документа, регламентирующего правила публикации результатов рандомизированных клинических исследований.

ЕТ и CONSORT, в основу которых положены совре-

менные научные подходы, являются инструментом экспертизы и аттестации научных работ для унифицированной оценки их качества. Результатом совместного использования этих рекомендательных инструментов на этапах написания и обработки материала должна явиться научная публикация, которую смело можно представить читателю.

Подчеркивая необходимость внедрения принципов ЕТ и CONSORT, мы предлагаем читателям принять участие в обсуждении данного материала. Все критические замечания и предложения будут учтены и рассмотрены на заседании Редакционной коллегии.

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В БИОМЕДИЦИНСКИЕ ЖУРНАЛЫ: ПОДГОТОВКА И РЕДАКТИРОВАНИЕ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ (ОБНОВЛЕНО В ОКТЯБРЕ 2008 Г.)

Публикационная этика: спонсорство, авторство и ответственность

Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE)

Отказ от ответственности. Это перевод на русский язык Единых Требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, разработанных ICMJE. Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» подготовила этот перевод при поддержке Столичной издательской компании. ICMJE не подтверждал и не одобрял содержание этого перевода. ICMJE периодически обновляет Единые Требования, таким образом, этот перевод, подготовленный в феврале 2010 может неточно отражать официальную версию на www.ICMJE.org. Официальная версия Единых Требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, размещена на www.ICMJE.org.

Перевод: Т.А. Казаковцева

I. Цели Требований

I. А. О единых требованиях

В 1978 г в Ванкувере (Британская Колумбия) небольшая группа редакторов медицинских журналов организовала неформальную встречу, чтобы разработать требования к формату рукописей, представляемых в их журналы. Эта группа стала известной как Ванкуверская Группа. Их требования к рукописям, включая форматы библиографических ссылок, разработанные Национальной Медицинской Библиотекой (National Library of Medicine — NLM), впервые были опубликованы в 1979 г. В дальнейшем Ванкуверская Группа расширилась и переросла в Международный Комитет редакторов медицинских журналов, который собирается еже-

годно. Постепенно ICMJE стал заниматься также этическими проблемами, имеющими отношение к публикациям в биомедицинских журналах.

ICMJE издал большое количество Единых Требований к публикациям, представляемым в биомедицинские журналы. Спустя годы Комитет вышел за пределы подготовки рукописей и разработал ряд Особых Пунктов редакционной политики. Полный вариант Единых Требований был пересмотрен в 1997 г.; отдельные разделы обновлены в мае 1999 и мае 2000 гг. В мае 2001 ICMJE пересмотрел разделы, имеющие отношение к потенциальному конфликту интересов. В 2003 г. комитет полностью пересмотрел и реорганизовал документ, включив в текст Особые

Пункты. Комитет подготовил этот пересмотр в 2008 г.

Полный вариант Единых Требований к публикациям, представляемым в биомедицинские журналы, может быть воспроизведён для образовательных целей, не предусматривающих получение выгоды. Публикации в данных целях не влекут нарушение авторских прав. Комитет поддерживает распространение этих материалов.

Редакции журналов, согласившиеся использовать Единые Требования, могут утверждать в своих инструкциях к авторам, что их требования соответствуют Единым Требованиям и цитировать эту версию документа. Редакция, желающим, чтобы их журналы были включены в список изданий, следующих Единым Требованиям на www.ICMJE.org, следует обратиться в секретариат ICMJE.

ICMJE — это небольшая рабочая группа, состоящая из представителей основных медицинских журналов, а не организация с открытым членством. В отдельных случаях, когда у определённого журнала или организации появятся новые перспективы, ICMJE будет приглашать нового члена или гостя. Организации с открытым членством для редакторов и других лиц, имеющих отношение к биомедицинским публикациям, являются: Всемирная Ассоциация Редакторов Биомедицинских Журналов (www.WAME.org) и Совет Редакторов Научных Журналов (www.councilof-scienceeditors.org).

I. В. Потенциальные пользователи Единых Требований

Основной целью создания ICMJE Единых Требований было помочь авторам и редакторам в их совместном решении задач по созданию и распространению чётких, ясных, легко доступных отчётов по биомедицинским исследованиям. Начальные разделы посвящены этическим вопросам в отношении оценки, редактирования и публикации рукописей в биомедицинских журналах, а также отношениям между редакторами, авторами, рецензентами и средствами массовой информации. Последующие разделы затрагивают технические аспекты, касающиеся подготовки и представления рукописей к публикации. ICMJE уверен, что полный вариант документа важен как для авторов, так и для редакторов.

Освещая процесс редактирования биомедицинских текстов, Единые Требования могут помочь также рецензентам, издателям, представителям средств массовой информации, пациентам и членам их семей, обычным читателям.

I. С. Как использовать Единые Требования

В Единых Требованиях содержатся этические принципы проведения исследований и подготовки отчётов о них, а также рекомендации по написанию и редак-

тированию этих отчётов. Эти рекомендации базируются скорее на совместном опыте небольшого числа редакторов и авторов, полученном за многие годы, чем на результатах спланированных исследований, претендующих быть "основанными на доказательствах". Там, где это возможно, рекомендации сопровождаются обоснованиями. По существу, документ служит образовательным целям.

Следование этим рекомендациям поможет авторам повысить качество и ясность отчётов в рукописях, представляемых в любой журнал, а также облегчит процесс редактирования. В то же время, каждый журнал имеет свои определённые редакционные требования. Поэтому авторы должны ознакомиться с Инструкциями для авторов конкретного журнала, который они выбрали для публикации своей рукописи, например, с темами, сопоставимыми с форматом журнала, а также с типами документов, которые могут быть представлены (оригинальные статьи, обзоры, отчёты), и следовать этим инструкциям.

II. Этические моменты в проведении и описании исследований

II. А. Авторство и соавторство

II. А. 1. Авторы, указываемые в статье

"Автором" считается лицо, внесшее реальный интеллектуальный вклад в проведение публикуемой работы. Авторство в биомедицинских публикациях имеет важное академическое, социальное и финансовое значение (1). В прошлом читателям редко предоставлялась информация о конкретном вкладе в исследование отдельных лиц, перечисленных как авторы и указанных в Благодарностях (2). В настоящее время некоторые журналы запрашивают и публикуют информацию об участии каждого автора в представленной к публикации работе, по крайней мере, в случае оригинальных исследований. Редакторам предписывается развивать политику соавторства и выделять автора, ответственного за целостность работы как таковой.

Наряду с тем, что благодаря политике соавторства и поручительства удаляется большое количество двусмысленностей и неопределённости, окружающей соавторство, остаётся нерешённым вопрос о количестве и качестве совместной работы, необходимых для квалификации её как авторства. ICMJE рекомендует ряд критериев для авторства, эти критерии подходят для журналов и позволяют выделить авторов среди других лиц, участвовавших в исследовании.

- Авторство должно базироваться на следующих принципах: 1) существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретацию данных; 2) написание первого варианта статьи или ее переработка, направленная на улучшение качества; 3) окончательное утверждение версии для печати.

Авторы должны соответствовать условиям 1, 2 и 3.

- В случаях, когда исследование проводится большой группой, включающей участников из многих исследовательских центров, эта группа должна выделить лиц, непосредственно ответственных за рукопись (3). Эти лица должны полностью соответствовать критериям авторства/соавторства, указанным выше; также они по просьбе редакторов должны заполнить специально разработанные журналом формы в отношении авторства и возможного конфликта интересов. В случаях, когда представленная рукопись подписана группой, автор, ведущий переписку, должен чётко указать предпочтительное цитирование всех отдельных авторов, а также название группы. Как правило, в журналах другие члены группы перечисляются в Благодарностях. В NLM индексируются название группы и индивидуальные авторы, указанные группой как ответственные за рукопись. Также перечисляются имена других участников исследования, если они указаны в Благодарностях.

- Привлечение источников финансирования, сбор данных или общее руководство исследовательской группой сами по себе не входят в понятие авторства.

- Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям авторства и в случае соответствия должны быть перечислены в списке авторов.

- Каждый автор должен принять в работе участие, достаточное для того, чтобы нести публичную ответственность за соответствующую часть содержания статьи.

В настоящее время некоторые журналы требуют также, чтобы один или более авторов, обозначенных как "поручители", несли ответственность за целостность всей работы от начала и до опубликования статьи, и публикуют эту информацию.

Всё чаще авторство в многоцентровых исследованиях приписывается группе. Все члены группы, поименованные как авторы, должны полностью соответствовать перечисленным выше критериям авторства/соавторства.

Группа должна совместно принимать решения в отношении соавторов/авторов до представления рукописи к публикации. Автор/поручитель, участвующий в переписке, должен быть готов объяснить наличие и место в списке каждого из этих лиц. В задачи редакторов не входит принимать решения в отношении авторства/соавторства или разрешать конфликты, связанные с авторством.

II. А. 2. Участники работы, перечисленные в Благодарностях

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе благодарностей. В качестве примеров тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих чисто техническую поддержку, помощников в написании

статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Редакторы должны просить авторов, участвующих в переписке, декларировать, получали ли они помощь при разработке дизайна исследования, в сборе и анализе данных или в подготовке рукописи. Если такая помощь была, авторы должны указать лиц и организации, осуществлявших её, в публикуемой статье. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, участвовавших в работе, но чьё участие не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как: "клинические исследователи" или "участники исследования". Их функция должна быть описана, например: "участвовали как научные консультанты", "критически оценивали цели исследования", "собирали данные" или "принимали участие в лечении пациентов, включённых в исследование". Так как читатели могут формировать собственное мнение на основании представленных данных и выводов, эти лица должны давать письменное разрешение на то, чтобы быть упомянутыми в Благодарностях.

II. В. Редактирование

II. В. 1. Роль редактора

Редактор журнала — это лицо, ответственное за его содержание. Собственники и редакторы медицинских журналов имеют общую задачу — публикацию надёжного, читаемого издания, соответствующего установленным целям и материальным затратам. Однако у собственников и редакторов разные функции. Собственники имеют право назначать и увольнять редакторов, а также принимать важные решения в бизнес-сфере (редакторы должны вовлекаться в решение этих вопросов настолько полно, насколько это возможно). Редакторы должны иметь полную власть над формированием содержания журнала. Концепция редакционной свободы должна твёрдо отстаиваться редакторами, даже с учётом риска потерять рабочее место. Чтобы сохранять эту свободу на практике, редактор должен иметь возможность решать определённый круг вопросов непосредственно с собственником, а не с делегированным менеджером.

Редакторы медицинских журналов должны заключать контракт, в котором чётко прописываются их права, основные условия назначения на должность и механизмы решения конфликтных ситуаций.

Для формирования и поддержания редакционной политики может оказаться полезным создание независимого редакционного совета.

II. В. 2. Редакционная свобода

ICMJE принял определение понятия «редакционная свобода», данное Международной Ассоциацией Редакторов Медицинских Журналов. В соответствии с этим

определением, редакционная свобода, или независимость, представляет собой концепцию, согласно которой главный редактор полностью контролирует содержание журнала и время публикации материалов. Собственники журналов не должны вмешиваться в отбор материалов для публикации, оценку и редактирование отдельных статей ни напрямую, ни путём создания обстановки, влияющей на принятие соответствующего решения. При принятии решения о ценности работы и её важности для читателей журнала редакторы не должны основываться на коммерческой выгоде для издания. Редакторы должны иметь возможность свободно выражать своё критическое (но ответственное) мнение по всем аспектам медицины без боязни ответных мер, даже если это мнение может привести к конфликту с коммерческими планами издателя. В обязанность редакторов и редакционных организаций должно входить поддержание концепции редакционной свободы и представление на суд международной медицинской, академической и широкой общественности серьёзных случаев посягательств на эту свободу.

II. C. Рецензирование

Объективная независимая критическая оценка является неотъемлемой частью научной работы. Рецензирование — это оценка рукописей, представленных в журналы, экспертами, не входящими в штат редакции. Таким образом, экспертная оценка может рассматриваться как важное продолжение научного процесса. Хотя реальная ценность таких рецензий изучена недостаточно и широко обсуждается (4), экспертное рецензирование помогает редакторам решить, какие рукописи подходят для их журналов, а также способствует улучшению качества описаний исследований. Рецензируемый журнал представляет большую часть публикуемых статей на внешнюю рецензию. Количество и виды рукописей, отправляемых на рецензию, число рецензий и польза от мнения, высказанного рецензентом, могут различаться. В интересах прозрачности каждому журналу следует раскрывать свою редакционную политику в Инструкциях для авторов.

II. D. Конфликты интересов

Общественное доверие к процессу рецензирования и достоверность публикуемых статей частично зависят от того, насколько хорошо решается конфликт интересов во время написания статьи, её рецензирования и принятия редакционных решений. Конфликт интересов возникает тогда, когда автор (или организация, представляемая этим автором), рецензент или редактор имеют финансовые или личные взаимоотношения, которые неуместным образом влияют на его (или её) действия (такие взаимоотношения известны также как "двойственные отношения", "кон-

курирующие интересы", "конкурирующая лояльность"). Такие взаимоотношения могут варьировать от незначимых до имеющих большое потенциальное влияние на принятие решений. Не все подобные взаимоотношения влекут за собой конфликт интересов. С другой стороны, возможность для конфликта интересов может существовать независимо от того, считает ли человек, что эти взаимоотношения влияют на его (или её) научные суждения или нет. Финансовые взаимоотношения (такие как работа по найму, консультирование, акционерная собственность, гонорары, оплачиваемые экспертные оценки) являются наиболее легко идентифицируемыми примерами конфликта интересов, которые могут подорвать доверие к журналу, конкретным авторам и к науке в целом. Однако конфликты могут произойти и по другим причинам, таким как личные отношения, конкуренция в академической среде и интеллектуальный энтузиазм.

Все участники экспертного рецензирования и публикационного процесса должны раскрывать взаимоотношения, которые могут стать потенциальной почвой для конфликта интересов. Раскрытие таких отношений также важно при публикации редакционных и обзорных статей, так как в этих типах публикаций сложнее выявить предвзятость, чем в отчётах по оригинальным исследованиям. Информацию, указанную в отчётах по "конфликту интересов" и "финансовым интересам", редакторы могут использовать как основу для принятия определённых решений. Редакторам следует публиковать эту информацию, если они считают, что это может оказать влияние на оценку рукописи.

II. D. 1. Потенциальные конфликты интересов, связанные с обязательствами индивидуальных авторов

Когда авторы представляют рукопись (статью или письмо), они обязаны раскрыть все финансовые и личные взаимоотношения, которые могут повлиять на их работу. Для предотвращения двусмысленности авторы должны чётко указывать, существует потенциальная почва для конфликта или нет. Это должно быть указано в рукописи в виде специальной формы «конфликта интересов» на странице, следующей за титульной. При необходимости дополнительные детали должны указываться в сопроводительном запечатанном письме (см. Раздел IV. А. 3. Страница "Конфликт интересов").

Авторы должны указать лиц, осуществляющих помощь в написании статьи и в других аспектах, и раскрыть финансовые источники этой помощи.

Исследователи должны поставить в известность других участников работы о потенциальных конфликтах и указать в рукописи, сделали ли они это.

Редакторам необходимо также решить, следует ли печатать информацию о потенциальных конфликтах,

раскрытую авторами. Если есть сомнения, то лучше напечатать.

II. D. 2. Потенциальные конфликты интересов, связанные с поддержкой проекта

Всё чаще средства на проведение индивидуальных исследований выделяются коммерческими фирмами, частными организациями и правительством. Условия такого финансирования потенциально могут привести к предвзятой оценке работы или другим образом дискредитировать исследование.

Учёные имеют этическое обязательство представлять результаты финансируемых исследований на публикацию. Более того, исследователям, несущим ответственность за свою работу, не следует вступать в соглашения, которые могут повлиять на доступ к данным и возможность их независимого анализа, а также подготовку и публикацию рукописей. Авторы должны указать роль спонсора работы, если таковой имеется, в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, в написании отчёта и в принятии решения о представлении отчёта к публикации. Если вышеперечисленные аспекты работы проводились без участия спонсоров, авторы должны это также указать. Потенциальные двусмысленности, возникающие, когда спонсоры напрямую вовлечены в исследование, аналогичны методологическим двусмысленностям. Поэтому, некоторые журналы предпочитают включать информацию о спонсорском участии в разделе «Методы».

Редакторы могут потребовать, чтобы авторы исследований, финансируемых агентствами с материальной заинтересованностью в результатах работы, подписывали заключение, например, такое как: "У меня был доступ ко всем данным в этой работе, и я полностью ответствен за целостность данных и точность их анализа". Редакторам следует рецензировать копии протоколов и/или контрактов, связанных с такого рода исследованиями, прежде чем принимать эти работы к публикации. Редакторы могут не рассматривать статью, если спонсор контролирует право авторов на публикацию.

II. D. 3. Потенциальные конфликты интересов, связанные с обязательствами редакторов, сотрудников журнала или рецензентов.

Редакторы должны избегать выбора внешних рецензентов в случаях наличия потенциального конфликта интересов, например, если эти рецензенты работают в том же подразделении или институте, что и один из авторов. Авторы часто сообщают редакторам, кому, по их мнению, не стоит предлагать рецензировать рукопись из-за потенциального, обычно профессионального, конфликта интересов. Когда это возможно, авторов надо просить разъяснить свои деловые

отношения. Такая информация важна для редакторов при принятии ими решения относительно удовлетворения просьбы авторов.

Рецензенты должны информировать редакторов о любом конфликте интересов, который может повлиять на их мнение о рукописи, и они должны сами отказаться от рецензирования, если есть основания для предвзятости. Так же, как в случае с авторами, если рецензенты не сообщают о потенциальном конфликте, это может означать, что либо конфликт существует и рецензент не смог раскрыть его, либо конфликта нет. Поэтому рецензентов также нужно просить чётко высказываться, есть конфликт или нет. Рецензенты не должны использовать информацию о рецензируемой работе в своих интересах до того, как она будет опубликована.

Редакторы, принимающие окончательные решения в отношении рукописей, не должны иметь персональной, профессиональной или финансовой заинтересованности ни в одном из аспектов. Другие сотрудники редакции в том случае, если они участвуют в принятии редакционных решений, должны проинформировать редактора об их финансовых интересах и самостоятельно отказаться от принятия этих решений, если есть конфликт интересов. Редакционный штат не должен использовать информацию, полученную при работе с рукописями, для личных целей. Редакторы должны регулярно публиковать отчёты о потенциальных конфликтах интересов, связанных с отношениями сотрудников журнала.

II. E. Приватность и конфиденциальность

II. E. 1. Пациенты и участники исследований

Пациенты имеют право на тайну, которая не может быть раскрыта без информированного согласия. Персональная информация, включающая имена, инициалы, номера историй болезни, не должна публиковаться ни в письменном виде ни в виде фотографий или родословных, если только она не является необходимой для научных целей, и пациент (или опекун) не дал письменное согласие на такую публикацию. При получении информированного согласия опознаваемому пациенту необходимо показать рукопись, которая будет публиковаться. Авторы должны сообщить пациенту, будут ли персональные сведения доступны в Интернете или в печатных изданиях после публикации. С учётом соответствующих требований и законодательства, письменное согласие пациента должно храниться в редакции журнала или у авторов, либо и тех и других. Соответствующее законодательство различается в зависимости от регионов, и журналам следует устанавливать свою собственную политику в этом вопросе.

Несущественные персональные сведения следует опускать. Информированное согласие необходимо получать в тех случаях, когда есть сомнения в отношении

того, что анонимность может быть сохранена. В частности, маскировка области глаз пациента на фотографии не является гарантией анонимности. Если авторы меняют персональные характеристики в целях защиты анонимности, например, в случаях генетических родословных, они должны быть уверены, что это не исказит научные результаты. Редакторы также должны иметь это в виду.

Требование информированного согласия должно быть включено в журнальные Инструкции для авторов. Получение информированного согласия должно быть отмечено в публикуемой статье.

II. Е. 2. Авторы и рецензенты

Рукописи должны рецензироваться с должным уважением к конфиденциальности авторов. Представляя свои рукописи на рецензию, авторы доверяют редакторам результаты своей научной и творческой работы, от которой могут зависеть их репутация и карьера. Права авторов могут быть нарушены при разглашении конфиденциальной информации во время рецензирования их рукописи. Рецензенты также имеют право на конфиденциальность, что должно уважаться редактором. Конфиденциальность может быть нарушена только в целях противодействия мошенничеству и обману.

Редакторы не должны никому, кроме авторов и рецензентов, разглашать информацию о рукописях (включая их получение, содержание, статус в процессе рецензирования, критику рецензентов и окончательную судьбу). Это включает запросы на использование материалов для легальных протоколов.

Редакторы должны уведомлять своих рецензентов, что рукописи, отправляемые на рецензию, являются конфиденциальной информацией и частной собственностью авторов. Таким образом, рецензенты и редакторы должны уважать права авторов и не обсуждать публично работу авторов до того, как рукопись будет опубликована. Рецензентам запрещается копировать рукописи и передавать их третьим лицам за исключением случаев, когда это разрешено редактором. Рецензенты должны вернуть или удалить копии рукопи-

сей после представления рецензии. Редакторам не следует сохранять копии отклоненных рукописей.

Комментарии рецензента не должны публиковаться или предаваться огласке другим способом без согласия самого рецензента, автора и редактора.

В отношении того, должны ли рецензенты оставаться анонимными, мнения разнятся. Авторы должны ознакомиться с Информацией для авторов того журнала, в котором они собираются публиковать рукопись, чтобы выяснить, будут ли рецензенты анонимными. Если комментарии не подписаны, личность рецензента не должна раскрываться автору или кому-либо ещё без согласия рецензента.

В некоторых журналах комментарии рецензента публикуются вместе с рукописью. Этого не следует делать без согласия авторов и рецензентов. Однако комментарии рецензента должны направляться другим лицам, рецензирующим ту же рукопись, что позволяет рецензентам обучаться процессу рецензирования. Рецензентов можно также ставить в известность о решении редактора принять или отклонить рукопись.

II. F. Защита прав человека и животных во время исследований

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указывать, соответствовала ли процедура этическим стандартам комитета, отвечающего за эксперименты на людях (в конкретном институте и национального), а также Хельсинкской Декларации 1975 (в редакции 2000 г.) (5). Если есть основания полагать, что при проведении исследования могли быть нарушены нормы Хельсинкской Декларации, авторы должны разъяснить соответствующие моменты и привести свидетельство того, что спорные аспекты работы были однозначно одобрены соответствующим официальным органом. При описании экспериментов на животных авторы должны указывать, действовали ли они в соответствии с руководством (конкретного института и национальным) по обращению с лабораторными животными и их использованию.

(Окончание в следующем номере)



БОРИС АЛЕКСЕЕВИЧ СИДОРЕНКО

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

19 января 2010 г. исполнилось 70 лет со дня рождения известного российского кардиолога и терапевта, заведующего кафедрой кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ, заместителя главного редактора журнала «Кардиология», заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Бориса Алексеевича Сидоренко.

Б.А.Сидоренко родился 19 января 1940 года в Харькове. Его отец был агрономом-микробиологом, мама — пианисткой. Три его дяди (братья отца) были врачами, а дед — фельдшером в селе Рашевка Полтавской губернии. В девятилетнем возрасте Борис Алексеевич вместе с семьей переехал в Москву, где с серебряной медалью окончил среднюю школу.

С 1956 по 1962 гг. он учился во 2-м Московском медицинском институте им. Н.И.Пирогова. Еще в студенческие годы проявил интерес и склонность к научной работе, занимаясь в научном кружке на кафедре госпитальной терапии, руководимой крупнейшим советским кардиологом и терапевтом, академиком АМН СССР, профессором Павлом Евгеньевичем Лукомским. На этой кафедре, из которой вышли многие известные отечественные кардиологи и терапевты, он прошел путь от клинического ординатора до доктора медицинских наук.

Работая на кафедре, Б.А.Сидоренко увлеченно изучал водно-электролитные расстройства и диуретическую терапию у больных с хронической сердечной недостаточностью, что стало содержанием его кандидатской (1967) и докторской диссертаций (1975).

В 1978 г. по приглашению академика Е.И.Чазова он возглавил отделение атеросклероза и хронической коронарной недостаточности Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. Сразу же активно включился в проспективное исследование по сравнению хирургического и медикаментозного лечения больных со стабильной стенокардией в рамках советско-американского научного сотрудничества. Данные коронарной ангиографии стали ключевым критерием

отбора больных в исследование. В отделении всесторонне изучались функциональные нагрузочные пробы, в том числе фармакологические, роль спазма в патогенезе и клинических проявлениях ИБС, особенности ИБС у женщин, в масштабах страны была внедрена функциональная классификация стенокардии. Монография «Стенокардия» (в соавторстве с В.С. Гасилиным) выдержала 2 издания (1981, 1987) общим тиражом 250 тысяч экземпляров и стала настольной книгой для практических врачей.

В те же годы, являясь главным внештатным кардиологом города Москвы, Б.А.Сидоренко много сделал для развития кардиологической службы города в самый трудный — начальный период ее становления.

В 1986 г. профессор Б.А.Сидоренко перешел на работу в IV Главное управление МЗ СССР (ныне медицинская служба Управления делами Президента РФ), где с тех пор возглавляет кафедру кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра. Одновременно Борис Алексеевич является научным руководителем по терапии в Центральной клинической больнице с поликлиникой.

Будучи человеком деятельным и энергичным, Борис Алексеевич Сидоренко удачно сочетает работу врача, педагога и ученого. Врачи ценят его, как консультанта, за четкость клинического мышления, здоровый прагматизм при принятии решений, умение понять психологию больного. Постоянно на кафедре до 50 человек обучаются в клинической ординатуре по специальностям «Кардиология», «Терапия», «Функциональная диагностика».

На циклах повышения квалификации врачей клинические лекции Б.А. Сидоренко пользуются большим успехом. На кафедре проходят сертификационные циклы по кардиологии, терапии, функциональной диагностике (клиническая ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ, цветное дуплексное сканирование сосудов). Под руководством Б.А.Сидоренко на кафедре ведутся научные исследования по актуальным направлениям кардиологии — ишемическая болезнь сердца, инфаркт мио-

карда, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца. Разрабатываются современные методы функциональной диагностики. В рамках международных многоцентровых исследований изучались многие лекарственные средства: модуляторы ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, блокаторы вазопрессина, негликозидные инотропные средства, антиангинальные, антиаритмические, антитромботические и гиполипидемические средства.

Профессор Б.А. Сидоренко известен большим числом содержательных научных публикаций, среди которых более 500 журнальных статей, а также монографии и главы в руководствах. В соавторстве с В.Н. Ревенко вышла в свет монография «Психоэмоциональное напряжение и ишемическая болезнь сердца» (1988). Результатом плодотворного творческого сотрудничества с Д.В. Преображенским стали монографии «Бета-адреноблокаторы» (1996), «Клиническое применение антитромботических препаратов» (1997), «Лечение и профилактика сердечной недостаточности» (1997), «Антагонисты кальция» (1997), «Нитраты» (1998), «Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента» (1999), «Лечение артериальной гипертензии» (1999), «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2001), «Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов» (2001), «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности» (2002), «Медикаментозное лечение мерцания предсердий» (2003), «Ингибиторы АПФ и АТ1-ангиотензиновые блокато-

ры в клинической практике» (2004), «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности», 3-е исправленное издание (2004), «Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента» (2007), «Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность» (2009). Эти книги, написанные на современном уровне, обобщающие собственный клинический опыт, результаты многоцентровых исследований и международные рекомендации, пользуются большим успехом среди читателей — практических врачей, курсантов, преподавателей.

Под руководством Б.А. Сидоренко защищены 85 кандидатских и 15 докторских диссертаций. В 1996 г. он был удостоен почетного звания Заслуженный деятель науки РФ. Награжден орденом Дружбы.

В течение многих лет с 1967 г. Борис Алексеевич постоянно работает в журнале «Кардиология». Вначале как научный редактор и член редакционной коллегии, с 1972 г. — как ответственный секретарь редколлегии журнала, а в последние годы в качестве заместителя главного редактора. Он много делает для поддержания высокого научного уровня и практической ценности публикаций, для решения организационных и финансовых проблем.

Редакционная коллегия и редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» выражают Борису Алексеевичу Сидоренко свои теплые пожелания доброго здоровья, семейного благополучия, творческих успехов.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 5–7 ОКТЯБРЯ 2010 МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 5–7 октября 2010 в Москве, в новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А. Проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Конгресса:

- Диспансеризация кардиологических больных.
- Фундаментальные исследования в кардиологии.
- Новые медицинские технологии в кардиологии.
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Совершенствование организации кардиологической службы.

Научная программа Конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на официальном сайте Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) www.scardio.ru за 1,5–2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму и подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость публикации тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК: до 1 июня 2010 г. — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2010 г. — 2000 руб., с 1 сентября 2010 г. — 2400 руб. (соответственно, 55 у.е., 65 у.е., 80 у.е. по курсу ЦБ РФ на день оплаты).

Публикация тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса молодых ученых. Публикация тезисов для этих категорий также производится бесплатно.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу: registrasiya@gnicpm.ru.

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г. Москвы
БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2010; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2010.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2010 г.

Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница А4; поля сверху, снизу, справа и слева — по 3 см., шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков.
2. В заглавии должны быть указаны: название тезисов (заглавными буквами); с новой строки — фамилии и инициалы авторов; с новой строки — учреждение, город, страна.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва (точку не ставить)

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы, распечатанные в двух экземплярах или записанные на цифровом носителе (дискета, компакт-диск), высылайте по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Оргкомитет Конгресса кардиологов.**
5. Тезисы также могут быть отправлены в электронном виде в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении. Например: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо приложить информацию о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта). Информация о контактном лице присылается распечатанной на отдельном листе (по почте) или отдельным файлом.

Тезисы, будут печататься факсимильно, без повторного набора и редакторской правки. Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, обращайтесь к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: aza-grebelny@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых. Условия участия:

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы до 12 апреля 2010 г. в Оргкомитет должны быть направлены следующие документы с пометкой «На конкурс»:
 - конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии);
 - тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов);
 - сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
 - направление от учреждения;
 - рекомендация научного руководителя.

Все документы должны быть представлены в 2-х экземплярах.

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> **после 20 июля 2010 г.**

Процедура финала конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых обращайтесь к Карповой Алле Владимировне. Тел: (495) 621 88 82 раб тел, e-mail: akarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- сателлитные симпозиумы;
- доклады в рамках научной программы;
- выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе:

programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Салют» и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии, тел.: (495) 730 61 18, факс: (495) 956 89 34, e-mail: j.polyanskaya@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, оплативших бронь.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петровверигский пер., 10, каб. 261 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)

Оргкомитет Конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс: (495) 624 45 93

Тел.: (495) 627 03 95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российского национального конгресса кардиологов Москва, 6–8 октября 2009 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2009 года на электронный адрес:

registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации просим обращаться к Капустинной Анне Владимировне.

Тел: (495) 627-03-60, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ НА 2010 ГОД

Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1. IV Всероссийская конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения»	4-5 февраля	г. Москва
2. 12-й Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология 2010»	24-26 февраля	г. Москва
3. VI Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертензия и ее осложнения»	2-3 марта	г. Москва
4. Всероссийская конференция «Проблемы охраны, укрепления здоровья и профилактики неинфекционных заболеваний у населения Российской Федерации»	20-21 апреля	г. Вологда
5. Съезд кардиологов и терапевтов Центрального федерального округа России «Объединение усилий кардиологов и терапевтов в снижении сердечно-сосудистой смертности»	23 апреля	г. Иваново
6. 11-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). 4-й Российский конгресс «Клиническая электрокардиология»	28-29 апреля	г. Санкт-Петербург
7. Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук»	19-21 мая	г. Тюмень
8. Всероссийская конференция с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация – 2010»	26-27 мая	г. Москва
9. Девятый съезд кардиологов Южного федерального округа «Современные проблемы и нерешенные вопросы сердечно-сосудистой патологии»	27-29 мая	г. Кисловодск
10. Международная конференция «Современная кардиология: эра инноваций»	24-25 июня	г. Томск
11. Российский национальный конгресс кардиологов	05-07 октября	г. Москва
12. III съезд кардиологов Приволжского федерального округа	26-27 ноября	г. Самара
13. Сердечная недостаточность – 2010. Конгресс ОССН	15-16 декабря	г. Москва
О других мероприятиях ВНОК можно узнать на сайте: www.scardio.ru		

СПРАВКА О РАБОТЕ РЕДАКЦИИ ЖУРНАЛА «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2009 ГОДУ

В 2009 г. поступило 75 статей. Отклонено — 5 статей (6,7%).

Статьи, опубликованные в 2009 году, рецензировали: к.м.н. Аничков Д.А., к.м.н. Ахмеджанов Н.М., д.м.н. Горбунов В.М., к.м.н. Горнякова Н.Б., к.м.н. Иванова Л.П., к.м.н. Колос И.П., к.м.н. Комаров А.Л., проф. Конради А.О., к.м.н. Концевая А.В., проф. Котовская Ю.В., к.м.н. Кукушкин С.К., к.м.н. Кутишенко Н.П., к.м.н. Лукина Ю.В., проф. Мазаев В.П., проф. Марцевич С.Ю., проф. Метельская В.А., к.м.н. Мешков А.Н., к.м.н. Нарусов О.Ю., к.м.н. Новикова Т.Н., к.б.н.

Олферьев А.М., к.м.н. Самойленко Е.Ю., к.м.н. Сердюк С.Е., проф. Сулимов В.А., д.м.н. Сусеков А.В., к.м.н. Толпыгина С.Н., д.м.н. Фомин В.В., д.м.н. Шерашов В.С., к.м.н. Шрейдер, проф. Якусевич В.В.

В 2009 году срок между поступлением статьи в редакцию и ее приемом в печать составил 32 ± 5 дней; время от поступления статьи до ее публикации — $2,3 \pm 0,3$ месяцев.

В 2009 г. полностью переведены на английский язык шесть статей, посвященных результатам оригинальных исследований.

ПРЕСС-РЕЛИЗ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРЕМИИ «ПУРПУРНОЕ СЕРДЦЕ»

В октябре 2009 г. в Санкт-Петербурге стартовал образовательный цикл для специалистов в области сердечно-сосудистых заболеваний с не совсем обычным названием — «Деловые игры кардиологов 3-го сезона»

Этот уникальный образовательный цикл является одной из совместных инициатив Генерального партнера национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» — российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» — и кафедры кардиологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, которая в 2009 г. стала лауреатом этой Премии сразу в двух номинациях — как лучший образовательный центр года и за лучший образовательный проект для кардиологов.

«Стимулирование кардиологов к повышению квалификации, применению новейших методик и технологий, знакомству с новыми достижениями — одна из основных задач Премии «Пурпурное сердце». Но важно не только стимулировать, но и обеспечить реальную возможность достижения этого, — комментирует д-р Ласло Почайи, Председатель Попечительского совета Премии «Пурпурное сердце», генеральный директор российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС». — «Деловые игры кардиологов» — это проект, который не только дает самые современные знания в области лечения заболеваний сердца, но и учит думать, размышлять, адаптировать эти знания под различные ситуации и способствует приобретению реального практического опыта».

В образовательном проекте принимают участие российские кардиологи и врачи-терапевты, которые, разделившись на 7 команд по 7-9 человек, соревнуются между собой в уровне профессиональных знаний и опыта в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

«Деловые игры кардиологов» включают 11 семинаров (игр), каждый из которых предполагает разбор двух клинических случаев сочетанной сердечно-сосудистой патологии. В ходе обсуждения разбираются современные рекомендации по диагностике и лечению основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводятся сведения о новых лекарственных препаратах и особенностях их клинического применения.

Профессор Н.Б. Перепеч, заведующий кафедрой

кардиологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова отмечает: «Деятельность нашей кафедры отличается нестандартным подходом к обучению врачей. С 2001-2002 гг. в образовательном процессе при проведении циклов широко используется мультимедийная и компьютерная техника. С 2009 года начато внедрение системы интерактивного преподавания, что позволяет повышать внимание аудитории, активно проводить контроль получаемых знаний и модифицировать содержание преподносимого материала в зависимости от результатов опроса слушателей. Наряду с традиционной формой обучения — лекцией — все более активно применяются такие формы, как клинический разбор, дискуссия, решение ситуационных задач, что, на наш взгляд, позволяет повысить эффективность преподавания в целом. Мы рады, что наши старания не остались незамеченными: победа в «Пурпурном сердце» дала нам новый стимул для развития наших возможностей и внедрения новых идей».

Все участники проекта по его завершении в июне 2010 года получают удостоверения государственного образца о прохождении цикла тематического усовершенствования по кардиологии.

Премия «Пурпурное сердце» признана одним из лучших просветительских проектов России

Ежегодная национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» вошла в тройку лучших российских проектов в категории «Просвещение» по версии национальной премии «Идея здоровья», подведение итогов которой состоялось 2 декабря 2009 г.

Уже четвертый год подряд Экспертный совет премии «Идеи здоровья», призванной поддерживать социальную инициативу в области распространения идей здоровья и поощрять наиболее значимые социальные проекты в области укрепления здоровья и повышения качества жизни на территории Российской Федерации, определяет победителей в пяти номинациях: «Просвещение», «Здоровое питание», «Профилактика», «Физическая культура» и «Личный вклад».

Национальная Премия для специалистов в области кардиологии «Пурпурное сердце» признана в этом году одним из лучших проектов, способствующих профессиональному развитию врачей и стимулирующих появление новых проектов и инновационных решений в

медицинской отрасли.

«Мы очень рады тому, что уже по итогам первого года своего существования Премия «Пурпурное сердце» получила столь высокую оценку. Для нас это значит, что мы двигаемся в верном направлении. Для многих лауреатов первого года проведения проекта «Пурпурное сердце» победа в нашем конкурсе стала не только стимулом к дальнейшему развитию, но и дала уникальную возможность представить свои достижения, научные разработки, результаты практической деятельности вниманию ведущих российских экспертов в области профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря этому лучшие из представленных на конкурс работ уже в этом году получили ре-

сурсную и организационную поддержку для дальнейшего развития», — рассказал Председатель Попечительского совета Премии «Пурпурное сердце», генеральный директор российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» д-р Ласло Почайи. «Уверен, сегодняшняя победа будет способствовать дальнейшей популяризации нашего конкурса и привлечет к участию еще большее количество претендентов», — особо подчеркнул он.

Помимо «Пурпурного сердца» в числе лучших в данной категории были названы проекты «Стоп СПИД — касается каждого» и «Здоровье и развитие молодежи ЮНИСЕФ».

Справка о Премии «Пурпурное сердце»

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» была учреждена в 2008 г. при содействии и поддержке Всероссийского научного общества кардиологов и Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ. Первая церемония награждения лауреатов состоялась 14 апреля 2009 г. в Москве в «Президент-отеле».

Основные цели Премии:

- Улучшение ситуации по сердечно-сосудистым заболеваниям на территории Российской Федерации.
- Восстановление престижа профессии врач-кардиолог.

Ежегодно благодаря организационной и ресурсной поддержке Попечительского совета под председательством генерального директора российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» д-ра Ласло Почайи для достижения поставленных целей реализуется комплекс задач: выявление и поощрение лучших специалистов, перспективных проектов, наиболее успешно работающих медицинских учреждений в области кардиологии; содействие профессиональному развитию молодых специалистов-кардиологов; создание условий для взаимодействия, общения и обмена опытом начинающих специалистов и ведущих кардиологов Российской Федерации; содействие в установлении контактов между медицинским кардиологическим сообществом, бизнес-структурами и представителями профильных комитетов Государственных органов для совместного решения задач по улучшению и сохранению здоровья граждан Российской Федерации; содействие внедрению инновационных исследований и передовых методов диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в повседневную врачебную практику.

Шестого января 2010 г. завершился прием заявок на участие в конкурсе на присуждение второй Премии «Пурпурное сердце» в пяти номинациях: «Гордость кардиологии», «Будущее кардиологии», «Лучшее учреждение года», «Лучший проект года» и «Мэтр кардиологии». Эти номинации ждут своих победителей, которых в марте 2010 г. определит Экспертный совет. Имена победителей и их конкурсные работы будут представлены в апреле 2010 г. на Торжественной Церемонии награждения лауреатов Премии.

ПРАВИЛА предоставления и публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4 от 18.12.06), Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.

Тел.: (495) 625-37-49;

или по электронному адресу: E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru, rpc@sticom.ru

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (замечок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.

6. 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.

7. 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.

8. Статья должна быть напечатана шрифтом 12 pt на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.

9. 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.

10. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

11. 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. Если графики должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

12. 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.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

14. 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.

15. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.

16. 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.**

17. 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.

18. В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего для остальных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.». Примеры оформления библиографического списка:

Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. J Am Coll Cardiol 1984;4:1222-30. Алексеева Н.П., Белова Е.В., Ларин В.Г. и др. Возможность использования небиволола у женщин с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Кардиология 2003;(10):72-5.

19. 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.

20. Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редакция может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.

21. Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

22. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.

23. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.

24. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

25. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

26. Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обновления произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.

27. 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.

28. Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

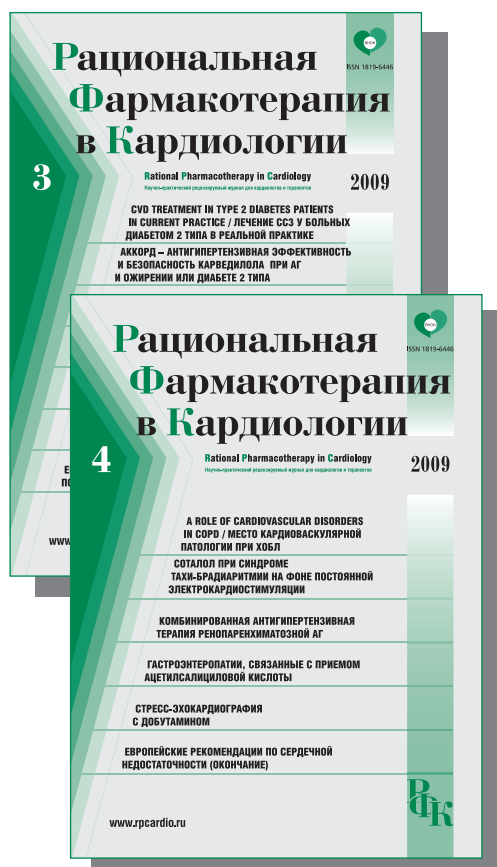
29. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.

30. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.

31. Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

32. 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.

33. 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.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция



ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

2010

ПОДПИСКА НА 2010 г

Вы можете оформить подписку на 2010 г. через издательство.

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru.**

E-mail: rpc@sticom.ru

Анкета читателя

Фамилия.....
Имя.....
Отчество
Почтовый индекс
Адрес доставки (подробно)

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

Защищая сосуды, продлевает жизнь



ХАРТИЛ®

рамирил: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14, 28



ХАРТИЛ (рамирил). **Форма выпуска.** Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** **Артериальная гипертензия:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней):** начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Недиабетическая или диабетическая нефропатия:** начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина - менее 20 мл/мин.

РУ № ЛС-000346

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru





Экватор[®]
амлодипин 5мг, лизиноприл 10мг

**В два раза больше
аргументов!**

Амлодипин - отличная эффективность
+ Лизиноприл - защита иАПФ



ГЕДЕОН РИХТЕР