



ISSN 1819-6446

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

6(3)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2010**

**Гомеопатия и доказательная медицина**

**Clinical and genetic factors of left ventricular hypertrophy / Клинические и генетические факторы гипертрофии левого желудочка**

**Анемия у больных ХСН**

**Ревматическая лихорадка –  
неисчезающее заболевание**

**Безопасность амиодарона при синдроме  
Вольфа-Паркинсона-Уайта**

**Лечение острого коронарного синдрома  
на догоспитальном этапе**

**Европейские рекомендации по оценке сердечно-  
сосудистого риска перед некардиальными операциями**



# Забота о главном



- ЗОКОР – базовый препарат для пациентов с высоким холестерином
- РЕНИТЕК – оригинальный эналаприл
- КО-РЕНИТЕК – две силы в одной таблетке

Мерк Шарп и Доум Идея Инк.

121059, Россия, г. Москва, площадь Европы, 2. Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Авторские права © 2009 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

Зокор®, Ренитек®, Ко-Ренитек® – зарегистрированная торговая марка компании Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США.

04-11-ZCR-2010-RUCA-69-JA



Забота о главном



# 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, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2010; v.6, N 3

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

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

**Подписной индекс «Роспечати»:**

20168 – для индивидуальных подписчиков

20169 – для предприятий и учреждений

**Подписной индекс «Пресса России»:**

81306 – для индивидуальных подписчиков

81309 – для предприятий и учреждений

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" допускается только с письменного разрешения Издателя ООО "Столичная Издательская Компания".

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук ([http://vak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/enumeration/2010/per-26-03-2010\(2\).doc](http://vak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/enumeration/2010/per-26-03-2010(2).doc))

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования, а также в международный Index Copernicus

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



Столичная  
Издательская  
Компания

**Издатель:** ООО "Столичная

Издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 19-2

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

E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto: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](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru)

### Editorial address:

Petroverigsky per. 10. Moscow 101990

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

E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto: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)

Дошчичин В. Л. (Москва)

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)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

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.

### Перевод

Казаковцева Т. А.

Чипигина Н. С.

### Translation

Kazakovtseva T. A.

Chipigina N. S.

### Администратор сайта

Краджян Д. А.

### Website Manager

Kradjyan D.A.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>В НОМЕРЕ</b> .....	285
<b>РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ</b>	
Гомеопатия в эпоху медицины, основанной на доказательствах Н.П. Кутишенко .....	292
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии Т.Ю. Кузнецова, Д.В. Гаврилов, Л.М. Самоходская, Д.В. Ребриков, С.А.Морозова, П.И. Макаревич, А.В. Колотвин, А.В. Балацкий, А.Ю. Постнов, С.А. Бойцов .....	294
Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, Е.К. Панферова .....	306
Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин .....	311
Антигипертензивные и антиоксидантные эффекты карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением В.А. Невзорова, Е.С. Потапова, О.В. Настрадаин .....	318
Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом Н.А. Кошелева, А.П. Ребров .....	323
Есть ли альтернатива фракции выброса в инструментальной оценке тяжести хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом? Т.А. Казаковцева, Н.А. Шостак .....	329
Влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова .....	333
Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких Д.А.Яхонтов, Н.Ф.Балабанова .....	339
Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих флувастатин замедленного высвобождения как добавление к стандартному лечению. Протокол открытого наблюдательного исследования А.В. Сусеков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик .....	345
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР</b>	
Ревматическая лихорадка — исчезающее заболевание: состояние вопроса, клинические наблюдения Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков, Д.Ю. Андрияшкина, М.С. Чурилова .....	349
К вопросу о безопасности введения амиодарона пациентам с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и фибрилляцией предсердий Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко .....	359
<b>ТОЧКА ЗРЕНИЯ</b>	
Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи С.Н.Терещенко, И.В.Жиров .....	363
<b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>	
Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола? Э.В. Кулешова .....	370
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b>	
Влияние комплексного гомеопатического препарата, содержащего коззим Q, на показатели окислительного стресса и гемодинамики при экспериментальном сахарном диабете С.Г. Дзукоев, В.А. Метельская, И.В. Можяева, Ф.С. Дзукоева .....	376
<b>ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY</b>	
Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R.S. Blumenthal .....	381
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ</b>	
Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA) .....	391
Комментарий к рекомендациям С.Р. Гиляревский .....	412
<b>ЮБИЛЕЙ</b>	
К 50-летию профессора Сергея Николаевича Терещенко .....	415
<b>ИНФОРМАЦИЯ</b>	
Российский национальный конгресс кардиологов 5-7 октября 2010 .....	417
Отчет о научно-образовательном форуме «Профилактическая Кардиология 2010» .....	419
Российско-индийский эпидемиологический проект .....	420
<b>ПРЕСС-РЕЛИЗ</b>	
Российский национальный конгресс "Человек и Лекарство". Москва, 14 апреля 2010 г. Интерактивная дискуссия "Болевые точки современной кардиологии: честные ответы на острые вопросы" .....	422
Вниманию авторов .....	426
Подписка на журнал .....	427

# CONTENTS

<b>IN THE ISSUE</b>	285
<b>EDITORIAL</b>	
<b>Homoeopathy in the era of evidence based medicine</b> N.P. Kutishenko	292
<b>ORIGINAL STUDIES</b>	
<b>Association of clinical and genetic factors with left ventricle hypertrophy in arterial hypertension</b> T.Yu. Kuznetsova, D.V. Gavrilov, L.M. Samohodskaya, D.V. Rebrikov, S.A. Morozova, P.I. Makarevich, A.V. Kolotvin, A.B. Balatsky, A.Yu. Postnov, S.A. Boitsov	294
<b>The gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients</b> V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, Ju.N. Rodionova, E.K. Panferova	306
<b>Clinical significance of anemic syndrome in patients with chronic heart failure</b> V.N. Larina, B.Ya. Bart, V.G. Larin	311
<b>Antihypertensive and antioxidative effects of carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight/obesity</b> V.A. Nevzorova, E.S. Potapova, O.V. Nastradin	318
<b>The specific features of heart and vessels remodeling in patients with chronic heart failure treated with lisinopril during 6 months</b> N.A. Kosheleva, A.P. Rebrov	323
<b>Is there an alternative to ejection fraction in instrumental evaluation of chronic heart failure severity in post-myocardial infarction patients?</b> T.A. Kazakovtseva, N.A. Shostak	329
<b>Effect of fluoxetine on sleep architecture in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome</b> O.V. Lyubshina, A.L. Vertkin, M.Yu. Maksimova	333
<b>Effects of calcium antagonists of the third generation in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease</b> D.A. Yakhontov, N.F. Balabanova	339
<b>Quality of life and compliance to therapy in patients following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release added to standard therapy. Protocol of the open-label observational study</b> A.V. Susekov, V.A. Bulatov, A.V. Vigdorchik	345
<b>CLINICAL DISCUSSION</b>	
<b>Rheumatic fever as nonvanishing disease: a problem state and clinical cases</b> N.A. Shostak, A.A. Klimenko, I.V. Novikov, D.J. Andrijashkina, M. S. Churilova	349
<b>Safety of amiodarone usage in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation</b> D.A. Kuzhel, G.V. Matyushin, E.A. Savchenko	359
<b>POINT OF VIEW</b>	
<b>Treatment of the acute coronary syndrome with ST segment elevation at the pre-hospital care</b> S.N. Tereshchenko, I.V. Zhironov	363
<b>CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY</b>	
<b>What does provide a clinical efficacy of metoprolol?</b> E.V. Kuleshova	370
<b>EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY</b>	
<b>Effect of complex homeopathic drug containing coenzyme Q on parameters of oxidative stress and hemodynamics in experimental diabetes mellitus</b> S.G. Dzugkoev, V.A. Metelskaya, I.V. Mozhaeva, F.S. Dzugkoeva	376
<b>FROM THE JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY</b>	
<b>Blumenthal screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients</b> J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R.S.	381
<b>THERAPY GUIDELINES</b>	
<b>Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery</b> The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA)	391
<b>Comments to the guidelines</b> S.R. Gilyarevsky	412
<b>JUBILEE</b>	
<b>To the 50-th anniversary of the birth of Prof. Sergey Nikolayevich Tereshchenko</b>	415
<b>INFORMATION</b>	
<b>Russian National congress of cardiology in October 5-7, 2010</b>	417
<b>Report on scientific and educational forum "Preventive cardiology 2010"</b>	419
<b>Russian-Indian epidemiology project</b>	420
<b>PRESS-RELEASE</b>	
<b>Russian National Congress "Man &amp; Drug". Moscow, April 14, 2010. Interactive discussion "Painful points of contemporary cardiology: honest answers to the thorny questions"</b>	422
<b>To author's attention</b>	426
<b>Subscription to the journal</b>	427

## Редакционная статья

### Гомеопатия и доказательная медицина (с. 292)

В редакционной статье Н.П. Кутишенко затронута животрепещущая тема — роль гомеопатии в эпоху современной медицины, основанной на доказательствах. Приведены данные ключевых мета-анализов и систематизированных обзоров, в которых какие-либо преимущества гомеопатических препаратов не показаны. Тем не менее, применение строгих методических подходов к изучению гомеопатических препаратов может принести реальные результаты.

Признак		n (%)
Возраст	До 50 лет (n=290)	77 (27%)
	Более 50 лет (n=382)	185 (48%)
Пол	Муж (n=450)	188 (42%)
	Жен (n=222)	74 (33%)
Степень АГ	1 степень (n=358)	92 (26%)
	2-3 степень (n=314)	170 (54%)
Давность АГ	До 10 лет (n=451)	146 (32%)
	Более 10 лет (n=221)	116 (52%)
Давность АГ	До 5 лет (n=287)	77 (27%)
	Более 5 лет (n=385)	185 (48%)
Наследственность по АГ	Отягощена (n=446)	165 (37%)
	Нет (n=218)	95 (44%)
Наследственность по РСК	Отягощена (n=166)	58 (35%)
	Нет (n=495)	203 (41%)
Ожирение	Нет (n=416)	145 (35%)
	Есть (n=256)	117 (46%)
Сахарный диабет	Есть (n=61)	40 (66%)
	Нет (n=611)	222 (36%)

## Оригинальные исследования

### Clinical and genetic factors of left ventricular hypertrophy / Клинические и генетические факторы гипертрофии левого желудочка (с. 294)

Т.Ю. Кузнецова и соавторы проанализировали ассоциации клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка у 672 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Авторы показали, что гипертрофия левого желудочка у больных АГ ассоциируется с возрастом, мужским полом, степенью и давностью АГ, ожирением и сахарным диабетом. При этом генетические факторы в меньшей степени ассоциировались с гипертрофией левого желудочка. Статья опубликована на английском и русском языках.

Таблица 1. Частота выявления ГЛЖ в зависимости от клинических факторов риска у больных АГ

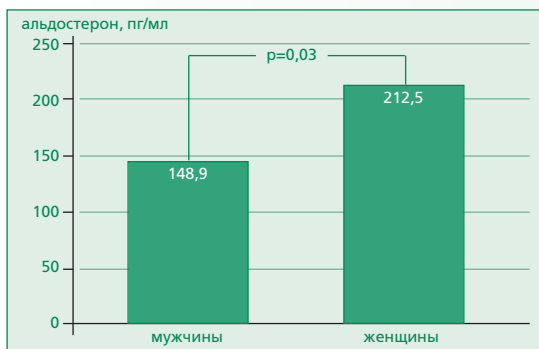


Рисунок 1. Гендерные различия уровня альдостерона у пациентов с АГ

### Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (с. 306)

В.И. Подзолков и соавторы изучили взаимосвязь состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с уровнем женских половых гормонов и маркерами поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ). Как оказалось, у больных АГ выявлены гендерные различия состояния РААС с более высокой концентрацией альдостерона у женщин в постменопаузе. Также у женщин с АГ выявлена взаимосвязь между активностью ренина плазмы, уровнем альдостерона, половыми гормонами и показателями почечной гемодинамики и индексом массы миокарда левого желудочка.

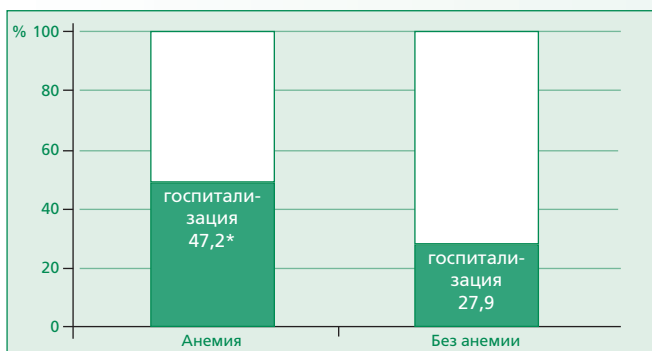


Рисунок 3. Частота госпитализаций больных ХСН в процессе наблюдения, \*  $p=0,007$   $\chi^2=7,36$  – значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии

### Анемия у больных ХСН (с. 311)

В.Н. Ларина и соавторы изучили распространённость анемии и её влияние на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Обследованы 282 пациента. Анемия была выявлена у 18,8% больных и у всех была лёгкой степени тяжести (уровень гемоглобина более 9 г/дл). Частота анемии у больных с сохранённой и сниженной фракцией выброса левого желудочка значительно не различалась. Выявлена тесная связь анемического синдрома при ХСН с возрастом, уровнем клиренса креатинина, сахарным диабетом и частотой госпитализаций вследствие сердечной декомпенсации.

**Карведилол и метопролол — антигипертензивный и антиоксидантный эффекты (с. 318)**

В.А. Невзорова и соавторы оценили эффективность антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом и ее влияние на оксидативный потенциал крови у 20 пациентов артериальной гипертензией 1 и 2 степени с избыточной массой тела/ожирением. Показаны высокая антигипертензивная эффективность, положительное влияние на оксидативный статус крови и хорошая переносимость терапии, основанной на карведилоле, в условиях повседневной клинической практики.

**Ремоделирование сердца и сосудов на фоне терапии лизиноприлом (с. 323)**

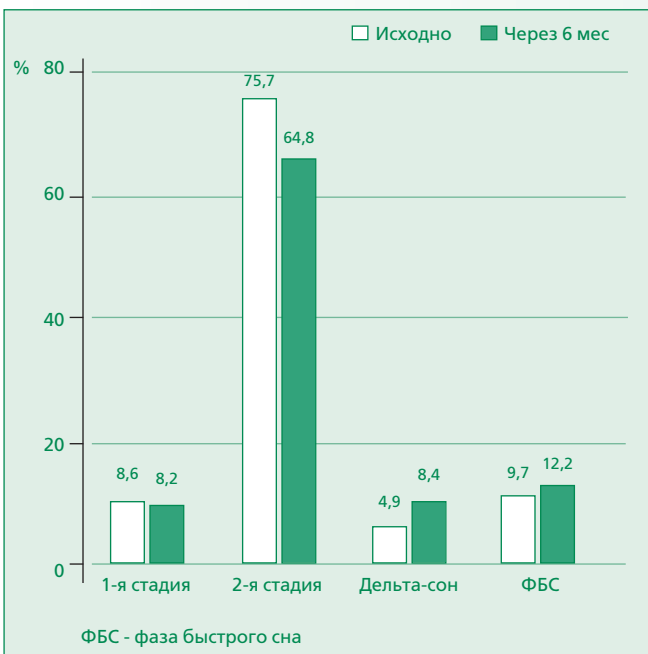
Н.А. Кошелева и А.П. Ребров изучили влияние длительной (6 мес.) комплексной терапии, включающей лизиноприл, на ремоделирование сердца и сосудов у 40 больных ХСН ишемического генеза. Наблюдалось повышение функционального класса ХСН у 30% пациентов, увеличение ударного объема левого желудочка, прирост фракции выброса ЛЖ, улучшение показателей жесткости артериальной стенки.

**Таблица 2. Коэффициенты корреляции со статусом больного, оцененным по ШОКС**

ЛП	0,56 (p<0,0001)	иКСО	0,55 (p<0,0001)
Слп	0,60 (p<0,0001)	ИСИР	-0,53 (p<0,0001)
КСРлп/КДРлп	0,61 (p<0,0001)	EPSS	0,53 (p<0,0001)
иКДР	0,39 (p<0,0001)	ИММ	0,37 (p<0,0001)
иКСР	0,49 (p<0,0001)	ИА	0,58 (p<0,0001)
ИСс	0,61 (p<0,0001)	Выраженность ДД	0,61 (p<0,0001)
ИСд	0,51 (p<0,0001)	МР	0,47 (p<0,0001)
ЕФлж	-0,48 (p<0,0001)	СДЛА	0,51 (p<0,0001)
иКДО	0,46 (p<0,0001)	МР	0,57 (p<0,0001)

**Оценка тяжести ХСН — есть ли альтернатива фракции выброса? (с. 329)**

Т.А. Казаковцева и Н.А. Шостак выявляли эхокардиографические показатели ремоделирования сердца, позволяющие наиболее информативно оценить тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 100 больных ИБС — постинфарктным кардиосклерозом. Отмечена наибольшая корреляция тяжести ХСН с выраженностью диастолической дисфункции, систолическим размером и объемом левого желудочка, индексом асинергии левого желудочка, интегральным систолическим индексом ремоделирования, степенью митральной регургитации. В то же время корреляция с фракцией выброса левого желудочка была менее выраженной.



**Рисунок 2. Архитектура сна на фоне терапии флуоксетином**

**Влияние флуоксетина на параметры сна (с. 333)**

О.В. Любшина и соавторы изучили влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и метаболическим синдромом. Авторы показали, что назначение флуоксетина пациентам с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне оказало положительное влияние на объективные показатели архитектуры сна и дыхательные нарушения во сне. Это улучшает адаптивную функцию сна и способствует уменьшению нарушений сна.

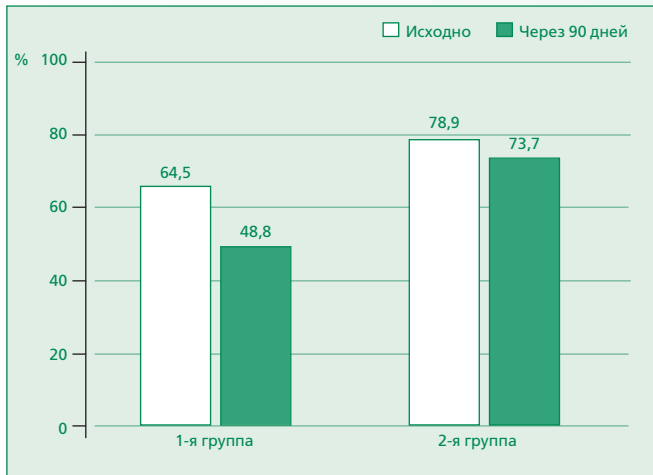


Рисунок 3. Число пациентов с недостаточным ночным снижением АД (non-dippers, night-peakers) в 1-й и 2-й группах

### АГ в сочетании с ХОБЛ - возможности антагонистов кальция (с. 339)

Д.А. Яхонтов и Н.Ф. Балабанова изучили влияние амлодипина малеата на суточный профиль АД, показатели вентиляционной функции легких, углеводного и липидного обмена, уровень С-реактивного белка, а также оценили безопасность его применения в составе комплексной терапии больных АГ в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Амлодипин в составе комплексной терапии показал высокую антигипертензивную эффективность с достижением целевого артериального давления (АД), нормализацией показателей суточного мониторирования АД, уменьшением числа пациентов с недостаточным ночным снижением АД. Обнаружены значимое улучшение объемных и скоростных показателей легочной вентиляции и тенденция к снижению систолического давления в легочной артерии.

### Флувастатин после транслюминальной коронарной ангиопластики — протокол исследования (с. 345)

А.В. Сусеков и соавторы представляют протокол исследования по изучению качества жизни и приверженности терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым показано назначение флувастатина замедленного высвобождения в добавление к стандартному лечению.

### Клинический разбор

#### Ревматическая лихорадка — неисчезающее заболевание (с. 349)

Н.А. Шостак и соавторы представляют 2 клинических случая заболевания острой ревматической лихорадкой, зарегистрированные в 2009 г. в Москве. Отмечены различные исходы заболевания при наблюдении в течение 6 и 10 мес. Описаны основные подходы к диагностике и лечению ревматической лихорадки с учетом современных отечественных и зарубежных рекомендаций.

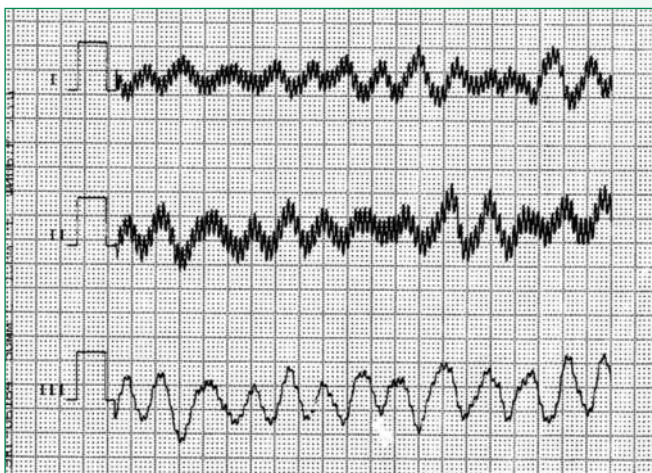


Рисунок 3. Трепетание желудочков во время внутривенного введения амиодарона

### Безопасность амиодарона при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (с. 359)

Д.А. Кужель и соавторы обсуждают вопрос о применении амиодарона у пациентов с фибрилляцией предсердий и синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, что может привести к развитию фибрилляции желудочков. Авторы подчеркивают, что назначение амиодарона таким пациентам должно сопровождаться высокой степенью готовности к реанимационным мероприятиям. Это подтверждает клинический случай, приведенный в статье.

**Таблица 2. Предварительный алгоритм диагностических манипуляций на догоспитальном этапе у пациента с ОКС и подъемом сегмента ST**

1. Определение ЧДД, ЧСС, АД, насыщения крови O <sub>2</sub>
2. Регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях
3. Мониторирование ЭКГ на всем этапе лечения и транспортировки пациента
4. Обеспечение готовности к возможной дефибрилляции и СЛР
5. Обеспечение внутривенного доступа
6. Короткий прицельный анамнез, физикальное обследование
ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений

### Точка зрения

#### Лечение острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе (с. 363)

С.Н. Терещенко и И.В. Жиров обсуждают вопросы организации медицинской помощи на догоспитальном этапе у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и подъемом сегмента ST. Приведен алгоритм диагностики и оказания неотложной помощи пациенту с ОКС и подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе. Подчеркнута значимость реперфузионной терапии как ключевого аспекта лечения пациентов данной группы. Обсуждаются преимущества и недостатки каждого из методов реперфузионной терапии и алгоритм их выбора.

### Актуальные вопросы клинической фармакологии

#### Клиническая эффективность метопролола (с. 370)

Э.В. Кулешова обсуждает связь различных солей метопролола (тартрата, сукцината и фумарата) и его лекарственных форм (с немедленным, контролируемым и замедленным высвобождением препарата) с клинической эффективностью. Анализируются данные рандомизированных клинических исследований, составивших доказательную базу для применения различных лекарственных форм метопролола при лечении больных артериальной гипертензией, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью.

### Экспериментальная фармакология

#### Комплексный гомеопатический препарат при экспериментальном сахарном диабете (с. 376)

С.Г. Дзугкоев и соавторы оценили влияние комплексного гомеопатического препарата убихинон композитум на гемодинамику, активность Na,K-АТФазы, показатели окислительного стресса и содержание метаболитов NO при экспериментальном сахарном диабете. Авторы показали, что введение экспериментальным животным препарата убихинон композитум восстанавливало концентрацию стабильных метаболитов NO, снижало интенсивность перекисного окисления липидов в крови и почечной ткани, уменьшало гемодинамические проявления микрососудистых осложнений сахарного диабета, повышало активность Na,K-АТФазы.

### Из Journal of the American College of Cardiology

#### Скрининг сердечно-сосудистого риска (с. 381)

Перевод статьи J. S. Berger и соавторов, выполненный с разрешения American College of Cardiology. Обсуждаются алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов.

### Рекомендации по лечению

#### Европейские рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед некардиальными операциями (с. 391)

Перевод Рекомендаций Европейского общества кардиологов по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях (первая часть). Также приводятся комментарии эксперта — С.Р. Гиляревского.

## ГОМЕОПАТИЯ В ЭПОХУ МЕДИЦИНЫ, ОСНОВАННОЙ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Н.П. Кутишенко

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

### Homoeopathy in the era of evidence based medicine

N. P. Kutishenko

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

Хорошо известно, что гомеопатия основана на принципах, к которым современная медицина относится достаточно скептически, кроме того, безопасность и эффективность большинства гомеопатических методов лечения не подвергались объективной проверке, а немногие осуществленные клинические испытания гомеопатических препаратов не выявили существенных различий между гомеопатическим средством и плацебо.

Данные метаанализов, посвященных изучению эффективности гомеопатических препаратов, позволили выявить лишь небольшое количество исследований с положительными результатами [1, 2, 3], более того результаты имеющихся в настоящее время в базе данных Кокрановского сотрудничества обзоров и обобщений исследований по гомеопатии не показали преимущество гомеопатических препаратов по отношению к плацебо [4]. В настоящее время имеется недостаточно данных в пользу клинической эффективности гомеопатических препаратов при лечении астмы, деменции, стимуляции родовой деятельности [5, 6], также нет явных доказательств того, что гомеопатические препараты эффективны в лечении остеоартроза, мигрени или мышечной боли [7, 8]. Сравнительное изучение плацебо-контролируемых исследований гомеопатических и аллопатических препаратов показало, что клиническая польза от приема гомеопатических препаратов обусловлена исключительно эффектом плацебо [9]. Нельзя не учитывать и тот факт, что популярные и уважаемые профессио-

нальные журналы предпочитают не публиковать положительные результаты клинических исследований, выполненных с гомеопатическими препаратами, и, наоборот, в журналах альтернативной медицины публикуются предпочтительно результаты исследований с позитивным исходом, при этом авторы таких материалов стараются не акцентировать внимание читателей на соблюдении методических принципов при проведении данных исследований [10].

Организации здравоохранения, такие как Национальная служба здравоохранения Великобритании (National Health Service), Американская медицинская ассоциация (American Medical Association) и Федерация американских обществ экспериментальной биологии (The Federation of American Societies for Experimental Biology) сошлись во мнении, что использование гомеопатии не имеет достаточной доказательной базы, а в тех случаях, когда применяется в качестве альтернативы основному лечению, оно может нести угрозу здоровью и жизни людей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) высказалась против применения гомеопатии при лечении ВИЧ-инфекции, туберкулеза, малярии и ряда других заболеваний, тем самым однозначно продемонстрировав свою позицию в отношении этого вида лечения.

Несмотря на точку зрения официальной медицины, исследования клинической эффективности гомеопатических препаратов с позиций доказательной медицины остаются одной из главных задач данного метода. Подобные исследования не теряют своего значения в целях понимания перспективности гомеопатических методов лечения в отдельных областях медицины. Оптимальным ответом могут служить результаты клинических исследований, проведенных в соответствии с требованиями и стандартами международных клинических исследований лекарственных средств «Надлежа-

Сведения об авторах:

**Кутишенко Наталья Петровна,**

д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ профилактической медицины.

E-mail: kutishenko@gnicpm.ru

щей Клинической Практики» - Good Clinical Practice (GCP).

Хотелось бы обратить внимание читателей на работу, в которой были осуществлены достаточно строгие методические подходы при изучении влияния комплексного гомеопатического препарата убихинон ко-м-позитум на показатели окислительного стресса и гемодинамики при экспериментальном сахарном диабете [11]. Вполне возможно, что данная работа является одной из немногих в области изучения гомеопатических средств, в которой было убедительно продемонстрировано, что конкретные компоненты, входящие в состав изучаемого препарата, могут оказывать свое по-

ложительное влияние на функциональную активность сосудистого эпителия.

В нашей стране любой врач любого медицинского учреждения может рекомендовать пациентам гомеопатические средства, так как они являются препаратами безрецептурного отпуска. Поскольку доказательная медицина стала основой практики современного врача, только данные грамотно проведенных клинических исследований по эффективности комплексных гомеопатических лекарственных средств могут использоваться с целью рекомендации для включения в схемы медикаментозного лечения.

## Литература

1. Kleijnen J., Knipschild P., ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302 (6772):316-23.
2. Linde K., Clausius N., Ramirez G. et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350(9081):834-43.
3. Linde K., Jonas W.B., Melchart D., Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):526-31.
4. Ernst E. Homeopathy: what does the "best" evidence tell us? *Med J Aust* 2010;192(8):458-60.
5. McCarney R.W., Linde K., Lasserson T.J. Homeopathy for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
6. McCarney R., Warner J., Fisher P. et al. Homeopathy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000353.
7. Long L; Ernst E. Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Br Homeopath J* 2001;90(1):37-43.
8. Jonas, W.B., Kaptchuk, T.J., Linde, K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med* 2003;138: 393-9.
9. Shang A., Huwiler-Müntener K., Nartey L. et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
10. Caulfield, T.A., DeBow S. A systematic review of how homeopathy is represented in conventional and CAM peer reviewed journals. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:12.
11. Дзугоев С.Г., Метельская В.А., Можая И.В., Дзугоева Ф.С. Влияние комплексного гомеопатического препарата, содержащего коэнзим Q, на показатели окислительного стресса и гемодинамики при экспериментальном сахарном диабете. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(3):376-380.

## ASSOCIATION OF CLINICAL AND GENETIC FACTORS WITH LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY IN ARTERIAL HYPERTENSION

T.Yu. Kuznetsova<sup>1\*</sup>, D.V. Gavrilov<sup>2</sup>, L.M. Samohodskaya<sup>3</sup>, D.V. Rebrikov<sup>4</sup>, S.A. Morozova<sup>4</sup>, P.I. Makarevich<sup>3</sup>, A.V. Kolotvin<sup>3</sup>, A.B. Balatsky<sup>5</sup>, A.Yu. Postnov<sup>5</sup>, S.A. Boitsov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University, Chair of faculty therapy. Prosp. Lenina 33, Petrozavodsk, 185000 Russia

<sup>2</sup> Hospital of urgent medicine. Ul. Kirova 40, Petrozavodsk, 185000 Russia

<sup>3</sup> Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Lomonosovskiy prosp. 31-5, Moscow, 119192 Russia

<sup>4</sup> Research and Production Company "DNK-Technology". Kashirskoye shosse 24-2, Moscow, 115478 Russia

<sup>5</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

#### Association of clinical and genetic factors with left ventricle hypertrophy in arterial hypertension

T.Yu. Kuznetsova<sup>1\*</sup>, D.V. Gavrilov<sup>2</sup>, L.M. Samohodskaya<sup>3</sup>, D.V. Rebrikov<sup>4</sup>, S.A. Morozova<sup>4</sup>, P.I. Makarevich<sup>3</sup>, A.V. Kolotvin<sup>3</sup>, A.B. Balatsky<sup>5</sup>, A.Yu. Postnov<sup>5</sup>, S.A. Boitsov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University, Chair of faculty therapy. Prosp. Lenina 33, Petrozavodsk, 185000 Russia

<sup>2</sup> Hospital of urgent medicine. Ul. Kirova 40, Petrozavodsk, 185000 Russia

<sup>3</sup> Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Lomonosovskiy prosp. 31-5, Moscow, 119192 Russia

<sup>4</sup> Research and Production Company "DNK-Technology". Kashirskoye shosse 24-2, Moscow, 115478 Russia

<sup>5</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

**Aim.** To evaluate association of clinical and genetic factors with left ventricle hypertrophy (LVH) in patients with arterial hypertension (HT).

**Materials and methods.** 672 patients with HT were involved, aged 50.6 y.o. in average, men 67%. Laboratory assays, ECG, echocardiography were performed. Control group included 184 healthy persons. Genotyping with single-nucleotide substitutions of the endothelial NO synthase (eNOS) Glu298Asp gene, the C242T of the NADPH oxidase p22phox subunit and the angiotensin 2 receptor type 1 A1166C gene was carried out using a polymerase chain reaction (PCR) with evaluating of restriction fragments length polymorphism, while with substitutions of the angiotensinogen M235T, G(-6)A gene allele-specific PCR "in real time" was applied.

**Results.** LVH was found in 39% of patients. It was more frequent in persons above 50 years old (OR 2.8,  $p < 0.0001$ ), in men (OR 1.43,  $p = 0.035$ ), in HT of degree 2-3 (OR 3.35,  $p < 0.0001$ ), HT duration more than 5 years (OR 2.52,  $p < 0.05$ ), in obesity (OR 1.57,  $p = 0.005$ ) or diabetes (OR 3.33,  $p < 0.0001$ ) presence. At genetic factors evaluation decrease of LVH risk was revealed in persons with the MM polymorphism of the angiotensinogen M235T gene (OR 0.506,  $p = 0.0187$ ). Association of the MM genotype with LVH risk lowering was more obvious at the young age (OR 0.31,  $p = 0.018$ ). The A allele of the eNOS gene Glu298Asp polymorphism increased risk of LVH development when HT was diagnosed in the young age (OR 1.98,  $p = 0.037$ ) and in women up to 50 years old (OR 2.34,  $p = 0.027$ ). The T allele of the p22phox NADPH oxidase gene C242T polymorphism correlated with LVH risk reduction in HT patients up to 50 years old (OR 0.6,  $p = 0.01$ ), the C allele – with increase of it (OR 1.66,  $p = 0.01$ ), this influence was more noticeable in women up to 50 years old (T allele – OR 0.21; C allele – OR 4.57,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** Hypertensive LVH correlates with age, male gender, HT degree and duration, obesity and diabetes mellitus. Genetic factors were less associated with LVH.

**Key words:** left ventricle hypertrophy, risk factors, genetic polymorphism.

**Rational Pharmacother. Card.** 2010;6(3):294-305

#### Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии

Т.Ю. Кузнецова<sup>1\*</sup>, Д.В. Гаврилов<sup>2</sup>, Л.М. Самоходская<sup>3</sup>, Д.В. Ребриков<sup>4</sup>, С.А. Морозова<sup>4</sup>, П.И. Макаревич<sup>3</sup>, А.В. Колотвин<sup>3</sup>, А.В. Балацкий<sup>5</sup>, А.Ю. Постнов<sup>5</sup>, С.А. Бойцов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Петрозаводский государственный университет, кафедра факультетской терапии. 185000 Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

<sup>2</sup> Больница скорой медицинской помощи. 185000 Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119192 Москва, Ломоносовский пр., дом 31, корп. 5

<sup>4</sup> Научно-производственная фирма «ДНК-Технология». 115478 Москва, Каширское ш., д. 24, к. 2

<sup>5</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

**Цель.** Анализ ассоциации клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Обследованы 672 пациента АГ, средний возраст 50,6 лет, мужчин 67%. Выполнялись лабораторные исследования, ЭКГ, эхокардиография. Группу контроля составили 184 человека. Генотипирование по однонуклеотидным заменам Glu298Asp гена эндотелиальной NO синтазы, C242T субъединицы p22phox NADPH оксидазы и A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину 2 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, а по заменам M235T, G(-6)A гена ангиотензиногена с помощью аллель-специфичной ПЦР «в реальном времени».

**Результаты.** ГЛЖ диагностирована у 39% больных, чаще в возрасте старше 50 лет (ОШ 2.8,  $p < 0.0001$ ), у мужчин (ОШ 1.43,  $p = 0.035$ ), при наличии 2-3 степени АГ (ОШ 3.35,  $p < 0.0001$ ), давности АГ более 5 лет (ОШ 2.52,  $p < 0.05$ ), при наличии ожирения (ОШ 1.57,  $p = 0.005$ ), сахарного диабета (ОШ 3.33,  $p < 0.0001$ ). При анализе генетических факторов обнаружено снижение риска ГЛЖ при наличии генотипа MM полиморфизма M235T гена ангиотензиногена (ОШ 0.506,  $p = 0.0187$ ). В молодом возрасте генотип MM в большей степени ассоциировался со снижением риска ГЛЖ (ОШ 0.31,  $p = 0.018$ ). Повышал риск развития ГЛЖ аллель A полиморфизма Glu298Asp гена эндотелиальной NO синтазы при установлении АГ в более молодом возрасте (ОШ 1.98,  $p = 0.037$ ) и у женщин до 50 лет (ОШ 2.34,  $p = 0.027$ ). Т аллель полиморфизма C242T p22phox гена NADPH оксидазы ассоциировался со снижением риска ГЛЖ у больных АГ в возрасте до 50 лет (ОШ 0.6,  $p = 0.01$ ), С аллель – с повышением (ОШ 1.66,  $p = 0.01$ ), в большей степени это влияние обнаружено у женщин в возрасте до 50 лет (Т аллель – ОШ 0.21, С аллель – ОШ 4.57,  $p = 0.001$ ).

**Заключение.** ГЛЖ у больных АГ ассоциируется с возрастом, мужским полом, степенью и давностью АГ, ожирением и сахарным диабетом. Генетические факторы в меньшей степени ассоциировались с ГЛЖ.

**Ключевые слова:** гипертрофия левого желудочка, факторы риска, генетический полиморфизм.

**РФК 2010;6(3):294-305**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eme@karelia.ru

#### Сведения об авторах:

**Кузнецова Т. Ю.**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой

факультетской терапии медицинского факультета

Петрозаводского государственного университета

**Гаврилов Д. В.**, заведующий кардиологическим отделением

больницы скорой медицинской помощи

**Самоходская Л. М.**, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник

лаборатории геномных и клеточных технологий факультета

фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Ребриков Д. В.**, д.б.н., директор по науке

научно-производственной фирмы «ДНК-Технология»

**Морозова С. А.**, к.б.н., научный сотрудник

научно-производственной фирмы «ДНК-Технология»

**Макаревич П. И.**, аспирант факультета фундаментальной

медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Колотвин А. В.**, научный сотрудник ООО «Университетская

медицина», факультет фундаментальной медицины МГУ им.

М.В. Ломоносова

**Балацкий А.В.**, ординатор Российского кардиологического

научно-производственного комплекса

**Постнов А.Ю.**, д.м.н., руководитель лаборатории медицинской

генетики Российского кардиологического

научно-производственного комплекса

**Бойцов С.А.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора

Российского кардиологического научно-производственного

комплекса

Left ventricle hypertrophy (LVH) is one of the basic markers of arterial hypertension (HT) severity, it comes as a significant independent risk factor of sudden death, myocardial infarction, stroke and some other cardiovascular complications [1,2]. Framingham study shows that left ventricle mass (LVM) increase by 50 g/m<sup>2</sup> is accompanied by a 2,21-times rise of relative 4-years cardiovascular risk for women and a 1,73-times rise for men [3].

Today predictors of LVH development in HT patients are well studied. These are blood pressure level, age, gender, body mass, cardiovascular disorders. Smoking, physical activity, overuse of salt and alcoholic drinks are rather important too. However hypertrophy severity does not always correspond to hypertension duration, blood pressure level and some other factors. That is why in recent years investigators have been interested much in genetic aspects of LVH development. More than 30 genes, the structure and functional state of which are connected with LVM index, have been identified by now. These genes encode synthesis of sarcomeres proteins, different growth factors, renin-angiotensin-aldosterone system components, natriuretic peptides and some other elements regulating hemodynamics, proteins connected with calcium transport, and hormones synthesis. Majority of studies investigate relation between variants of polymorphism and level of expression of genes that encode proteins participating in blood pressure (BP) regulation. However, research data are rather dissonant and distinguish significantly in different populations. Besides, new genes, which could be responsible for LVH development, are being searched actively.

The aim of the study is to analyze association of clinical and genetic factors with left ventricle hypertrophy in hypertensive patients.

## Materials and methods

A total of 856 patients were included into the study. The main group consisted of 672 HT patients (450 men and 222 women), who were registered in an out-patient hospital of a large industrial enterprise. Mean age of the patients of the main group was 50,9±8,7 (18-83 years), of men – 50,6±9,5 years, of women – 51,6±6,7 years. 89% of the patients with (HT) were the Slavs (the Russians, the Ukrainians, the Belorussians), 7% - the Finns and the Karelians, 4% - other nationalities (the Lithuanians, the Chuvash, the Tatars, the Germans, the Jewish and some others).

HT diagnosis, its stage and risk stratification was defined in according to the Russian Guidelines on HT [4]. Data were registered in a special non-legible form, which was the part of the unified medical info system used in the out-patient hospital where the study was conducted [5].

Control group included 184 patients without HT, diabetes, clinical signs of ischemic heart disease, and with-

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является одним из основных маркеров тяжести артериальной гипертензии (АГ), значимым независимым фактором риска внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений [1,2]. По данным Фремингемского исследования, увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 50 г/м<sup>2</sup> сопровождается возрастанием относительного 4-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений в 2,21 раз для женщин и в 1,73 раза для мужчин [3].

В настоящее время достаточно хорошо изучены предикторы развития ГЛЖ при АГ. Это степень повышения АД, возраст, пол, масса тела, наличие сердечно-сосудистой патологии, также могут иметь значение курение, уровень физической активности, избыточное потребление поваренной соли и алкоголя. Однако степень гипертрофии миокарда не всегда соответствует длительности АГ, уровню АД и наличию других факторов. В связи с этим, в последние годы особое внимание исследователей привлекают генетические аспекты возникновения ГЛЖ. Известно более 30 генов, структурное и функциональное состояние которых связано с величиной ММЛЖ. Это гены, кодирующие белки саркомеров, различные факторы роста, компоненты РААС, натрийуретические пептиды и другие элементы систем регуляции гемодинамики, а также связанные с транспортом кальция белки и синтез гормонов. Наибольшее количество работ посвящено изучению связи вариантов полиморфизма и уровня экспрессии генов, кодирующих белки, принимающие участие в регуляции уровня АД. Однако данные исследований противоречивы и существенно отличаются в различных популяциях. Кроме того, активно ведутся поиски новых генов, которые могут быть ответственны за развитие ГЛЖ при АГ.

Цель исследования – провести анализ ассоциации клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией.

## Материал и методы

Всего в исследование включены 856 пациентов. Из них 672 пациента с АГ (450 мужчин и 222 женщины), состоящих на диспансерном наблюдении (ДН) в поликлинике крупного промышленного предприятия, составили основную группу. Средний возраст пациентов основной группы составил 50,9±8,7 лет (18-83 года), у мужчин – 50,6±9,5 лет, у женщин – 51,6±6,7 лет. По национальности 89% пациентов с АГ – представители славянских народностей (русские, украинцы, белорусы), 7% – финны и карелы, 4% – другие национальности (литовцы, чуваша, татары, немцы, евреи и др.).

Диагноз АГ устанавливался согласно принятой стратификации риска при АГ [4]. Данные заносились в созданный нами для ДН пациентов с АГ электронный до-

out ECG signs of LVH. Men prevailed in this group ( $n=154$ ; 83%). Mean age of the patients in the control group was  $37 \pm 14$  (21-66 years), of men –  $33,9 \pm 13,8$  years, and of women –  $51,4 \pm 4,9$  years. 96% of the patients in the control group were the Slavs, 4% were the Finns, the Estonians, and the Germans.

The research was approved by the Republic Committee on medical ethics of Medical Faculty of the Petrozavodsk University (protocol №5, 19.04.04).

LVH was estimated by ECG (Sokolov-Lion's index  $>38$  mm, Cornell voltage duration product  $>2440$  mm $\times$ mc) and by echocardiography (left ventricle mass index  $\geq 125$  g/m $^2$  for men and  $\geq 110$  g/m $^2$  for women).

Lipids (total cholesterol, low-density and high-density lipoproteins, triglycerides), glucose and creatinine serum levels were evaluated. Urine analysis was also conducted.

Obesity was diagnosed at body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m $^2$ .

Polymorphisms of genes that encode proteins, participating in BP regulating and directly or indirectly influencing LVM, were studied. In particular we studied the Glu298Asp of the endothelial NO synthase (eNOS) gene – 672 patients; the C242T of the NADPH oxidase p22phox subunit gene – 672 patients; the M235T and the G(-6)A of the angiotensinogen (AGT) gene and the A1166C of the angiotensin 2 receptor type 1 (ATR 1) gene – 414 patients. Genotyping by single nucleotide substitutions of the Glu298Asp, C242T and A1166C was conducted by polymerase chain reaction (PCR) method with evaluation of restriction fragments length polymorphism, and in case of the M235T, G(-6)A - by "real-time" allele-specific PCR.

Significance of differences was evaluated using  $\chi^2$  test calculated with contingency table with STATISTICA 5,0 program (Statsoft). Besides, indices of relative risk (RR) and odds ratio (OR) were used for quantitative estimation of LVH development risk.

## Results

The following structure of risk factors was revealed in the main group:

- burdened familial history of HT ( $n=446$ ; 66%);
- burdened familial history in early cardiovascular events (ECE) ( $n=166$ ; 25%);
- smoking ( $n=312$ ; 46%);
- obesity ( $n=254$ ; 38%);
- hypercholesterolemia ( $n=419$ ; 62%);
- hypertriglyceridemia ( $n=208$ ; 31%);
- diabetes mellitus ( $n=61$ ; 9%).

Patients of the main group were split into three subgroups according to HT duration: less than 5 years ( $n=287$ ; 43%), 5-10 years ( $n=164$ ; 24%) and more than 10 years ( $n=221$ ; 33%).

кумент как часть единой медицинской информационной системы, используемой в поликлинике, на базе которой проводилось исследование [5].

В группу контроля вошли 184 человека без АГ, сахарного диабета, клинических проявлений ишемической болезни сердца и с отсутствием признаков ГЛЖ по данным ЭКГ. Средний возраст пациентов этой группы, среди которых преобладали мужчины ( $n=154$ ; 83%), составил  $37 \pm 14$  лет (21-66 лет). Средний возраст мужчин –  $33,9 \pm 13,8$  лет, женщин –  $51,4 \pm 4,9$  лет. В группе контроля по национальности также преобладали славяне – 96%, 4% составили финны, эстонцы, немцы.

Проведение исследования (методика обследования, правила забора образцов крови) одобрено на заседании Республиканского комитета по медицинской этике при МЗ РК и медицинского факультета ПетрГУ (протокол № 5 от 19.04.04).

ГЛЖ определялась при помощи ЭКГ (индекс Соколова-Лайона  $>38$  мм, Корнелльское произведение  $>2440$  мм  $\times$  мс) и эхокардиографии (индекс массы миокарда левого желудочка  $\geq 125$  г/м $^2$  для мужчин и  $\geq 110$  г/м $^2$  для женщин).

У пациентов оценивались липидный спектр, сыровоточные уровни глюкозы и креатинина. В программу лабораторного обследования входило определение общего уровня холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, сахара крови, креатинина, а также анализ мочи.

Наличие ожирения устанавливалось при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м $^2$ .

В данном исследовании изучались полиморфизмы генов, кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции уровня АД и прямо или косвенно влияют на величину ММЛЖ. Среди последних Glu298Asp гена эндотелиальной NO синтазы (eNOS) – 672 человека; C242T гена субъединицы p22phox NADPH оксидазы – 672 человека; M235T и G(-6)A гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину 2 (ATR 1) – 414 человек. Генотипирование по однонуклеотидным заменам Glu298Asp, C242T и A1166C проводилось методом ПЦР с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, а по заменам M235T, G(-6)A с помощью аллель-специфичной ПЦР «в реальном времени».

Статистическую значимость различий определяли с использованием критерия  $\chi^2$ , рассчитанного по таблицам сопряженности с помощью программы STATISTICA 5,0 (Statsoft). Кроме того, для количественной оценки риска развития ГЛЖ использовали показатели относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ).

## Результаты

В основной группе выявлена следующая структура

Examination showed LVH in 262 patients (39%). Table 1 shows LVH prevalence depending on some clinical and demographic characteristics.

Statistical analysis demonstrated that LVH was more frequent in men (42% vs 33%; RR 1,25; OR 1,43; CI: (1,24;1,26);  $p=0,035$ ), in patients with HT of 2-3 degree (degree 1 – 26%, degree 2-3 – 54%; RR 2,08; OR 3,35; CI: (2,05;2,11);  $p<0,001$ ) and in patients above 50 years old (RR 1,95; OR 2,83; CI: (1,93;1,96);  $p<0,001$ ).

LVH was more frequent in men over 55 years old and in women over 65 years old compared to younger patients: 62% vs 33%; RR 1,96; OR 3,51; CI: (1,903;2,03);  $p<0,001$  and 80% vs 30%; RR 2,608; OR 10,65; CI: (0,25;26,34);  $p=0,025$ , respectively.

LVH prevalence rises when HT duration increases (RR 1,79; OR 2,52; CI: (1,77;1,805);  $p<0,05$ ). LVH was less frequent in patients with HT and ECE burdened family history, but distinctions were insignificant. LVH correlated significantly with obesity (35% and 46%; RR 1,31; OR 1,57; CI: (1,28;1,33);  $p=0,005$ ) and diabetes (66% and 36%; RR 1,804; OR 3,33; CI: (1,58;2,05);  $p<0,001$ ).

Tables 2 and 3 demonstrate analysis of LVH dependence on different genotypes. In the main group of patients significant distinctions were observed only for one genotype – the M235T.

Variants of the Glu298Asp eNOS polymorphism in subgroups with and without LVH were distributed as follows: the GG genotype – 58% and 58% (RR 0,99; OR 0,99; CI: (0,98;1,005);  $p>0,05$ ); the AA genotype – 9% and 6% (RR 1,27; OR - 1,54; CI: (1,09;1,49);  $p>0,05$ ), the GA genotype – 33% and 36% (RR 0,92; OR 0,88; CI:

факторов риска:

- отягощенная наследственность по артериальной гипертензии ( $n=446$ ; 66%);
- отягощенная наследственность по ранним сердечно-сосудистым катастрофам (РСК) -  $n=166$  (25%);
- курение ( $n=312$ ; 46%);
- ожирение ( $n=254$ ; 38%);
- гиперхолестеринемия ( $n=419$ ; 62%);
- гипертриглицеридемия ( $n=208$ ; 31%);
- сахарный диабет ( $n=61$ ; 9%).

По длительности анамнеза АГ пациенты основной группы были распределены на три подгруппы: до 5 лет ( $n=287$ ; 43%), 5-10 лет ( $n=164$ ; 24%) и более 10 лет ( $n=221$ ; 33%).

В результате обследования ГЛЖ была выявлена у 262 человек (39%). В табл. 1 представлены данные о частоте встречаемости ГЛЖ в зависимости от ряда клинико-демографических показателей.

Проведенный статистический анализ показал, что ГЛЖ чаще встречается у мужчин (42% против 33%; OR 1,25; ОШ 1,43; ДИ: (1,24;1,26);  $p=0,035$ ), у пациентов с АГ 2-3 степени (1 степень – 26%, 2-3 степень – 54%; OR 2,08; ОШ 3,35; ДИ: (2,05;2,11);  $p<0,001$ ) и в возрасте старше 50 лет (OR 1,95; ОШ 2,83; ДИ: (1,93;1,96);  $p<0,001$ ).

Кроме того, ГЛЖ чаще наблюдалась как в подгруппе мужчин старше 55 лет (62% против 33%; OR 1,96; ОШ 3,51; ДИ: (1,903;2,03);  $p<0,001$ ), так и у женщин старше 65 лет (80% против 30%; OR 2,608; ОШ 10,65; ДИ: (0,25;26,34);  $p=0,025$ ) по сравнению с более молодыми пациентами.

Отмечено нарастание частоты ГЛЖ при увеличении

**Table 1. LVH prevalence according to clinical risk factors in patients with HT**

Index		n (%)
Age	Below 50 years ( $n=290$ )	77 (27%)
	Above 50 years ( $n=382$ )	185 (48%)
Gender	Men ( $n=450$ )	188 (42%)
	Women ( $n=222$ )	74 (33%)
HT degree	Degree 1 ( $n=358$ )	92 (26%)
	Degree 2-3 ( $n=314$ )	170 (54%)
HT duration	Less than 10 years ( $n=451$ )	146 (32%)
	More than 10 years ( $n=221$ )	116 (52%)
HT duration	Less than 5 years ( $n=287$ )	77 (27%)
	More than 5 years ( $n=385$ )	185 (48%)
HT family background	Positive ( $n=446$ )	165 (37%)
	Negative ( $n=218$ )	95 (44%)
ECE family background	Positive ( $n=166$ )	58 (35%)
	Negative ( $n=495$ )	203 (41%)
Obesity	Absent ( $n=416$ )	145 (35%)
	Present ( $n=256$ )	117 (46%)
Diabetes mellitus	Present ( $n=61$ )	40 (66%)
	Absent ( $n=611$ )	222 (36%)

**Таблица 1. Частота выявления ГЛЖ в зависимости от клинических факторов риска у больных АГ**

Признак		n (%)
Возраст	До 50 лет ( $n=290$ )	77 (27%)
	Более 50 лет ( $n=382$ )	185 (48%)
Пол	Муж ( $n=450$ )	188 (42%)
	Жен ( $n=222$ )	74 (33%)
Степень АГ	1 степень ( $n=358$ )	92 (26%)
	2-3 степень ( $n=314$ )	170 (54%)
Давность АГ	До 10 лет ( $n=451$ )	146 (32%)
	Более 10 лет ( $n=221$ )	116 (52%)
Давность АГ	До 5 лет ( $n=287$ )	77 (27%)
	Более 5 лет ( $n=385$ )	185 (48%)
Наследственность по АГ	Отягощена ( $n=446$ )	165 (37%)
	Нет ( $n=218$ )	95 (44%)
Наследственность по РСК	Отягощена ( $n=166$ )	58 (35%)
	Нет ( $n=495$ )	203 (41%)
Ожирение	Нет ( $n=416$ )	145 (35%)
	Есть ( $n=256$ )	117 (46%)
Сахарный диабет	Есть ( $n=61$ )	40 (66%)
	Нет ( $n=611$ )	222 (36%)

Table 2. / Таблица 2. The Glu298Asp of the eNOS and the C242T of the p22phox NADPH oxydase genes alleles and polymorphism variants distribution in HT patients with and without LVH and in the control group (%) / Распределение аллелей и вариантов полиморфизма генов Glu298Asp eNOS и C242T p22phox NADPH оксидазы у больных АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ и в группе контроля (%)

Genes polymorphism variants / Варианты полиморфизма генов		Patients with HT and LVH / Пациенты с АГ и ГЛЖ (n=262)	Patients with HT and without LVH / Пациенты с АГ без ГЛЖ (n=410)	Control group / Группа контроля (n=184)
Glu298Asp	GG	58	58	52
	GA	33	36	38
	AA	9	6	10
	A	25	24	29
C242T	CC	44	42	41
	CT	49	45	54
	TT	7	13	5
	T	32	35	34

All distinctions are insignificant / Все различия незначимы ( $p>0,05$ )

(0,904;0,94);  $p>0,05$ ). The p22phox NADPH oxydase C242T genotypes had almost the same frequency in both subgroups: the CC – 44% and 42% (RR 1,02; OR 1,04; CI: (1,01;1,04);  $p>0,05$ ), the TT – 7% and 13% (RR 0,65; OR 0,52; CI: (0,57;0,74);  $p>0,05$ ), the CT – 49% and 45% (RR 1,11; OR 1,203; CI: (1,103;1,13);  $p>0,05$ ).

Genotypes distribution of the AGT M235T gene polymorphism was different in patients with LVH: the MM genotype prevalence was significantly less in the LVH subgroup than in HT patients without LVH (12% vs 21% in MT and TT subgroups, RR 0,62; OR 0,506, CI: (0,55;0,708),  $p=0,0187$ ). Thus, various genotypes with the T allele were more frequent in HT patients with LVH – 65% vs 59%, but distinctions were insignificant due to a greater number of heterozygous variants in both subgroups (RR 1,16; OR 1,26; CI: (1,15;1,17),  $p>0,05$ ) (Table 3).

There were no significant distinctions in genotypes and alleles of the AGT G(-6)A gene distribution in HT patients with and without LVH: the GG genotype 26% and 25% (RR 1,03; OR 1,05; CI: (0,97;1,09);  $p>0,05$ ), the AA genotype – 15% and 21% (RR 0,78; OR 0,68; CI: (0,705;0,86);  $p>0,05$ ), the GA genotype – 62% and 54% (RR 1,12; OR 1,2; CI: (1,107;1,14);  $p>0,05$ ), A allele – 45% and 48% (RR 0,91; OR 0,87; CI: (0,908;0,93);  $p>0,05$ ). The A1166C polymorphism analysis showed higher prevalence of the CC genotype in HT patients with LVH compared to those without LVH (7% vs 3%; RR 1,64; OR 2,53; CI: (1,09;2,46);  $p>0,05$ ). Prevalence of the C allele was the same in the examined patients: 24% in patients with LVH (the control group showed the same result), 21% in HT patients without LVH (RR 1,13; OR 1,21; CI: (1,09;1,16),  $p>0,05$ ).

We evaluated LVH prevalence in different subgroups of patients: in men and women, in patients under and above 50 years old and also in patients with HT diagnosed before and after the age of 35. We also compared alleles distribution with control groups matched by age and gen-

anamnestic history of AH (OR 1,79; OШ 2,52; ДИ: (1,77;1,805);  $p<0,05$ ). ГЛЖ реже отмечалась у лиц с отягощенной наследственностью как по АГ, так и по РСК, но различия оказались статистически незначимыми. Выявлена статистически значимая взаимосвязь ГЛЖ с ожирением (35% и 46%; ОР 1,31; ОШ 1,57; ДИ: (1,28;1,33);  $p=0,005$ ), с сахарным диабетом (66% и 36%; ОР 1,804; ОШ 3,33; ДИ: (1,58;2,05);  $p<0,001$ ).

Анализ зависимости ГЛЖ от различных генотипов представлен в табл. 2 и 3. В основной группе пациентов достоверные отличия получены только для одного генотипа (M235T).

Варианты полиморфизмов Glu298Asp eNOS в подгруппах с ГЛЖ и без нее распределились следующим образом: генотип GG – 58% и 58% (ОР 0,99; ОШ 0,99; ДИ: (0,98;1,005);  $p>0,05$ ); генотип AA – 9% и 6% (ОР 1,27; ОШ 1,54; ДИ: (1,09;1,49);  $p>0,05$ ), генотип GA – 33% и 36% (ОР 0,92; ОШ 0,88; ДИ: (0,904;0,94);  $p>0,05$ ). Генотипы C242T p22phox NADPH оксидазы также примерно с одинаковой частотой встречались в обеих подгруппах: CC – 44% и 42% (ОР 1,02; ОШ 1,04; ДИ: (1,01;1,04);  $p>0,05$ ), TT – 7% и 13% (ОР 0,65; ОШ 0,52; ДИ: (0,57;0,74);  $p>0,05$ ), CT – 49% и 45% (ОР 1,11; ОШ 1,203; ДИ: (1,103;1,13);  $p>0,05$ ).

Полиморфизм гена M235T AGT по распределению генотипов отличался у больных АГ с наличием ГЛЖ: частота генотипа MM была значимо меньше в подгруппе с ГЛЖ, чем у больных АГ без ГЛЖ (12% против 21% в подгруппах MT и TT, ОР 0,62, ОШ 0,506, ДИ: (0,55;0,708),  $p=0,0187$ ). Соответственно, варианты генотипов с наличием T аллеля встречались при ГЛЖ чаще. Действительно, T аллель у больных АГ с ГЛЖ выявлялся с большей частотой – 65% против 59%, но различия не достигли уровня статистической значимости в связи с большей долей гетерозиготных вариантов полиморфизма в обеих подгруппах (ОР 1,16, ОШ 1,26, ДИ: (1,15;1,17),  $p>0,05$ ) (см. таблицу 3).

Не получено статистически значимых различий и в

Table 3. / Таблица 3. Distribution of alleles and polymorphism variants of the AGT gene M235T and G(-6)A and the A1166C of the ATR1 gene in HT patients with and without LVH and in the control group (%) / Распределение аллелей и вариантов полиморфизма M235T и G(-6)A гена AGT и A1166C гена ATR1 у больных АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ и в группе контроля (%)

Genes polymorphism variants / Варианты полиморфизма генов		Patients with HT and LVH / Пациенты с АГ и ГЛЖ	Patients with HT and without LVH / Пациенты с АГ без ГЛЖ	Control group / Группа контроля
M235T	MM	12*	21	14
	MT	46	39	40
	TT	42	40	46
	T	65	59	66
G(-6)A	GG	26	25	30
	GA	62	54	47
	AA	15	21	23
	A	45	48	47
A1166C	AA	58	61	60
	AC	35	36	31
	CC	7	3	9
	C	24	21	24

\*  $p=0,0187$  in comparison with the group of patients with HT and without LVH / по сравнению с группой пациентов с АГ без ГЛЖ

der. This analysis revealed some significant distinctions. Data are shown in Tables 4 and 5.

The T allele of the NADPH oxidase gene was rarer in patients with LVH below 50 years old compared to patients of the same age without LVH (28% vs 39%; RR 0,68; OR 0,6; CI: (0,65;0,71);  $p=0,01$ ). The C allele was associated with LVH risk increase in this age (72% vs 61%; RR 1,46; OR 1,66; CI: (1,45;1,47);  $p=0,01$ ). Prevalence of the T allele was the least in women with LVH below 50 years old – 14%, in women of the same age without LVH it was 43% (RR 0,28; OR 4,57; CI: (0,21;0,38);  $p=0,001$ ), the C allele prevalence was 86% and 57% (RR 3,5; OR 4,57; CI: (3,43;3,56);  $p=0,001$ ) respectively.

The A allele of the eNOS gene was rarer in men with HT with LVH compared to the control group but distinctions were insignificant (23% vs 30%; RR 0,85; OR 0,71; CI: (0,82;0,88);  $p=0,057$ ). At the same time the A allele was revealed in women below 50 years old more often than in women with HT but without LVH (33% vs 18%; RR 1,87; OR 2,34; CI: (1,605;2,19);  $p=0,027$ ). The A allele was also more often (33%) revealed in patients with LVH who had HT diagnosed before the age of 35 compared to 20% in the group of patients without LVH (RR 1,66; OR 1,98; CI: (1,49;1,85);  $p=0,037$ ).

Table 5 shows distribution of the M235T and the G(-6)A alleles of the AGT gene in subgroups of HT patients of different age.

распределении генотипов и аллелей G(-6)A гена AGT у пациентов с наличием и отсутствием ГЛЖ при АГ: генотип GG – 26% и 25% (ОР 1,03; ОШ 1,05; ДИ: (0,97;1,09);  $p>0,05$ ), генотип AA – 15% и 21% (ОР 0,78; ОШ 0,68; ДИ: (0,705;0,86);  $p>0,05$ ), генотип GA – 62% и 54% (ОР 1,12; ОШ 1,2; ДИ: (1,107;1,14);  $p>0,05$ ), аллель А – 45% и 48% (ОР 0,91; ОШ 0,87; ДИ: (0,908;0,93);  $p>0,05$ ). При анализе полиморфизма A1166C наибольшая частота генотипа CC отмечена у больных АГ с ГЛЖ по сравнению с таковыми без ГЛЖ (7% против 3%; ОР 1,64; ОШ 2,53; ДИ: (1,09;2,46);  $p>0,05$ ). Частота аллеля С также не отличалась и составила при наличии ГЛЖ – 24% (такая же, как и в контрольной группе), а у больных АГ без ГЛЖ – 21% (ОР 1,13, ОШ 1,21, ДИ: (1,09;1,16),  $p>0,05$ ).

Мы провели анализ частоты встречаемости ГЛЖ в различных подгруппах больных: у мужчин и женщин, у пациентов до 50 лет и старше, а также у больных с возрастом выявления АГ до 35 лет и старше. Кроме того, мы сравнили распределение аллелей с соответствующими по возрасту и полу группами контроля. При таком анализе были обнаружены некоторые статистически значимые различия. Данные представлены в табл. 4 и 5.

Т аллель гена NADPH оксидазы реже обнаружен в группе пациентов с ГЛЖ в возрасте до 50 лет по сравнению с пациентами без ГЛЖ в данной возрастной категории (28% против 39%; ОР 0,68; ОШ 0,6; ДИ: (0,65;0,71);  $p=0,01$ ). Аллель С ассоциировался с повышением риска ГЛЖ в данной возрастной категории (72% против 61%; ОР 1,46; ОШ 1,66; ДИ: (1,45;1,47);  $p=0,01$ ). В возрасте до 50 лет у женщин с ГЛЖ частота аллеля Т наименьшая – 14%, а у женщин этого же возраста без ГЛЖ – 43% (ОР 0,28; ОШ 0,21; ДИ: (0,21;0,38);  $p=0,001$ ), частота аллеля С – 86% и 57%, соответственно (ОР 3,5; ОШ 4,57; ДИ: (3,43;3,56);  $p=0,001$ ).

А аллель гена eNOS реже встречался в группе мужчин с АГ с ГЛЖ по сравнению с группой контроля, но различия оказались незначимы (23% против 30%; ОР 0,85; ОШ 0,71; ДИ: (0,82;0,88);  $p=0,057$ ). В то же время, частота А аллеля больше в группе женщин до 50 лет по сравнению с женщинами, страдающими АГ, но не имеющими ГЛЖ (33% против 18%; ОР 1,87; ОШ 2,34; ДИ: (1,605;2,19);  $p=0,027$ ), а также А аллель чаще (33%) выявлен у пациентов с ГЛЖ с возрастом установления АГ до 35 лет по сравнению с 20% в группе больных без ГЛЖ (ОР 1,66; ОШ 1,98; ДИ: (1,49;1,85);  $p=0,037$ ).

В табл. 5 представлено распределение аллелей M235T и G(-6)A гена AGT в различных возрастных подгруппах пациентов АГ.

Обращает на себя внимание большая частота аллеля Т у больных с ГЛЖ в возрасте до 50 лет по сравнению с лицами без ГЛЖ в этой же возрастной группе, не до-

Table 4. / Таблица 4. The Glu298Asp of the eNOS and the C242T of the p22 phox NADPH oxydase alleles distribution in subgroups of HT patients of different age with and without LVH / Распределение аллелей Glu298Asp eNOS и C242T p22 phox NADPH оксидазы в различных возрастных подгруппах пациентов с АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ

Patients' subgroups / Подгруппы пациентов	Glu298Asp	C242T p22 phox
HT patients below 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет с ГЛЖ (n=77)	A 43 (28%) G 111 (72%)	T 43 (28%)* C 111 (72%)*
HT patients below 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет без ГЛЖ (n=213)	A 90 (21%) G 336 (79%)	T 167 (39%) C 259 (61%)
HT patients over 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет с ГЛЖ (n=185)	A 89 (24%) G 281 (76%)	T 124 (33%) C 246 (67%)
HT patients over 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет без ГЛЖ (n=197)	A 104 (26%) G 290 (74%)	T 122 (31%) C 272 (69%)
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет с ГЛЖ (n=29)	A 19 (33%)* G 39 (67%)	T 19 (33%) C 39 (67%)
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет без ГЛЖ (n=99)	A 39 (20%) G 159 (80%)	T 76 (38%) C 122 (62%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет с ГЛЖ (n=233)	A 113 (24%) G 353 (76%)	T 148 (32%) C 318 (68%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет без ГЛЖ (n=311)	A 155 (25%) G 467 (75%)	T 213 (34%) C 409 (66%)
Men with HT and LVH / Мужчины с АГ и ГЛЖ (n=188)	A 87 (23%) G 289 (77%)	T 120 (32%) C 256 (68%)
Men of the control group / Мужчины контрольной группы (n=154, 149)	A 91 (30%) G 217 (70%)	T 98 (32%) C 204 (68%)
Women below 50 years old with HT and LVH / Женщины в возрасте до 50 лет с АГ и ГЛЖ (n=21)	A 14 (33%)* G 28 (67%)	T 6 (14%)** C 36 (86%)**
Women below 50 years old with HT and without LVH / Женщины в возрасте до 50 лет с АГ без ГЛЖ (n=74)	A 26 (18%) G 122 (82%)	T 64 (43%) C 84 (57%)

\* p<0,05; \*\*-p<0,01 in comparison with the same allele of the opposite subgroup / по сравнению с аналогичным аллелем противоположной подгруппы

Higher prevalence of the T allele in patients with LVH under 50 years old compared to those of the same age without LVH was observed, but distinctions were insignificant (RR 1,31; OR 1,45; CI: (1,29;1,32); p>0,05). Distribution of the M235T polymorphism variants in subgroups was analyzed on the basis of age due to significantly lower frequency of the MM genotype in those HT patients having LVH. Distinctions (lower frequency of the MM genotype) were significant at the age below 50 years. The MM genotype frequency in HT patients with LVH aged below 50 was lower than in patients of the same age without LVH (8% vs 21%; RR 0,406; OR 0,31; CI: (0,27;0,61); p=0,018). At the age above 50 years the MM genotype frequency was lower too, but distinctions were insignificant (15% vs 22%; RR 0,77; OR 0,64; CI: (0,63;0,94); p>0,05).

When analyzing influence of the age, when HT was diagnosed, on LVH development based on the M235T alleles distribution the same trends were observed – decrease of LVH development risk was associated with the M allele (33% vs 42%; RR 0,71; OR 0,65; CI: (0,64;0,79); p>0,05), increase of the risk – with the T allele (67% vs

стигшая, однако, статистической значимости (ОР 1,31; ОШ 1,45; ДИ: (1,29;1,32); p>0,05). Учитывая тот факт, что частота ММ генотипа была значимо меньше при наличии ГЛЖ в целом по группе больных АГ, было проанализировано распределение вариантов полиморфизма М235Т в подгруппах в зависимости от возраста. Получилось, что значимость различий в виде меньшей частоты генотипа ММ проявляется именно в возрасте до 50 лет. Частота ММ генотипа при ГЛЖ у больных АГ в возрасте до 50 лет меньше, чем у больных без ГЛЖ того же возраста (8% против 21%; ОР 0,406; ОШ 0,31; ДИ: (0,27;0,61); p=0,018). В возрасте более 50 лет частота ММ генотипа при ГЛЖ также оказалась меньшей, но различия были незначимы (15% против 22%; ОР 0,77; ОШ 0,64; ДИ: (0,63;0,94); p>0,05).

При анализе влияния возраста выявления АГ на развитие ГЛЖ в зависимости от распределения аллелей М235Т полиморфизма были получены те же закономерности – уменьшение риска ГЛЖ ассоциировалось с аллелем М (33% против 42%, ОР 0,71; ОШ 0,65; ДИ: (0,64;0,79); p>0,05), увеличение – с аллелем Т (67% против 58%; ОР 1,38; ОШ 1,52; ДИ: (1,34;1,43);

Table 5. / Таблица 5. Distribution of alleles and polymorphism variants of the AGT gene M235T and G(-6)A and the A1166C of the ATR1 gene in subgroups of HT patients of different age with and without LVH / Распределение аллелей и вариантов полиморфизмов M235T и G(-6)A гена AGT, и A1166C гена ATR1 в различных возрастных подгруппах пациентов с АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ

Patients' subgroups / Подгруппы пациентов	M235T	G(-6)A	A1166C
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет с ГЛЖ (n=23)	T 31 (67%) M 15 (33%)	A 21 (46%) G 25 (54%)	C 14 (30%) A 32 (70%)
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет без ГЛЖ (n=79)	T 91 (58%) M 67 (42%)	A 71 (45%) G 87 (55%)	C 36 (23%) A 122 (77%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет с ГЛЖ (n=127)	T 164 (65%) M 90 (35%)	A 113 (44%) G 141 (56%)	C 60 (24%) A 194 (76%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет без ГЛЖ (n=29)	T 223 (60%) M 147 (40%)	A 182 (49%) G 188 (51%)	C 76 (21%) A 294 (79%)
HT patients below 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет с ГЛЖ (n=64)	T 89 (69%) M 39 (31%)	A 64 (50%) G 64 (50%)	C 30 (23%) A 98 (77%)
HT patients below 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет без ГЛЖ (n=162)	T 198 (61%) M 124 (39%)	A 148 (46%) G 176 (54%)	C 67 (21%) A 257 (79%)
HT patients over 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет с ГЛЖ (n=86)	T 106 (62%) M 66 (38%)	A 70 (41%) G 102 (59%)	C 44 (26%) A 128 (74%)
HT patients over 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет без ГЛЖ (n=102)	T 116 (57%) M 88 (43%)	A 105 (51%) G 99 (49%)	C 45 (22%) A 159 (78%)
HT patients below 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет с ГЛЖ (n=64)	MM 5 (8%)* MT 29 (45%) TT 30 (47%)	GG 13 (20%) GA 38 (60%) AA 13 (20%)	AA 38 (60%) AC 20 (32%) CC 5 (8%)
HT patients below 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет без ГЛЖ (n=162)	MM 34 (21%) MT 58 (36%) TT 70 (43%)	GG 45 (28%) GA 86 (53%) AA 31 (19%)	AA 101 (63%) AC 54 (33%) CC 6 (4%)
HT patients over 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет с ГЛЖ (n=86)	MM 13 (15%) MT 40 (47%) TT 33 (38%)	GG 26 (30%) GA 50 (58%) AA 10 (12%)	AA 48 (56%) AC 32 (38%) CC 5 (6%)
HT patients over 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет без ГЛЖ (n=102)	MM 22 (22%) MT 44 (43%) TT 36 (35%)	GG 21 (21%) GA 57 (56%) AA 24 (23%)	AA 59 (58%) AC 41 (40%) CC 2 (2%)

\* p<0,05 in comparison with the same allele of the opposite subgroup / по сравнению с аналогичным аллелем противоположной подгруппы

58%; RR 1,38; OR 1,52; CI: (1,34;1,43); p>0,05). When HT was diagnosed before the age of 35 these relationships were more intense, but distinctions were insignificant.

The G(-6)A polymorphism of the AGT gene did not influence LVH development. However prevalence of the A allele in HT patients with LVH under 50 years old was 50% and in the group without LVH – 46% (RR 1,13; OR 1,18; CI: (1,106;1,15). Patients above 50 years old revealed the contrary trend – 41% vs 51% (RR 0,78; OR 0,64; CI: (0,76;0,808); p>0,05). In patients with HT diagnosed after 35 years old the A allele prevalence was higher in those with LVH compared to those without LVH (RR 0,89; OR 0,82; CI: (0,88;0,907); p>0,05). No distinctions in the A allele prevalence were observed between the subgroups when HT was diagnosed before the age of 35 (46% and 45%; RR 1,02; OR 1,02; CI: (0,95;1,09); p>0,05).

Table 5 demonstrates alleles prevalence and distribu-

p>0,05). В большей степени это проявилось при возрасте установления АГ до 35 лет, но различия были незначимы.

Полиморфизм G(-6)A гена AGT не влиял на развитие ГЛЖ. Но в группе больных АГ до 50 лет с ГЛЖ аллель А выявлялся с частотой 50%, а в группе без ГЛЖ – 46% (ОР 1,13; ОШ 1,18; ДИ: (1,106;1,15). В возрасте более 50 лет наблюдалась противоположная закономерность – 41% против 51% (ОР 0,78; ОШ 0,64; ДИ: (0,76;0,808); p>0,05). Также у пациентов с возрастом установления АГ старше 35 лет аллель А выявлялся реже при ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ (ОР 0,89; ОШ 0,82; ДИ: (0,88;0,907); p>0,05). При установлении диагноза АГ до 35 лет частота аллеля А была примерно одинаковая в изучаемых подгруппах (46% и 45%; ОР 1,02; ОШ 1,02; ДИ: (0,95;1,09); p>0,05).

Частота аллелей и распределение генотипов поли-

tion of genotypes of the ATR1 A1166C gene polymorphisms. No distinctions in alleles prevalence was found between the subgroups of patients below and over 50 years. At the age below 50 years the C allele prevalence was 23% with LVH and 21% - without LVH (RR 1,12; OR 1,17; CI: (1,04;1,205);  $p>0,05$ ), at the age over 50 years it was 26% and 22% respectively (RR 1,108; OR 1,21; CI: (1,03;1,18);  $p>0,05$ ). When HT was diagnosed at young age the C allele prevalence was higher with LVH (30%) than without LVH (23%) (RR 1,34; OR 1,48; CI: (1,17;1,54);  $p>0,05$ ). When HT was diagnosed at the age above 35 years old the C allele prevalence was 24% with LVH and 21% without LVH (RR 1,109; OR 1,19; CI: (1,06;1,16);  $p>0,05$ ).

## Discussion

According to published data LVH prevalence rises with BP increase, at that systolic BP has larger influence on LVH development than diastolic BP, which is confirmed by high prevalence of LVH at isolated systolic HT [6]. Our study showed that LVH prevalence doubled at BP above 160/90 mm Hg (54% vs 26% at HP of the first degree).

Correlation between obesity and LVH used to be explained for long time by myocardial hemodynamic overwork, but recently it has been shown that obesity is characterized by severe neurohumoral activation and output of factors stimulating cardiomyocytes growth. Obesity is an impetus for LVH development at normal BP and is an additional risk factor at HT [7,8]. According to our data LVH is present in almost half of HT patients (46%) with body mass index above 30 kg/m<sup>2</sup>. LVH prevalence is progressively increasing with age, often regardless of BP level and body mass. Risk of LVH development increases by 15% every 10 years of life. LVH prevalence is about 25% in men above 65 years old and 33% - in women of the same age [9]. Age-dependent increase in LVH frequency can probably be explained by HT prevalence growth and by artery wall distensibility worsening. The mean age of HT patients in our study was 50,6 years, 382 patients (57%) were older than 50 years. LVH was registered in 48% of patients over 50 years and in 27% of patients below 50 years.

Diabetes type 2 and insulin-resistance (IR) influence on LVH development have been well studied by now. IR contributes to impairment of transmembrane ion transport, to increase of vascular smooth muscle cells sensibility to noradrenalin and angiotensin II pressor activity, and to increase of sympathetic nerve system activity. Insulin is an independent growth factor that promotes cells hypertrophy and proliferation [10]. Despite a small representation of diabetic patients in our study (62 persons of 672), significant distinctions in LVH prevalence in patients with and without diabetes mellitus (66% vs 36%) were observed.

морфизмов A1166C гена ATR 1 также представлены в табл. 5. При разделении пациентов на подгруппы по возрасту до 50 лет и старше различий в частоте аллелей не получено. В возрасте до 50 лет частота аллеля С составила 23% при наличии ГЛЖ и 21% при ее отсутствии (ОР 1,12; ОШ 1,17; ДИ: (1,04;1,205);  $p>0,05$ ), в возрасте старше 50 лет — 26% и 22%, соответственно (ОР 1,108; ОШ 1,21; ДИ: (1,03;1,18);  $p>0,05$ ). При выявлении АГ в молодом возрасте аллель С преобладал при наличии ГЛЖ — 30% против 23% при ее отсутствии (ОР 1,34; ОШ 1,48; ДИ: (1,17;1,54);  $p>0,05$ ). При возрасте установления АГ более 35 лет частота аллеля С была 24% и 21% в подгруппах в зависимости от наличия и отсутствия ГЛЖ (ОР 1,109; ОШ 1,19; ДИ: (1,06;1,16);  $p>0,05$ ).

## Обсуждение

Согласно данным литературы, частота ГЛЖ увеличивается параллельно росту цифр АД, причем значимость систолического АД для развития ГЛЖ несколько больше, чем диастолического, что подтверждается высокой распространенностью ГЛЖ при изолированной систолической АГ [6]. В нашем исследовании при АД выше 160/90 мм рт.ст. частота ГЛЖ увеличивалась почти в два раза (54% против 26% при АГ 1 степени).

Взаимосвязь между ожирением и ГЛЖ длительное время объясняли гемодинамической перегрузкой миокарда, однако в настоящее время показано, что ожирение характеризуется выраженной нейрогуморальной активацией и выработкой факторов, стимулирующих рост кардиомиоцитов. Ожирение — стимул для развития ГЛЖ при нормальном АД и дополнительный фактор риска при АГ [7, 8]. По нашим данным, при увеличении индекса массы тела свыше 30 кг/м<sup>2</sup> ГЛЖ диагностируется почти у половины больных АГ (46%). Частота ГЛЖ прогрессивно увеличивается с возрастом, часто вне зависимости от уровня АД и массы тела. На каждые 10 лет жизни риск развития ГЛЖ увеличивается на 15%. У мужчин старше 65 лет распространенность ГЛЖ составляет около 25%, у женщин того же возраста — 33% [9]. Нарастание частоты ГЛЖ с возрастом, вероятно, отражает увеличение распространенности АГ и снижение растяжимости стенок артерий. Средний возраст больных АГ в нашем исследовании — 50,6 лет, пациентов в возрасте свыше 50 лет было 382 человека (57%), ГЛЖ у них выявлена в 48% случаев по сравнению с 27% в возрастной категории до 50 лет.

В настоящее время хорошо изучены механизмы влияния сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности (ИР) на развитие ГЛЖ. При ИР нарушаются механизмы трансмембранного транспорта ионов, повышается чувствительность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов к прессорному действию норадреналина и ангиотензина II, повышается активность симпатической нервной системы. Инсулин — самостоя-

Published data show that LVH development depends not only on clinical but also on genetic factors [11]. Renin-angiotensin-aldosterone system genes are the best studied ones in their correlation with LVH. One of the polymorphisms being studied is the A1166C polymorphism of the ATR1 gene. Although some works demonstrate connection of this gene with HT [12-15] there is no convincing evidence of its correlation with LVH at HT [13, 14]. In our study the A1166C polymorphism did not impact LVH development at HT. The C allele prevalence varied between 18% and 30% in different examined subgroups and did not distinguish significantly. Influence of the M235T polymorphism of the AGT gene on HT was also studied [16-18]. A few works study impact of this polymorphism on LVH development [19-21]. Our study showed correlation of the M235T polymorphism of the AGT gene with LVH development in HT patients: the MM genotype was observed in patients with LVH more seldom than in HT patients without it (12% vs 21%,  $p=0,0187$ ). This proportion was 8% vs 21% ( $p=0,018$ ) in patients aged below 50 years.

The G-6A polymorphism of the AGT gene has also been studied recently [22]. One of the largest works that evaluated its influence on LVH is the familial European study EPOGH (European Project on Genes in Hypertension) with three populations examined (Polish, Russian, Italian) - a total of 221 families (384 parents and 440 children) [23]. Correlation between LVM and the A allele predominance (55,7% vs 40,6%) was observed in three centers, at that only men revealed such relation. The authors made a conclusion that particular background including age, gender and ethnical factors can lead to this genotype impacting LVH development. Correlation between the A allele and LVH was also confirmed by an American study, showing differences between ethnical groups too [24]. Our study also revealed prevalence of the A allele in patients below 50 years old with LVH (50% vs 46%), but distinctions were insignificant.

Influence of the eNOS gene Glu298Asp polymorphism on LVH development at HT was studied. It was found out that the A allele associated with higher prevalence of LVH [25], however not all the works confirmed this [26-28]. In our study the A allele prevalence was significantly lower in HT patients with LVH compared to the control group (23% vs 30%,  $p=0,047$ ). At the same time the A allele prevalence was higher in women below 50 years with HT and LVH compared to women of the same age with HT without LVH (33% vs 18%,  $p=0,027$ ). Besides, the A allele was more frequent in patients with HT diagnosed before the age of 35 years with LVH (30%) compared to patients of the same age without LVH (20%,  $p=0,037$ ). We did not find in examined literature any evidence confirming relation between polymorphism of the NADPH oxydase gene and LVH development at HT. According to our

тельный фактор роста, способствующий гипертрофии и пролиферации клеток [10]. В нашем исследовании, несмотря на небольшое количество пациентов с сахарным диабетом (62 человека из 672), получено статистически значимое различие частоты ГЛЖ (66% при сахарном диабете и 36% без него).

Согласно данным литературы, развитие ГЛЖ зависит не только от клинических, но и от генетических факторов [11]. Гены РААС являются наиболее исследованными в их взаимосвязи с ГЛЖ. Один из изучаемых полиморфизмов — A1166C полиморфизм гена ATR 1. Несмотря на то, что в некоторых работах показана связь данного полиморфизма с АГ [12-15], убедительных доказательств его взаимосвязи с ГЛЖ при АГ не получено [13, 14]. В нашем исследовании полиморфизм A1166C не оказывал влияния на развитие ГЛЖ при АГ. Частота С аллеля колебалась от 18% до 30% в различных исследуемых подгруппах и достоверно не отличалась. Полиморфизм M235T гена AGT также изучался в большей степени в его влиянии на развитие АГ [16-18]. Небольшое количество работ посвящено изучению влияния данного полиморфизма на развитие ГЛЖ [19-21]. В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь развития ГЛЖ у больных АГ и полиморфизма M235T гена AGT: генотип MM встречался меньше при ГЛЖ, чем у больных АГ без ГЛЖ (12% против 21%,  $p=0,0187$ ), а в возрасте до 50 лет — 8% против 21% ( $p=0,018$ ).

В последнее время также изучается полиморфизм G-6A гена AGT [22]. Одно из наиболее крупных исследований по анализу его влияния на ГЛЖ — семейное европейское исследование EPOGH (European Project on Genes in Hypertension), в котором обследованы три популяции (польская, русская, итальянская), всего 221 семья (384 родителей и 440 детей) [23]. В трех центрах получена зависимость между ММЛЖ и преобладанием аллеля А (55,7% против 40,6%), причем зависимость подтверждена только у мужчин. Авторы сделали вывод о том, что данный генотип оказывает влияние на развитие ГЛЖ в определенных условиях и зависит от возраста, пола, этнических факторов. В американском исследовании также была подтверждена взаимосвязь между А аллелем и ГЛЖ, причем также выявлены отличия в этнических группах [24]. В нашем исследовании при анализе возрастной группы пациентов до 50 лет также обнаружено преобладание аллеля А у больных с ГЛЖ (50% против 46%), однако различие не было статистически значимым.

Полиморфизм Glu298Asp гена eNOS изучался по его влиянию на формирование ГЛЖ при АГ, и было выявлено, что аллель А ассоциируется с большей частотой ГЛЖ [25], однако это подтверждено не во всех работах [26-28]. В нашем исследовании А аллель гена eNOS достоверно реже встречался в группе больных АГ с ГЛЖ по сравнению с группой контроля (23% против 30%,  $p=0,047$ ).

data the T allele was less frequent in patients aged below 50 years with LVH compared to the control group (28% vs 39%,  $p=0,01$ ).

Analysis of results of the study makes it possible to construct "a portrait" of an HT patient with higher risk of LVH development. This is an over 50 years old overweight man with diabetes, with HT course of more than 5 years and BP level of higher than the first degree. These clinical features associated with LVH regardless of studied genes. However when HT is diagnosed at young age, genetic factors dominate over clinic ones, so molecular-genetic assay is important for HT prognosis in such cases.

## Conclusion

LVH in HT patients associates with age, male sex, degree and duration of HT, obesity and diabetes mellitus. Genetic factors associate with LVH to a lesser extent. HT patients with the MM genotype of the AGT gene M235T polymorphism revealed LVH less frequent. Besides, LVH is associated with genetic factors when HT is diagnosed at young age.

В то же время, частота А аллеля была выше в группе женщин с АГ и ГЛЖ до 50 лет по сравнению с женщинами того же возраста, страдающими АГ, но без ГЛЖ (33% против 18%,  $p=0,027$ ). Кроме того, А аллель чаще выявлен у пациентов с возрастом установления АГ до 35 лет с ГЛЖ (30%) по сравнению с 20% у больных АГ без ГЛЖ в данной возрастной категории ( $p=0,037$ ). Нам не встретились опубликованные в литературе данные о взаимосвязи полиморфизма гена NADPH оксидазы с развитием ГЛЖ при АГ. В нашем исследовании Т аллель реже отмечался в группе пациентов с ГЛЖ в возрасте до 50 лет по сравнению с группой контроля (28% против 39%,  $p=0,01$ ).

Анализируя результаты, полученные в данном исследовании, можно составить «портрет» больного АГ, у которого риск развития ГЛЖ выше. Это мужчина в возрасте более 50 лет, имеющий давность АГ более 5 лет и повышение АД выше 1 степени, с избыточным весом, сахарным диабетом. Эти клинические особенности ассоциировались с ГЛЖ вне зависимости от изучаемых нами генов. Однако при молодом возрасте установления АГ можно отметить преобладание ассоциации генетических факторов над клиническими и сделать вывод о том, что при раннем начале АГ молекулярно-генетический анализ имеет большое значение для определения прогноза АГ.

## Заключение

Таким образом, ГЛЖ у больных АГ ассоциируется с возрастом, мужским полом, степенью и давностью АГ, ожирением и сахарным диабетом. Генетические факторы в меньшей степени ассоциировались с ГЛЖ. Среди больных АГ обнаружено снижение частоты ГЛЖ при наличии генотипа MM полиморфизма M235T гена AGT. Кроме того, выявлена ассоциация ГЛЖ с генетическими факторами при установлении АГ в молодом возрасте.

## References/Литература

1. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B. et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90(4):1786–93.
2. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry on morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114(5):345–52.
3. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561–6.
4. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Guidelines of Russian Society on hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Cardiovascular therapy and prevention 2008;7(6) Supplement 2:3–32 (in Russian). / 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 2:3–32.
5. Gavrilov D.V., Gusev A.V., Kuznetsova T.U., Dudanov I.P. Automatic formation of arterial hypertension diagnosis at hospital working in the integrated medical information system. *Medical academic journal* 2005;5(3) Supplement 7:64–7 (in Russian). / Гаврилов Д.В., Гусев А.В., Кузнецова Т.Ю., Дуданов И.П. Автоматическое формирование диагноза гипертонической болезни в условиях работы учреждения в комплексной медицинской информационной системе. *Медицинский академический журнал* 2005;5(3) Приложение 7:64–7.
6. Frigo G., Bertolo O., Roman E. et al. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six month period vs. ambulatory blood pressure (abstract). *J Hypertens* 2000;18(suppl 2):S44.
7. Grandi A.M., Zanzi P., Piantanida E. et al. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(8):954–8.
8. Smalcelj A., Puljević D., Buljević B. et al. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? (An echocardiographic study). *Coll Antropol* 2000;24(1):167–83.

9. Kobalava Z.D., Kotovskaya U.V. Arterial hypertension: keys to diagnostics and treatment. M.: Forte; 2007 (in Russian). / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М.: Фортэ; 2007.
10. Bloomgarden Z.T. Diabetes and hypertension. Diabetes Care 2001;24(9):1679-84.
11. Brazznik V.A., Zateishikov D.A., Sidorenko B.A. Hereditary factors and left ventricle hypertension. Cardiology 2003;43(1):78-88 (in Russian). / Бражник В.А., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология 2003;43(1):78-88.
12. Boitsov S.A., Turdialieva S.A., Karpenko M.A. et al. Hemodynamic and metabolic characteristics in relation with structure polymorphism of the ACE genes and genes of the angiotensin 2 first type receptors in women of child-bearing age with hypertension of the first degree. Cardiology 2003;43(7):65-9 (in Russian). / Бойцов С.А., Турдиалиева С.А., Карпенко М.А., др. Особенности гемодинамики, метаболизма и структурный полиморфизм генов АПФ и рецепторов первого типа ангиотензина 2 у женщин детородного возраста при артериальной гипертензии первой степени. Кардиология 2003;43(7):65-9.
13. Shliahto E.V., Conradi A.O. Role of genetic factors in cardiovascular system remodeling at hypertension. Arterial hypertension 2002; 8(3):107-14 (in Russian). / Шляхто Е.В., Конради, А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2002; 8(3):107-14.
14. Kobalava Z.D., Kotovskaya U.V., Chistiakov D.A. et al. Clinic and genetic determinants of LV hypertrophy in patients with essential hypertension. Cardiology 2001;41(7):39-44 (in Russian). / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А., др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии ЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология 2001;41(7):39-44.
15. Dzida G., Sobstyl J., Puzniak A. et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population. Med Sci Monit 2001;7(6):1236-41.
16. Corvol P., Persu A., Gimenez-Roqueplo A.P. et al. Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: angiotensinogen and epithelial sodium channel. Hypertension 1999;33(6):1324-31.
17. Kunz R., Kreutz R., Beige J. et al. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. Hypertension 1997;30(6):1331-7.
18. Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G. et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. J Hypertens 1999;17(1):9-17.
19. Karjalainen J., Kujala U.M., Stolt A. et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. J Am Coll Cardiol 1999;34(2):494-9.
20. Olcay A., Nişancı Y., Ekmekçi C.G. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and left ventricular indices in treated hypertensive patients with normal coronary arteries. Anadolu Kardiyol Derg 2007;7(3):257-61.
21. Wang A.Y., Chan J.C., Wang M. et al. Cardiac hypertrophy and remodeling in relation to ACE and angiotensinogen genes genotypes in Chinese dialysis patients. Kidney Int 2003;63(5):1899-907.
22. Province M.A., Boerwinkle E., Chakravart A. et al. Lack of association of the angiotensinogen-6 polymorphism with blood pressure levels in the comprehensive NHLBI Family Blood Pressure Program. J Hypertens 2000;18(7):867-76.
23. Kuznetsova T., Staessen J.A., Reineke T. et al. Context-dependency of the relation between left ventricular mass and AGT gene variants. J Hum Hypertens 2005;19(2):155-63.
24. Patel D.A., Li S., Chen W. et al. G-6A polymorphism of the angiotensinogen gene and its association with left ventricular mass in asymptomatic young adults from a biethnic community: the Bogalusa Heart Study. Am J Hypertens 2005;18(11):1437-41.
25. Lapu-Bula R., Quarshie A., Lyn D. et al. The 894T allele of endothelial nitric oxide synthase gene is related to left ventricular mass in African Americans with high-normal blood pressure. J Natl Med Assoc 2005;97(2):197-205.
26. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular phenotypes in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp and intron 4 polymorphisms in a population-based family study. J Hum Hypertens 2005;19(5):413-20.
27. Karvonen J., Kauma H., Kervinen K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort. J Intern Med 2002;251(2):102-10.
28. Zhu H., Wang X., Dong Y. et al. Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth. Pharmacogenet Genomics 2005;15(9):669-75.

Received/Поступила 02.02.2010

Accepted/Принята в печать 15.03.2010

# ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова\*, Е.К. Панферова

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

**Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией**

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова\*, Е.К. Панферова

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

**Цель.** Изучить взаимосвязь состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с уровнем женских половых гормонов и маркерами поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии (АГ).

**Материал и методы.** Обследовано 20 мужчин и 39 женщин с АГ 1-3 степени. Все женщины находились в постменопаузе. Проведены динамическая ангиосцинтиграфия почек и эхокардиография, определены активность ренина плазмы (АРП), уровни альдостерона, эстрадиола, 17-гидроксипрогестерона методом радиоиммунного анализа.

**Результаты.** У женщин зарегистрирована достоверно более высокая концентрация альдостерона, чем у мужчин:  $212,5 \pm 123,9$  нг/мл и  $148,9 \pm 82,5$  нг/мл, соответственно ( $p=0,03$ ). У женщин обнаружена отрицательная связь между концентрациями альдостерона и уровнями эстрадиола ( $r=-0,3$ ;  $p=0,04$ ) и 17-гидроксипрогестерона ( $r=-0,318$ ;  $p=0,04$ ), а также положительная связь между концентрацией альдостерона и АРП ( $r=0,555$ ;  $p=0,04$ ). Кроме того, у женщин установлена корреляция между концентрациями женских половых гормонов, альдостерона и показателями почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). У мужчин данных корреляций не установлено.

**Заключение.** У больных АГ выявлены гендерные различия состояния РААС с более высокой концентрацией альдостерона у женщин в постменопаузе. Также у женщин с АГ выявлена взаимосвязь между АРП, уровнем альдостерона, половыми гормонами и показателями почечной гемодинамики и ИММЛЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, женские половые гормоны, скорость клубочковой фильтрации, индекс массы миокарда левого желудочка.

**РФК 2010;6(3):306-310**

**The gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients**

V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, Ju.N. Rodionova\*, E.K. Panferova

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

**Aim.** To study the correlation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity with the female sex hormone levels and markers of target organ damage in patients with arterial hypertension (HT).

**Material and methods.** Patients with HT (20 men and 39 postmenopausal women) were involved into the study. The dynamic renal angioscintigraphy and echocardiography were performed, plasma rennin activity (PRA), levels of aldosterone, estradiol and 17-hydroxyprogesterone were determined by radioimmunoassay.

**Results.** Higher aldosterone level was found in women in comparison with men ( $212,5 \pm 123,9$  ng/ml and  $148,9 \pm 82,5$  ng/ml, respectively,  $p=0,03$ ). Negative relations between aldosterone and estradiol levels ( $r=-0,3$ ;  $p=0,04$ ), and between aldosterone and 17-hydroxyprogesterone levels ( $r=-0,318$ ;  $p=0,04$ ), and positive relations between aldosterone concentration and PRA ( $r=0,555$ ;  $p=0,04$ ) was found in women. Besides, correlation between levels of female sex hormones, aldosterone and renal blood flow indicators, glomerular filtration rate, left ventricular mass index (LVMI) were found in women. These correlations were not found in men.

**Conclusion.** The gender differences of RAAS activity were revealed with higher aldosterone level in postmenopausal hypertensive women in comparison with men. Relationships between PRA, levels of aldosterone and female sex hormones and renal blood flow indices, LVMI were also found in women.

**Key words:** arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, female sex hormones, glomerular filtration rate, left ventricular mass index.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):306-310**

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

Артериальная гипертония (АГ) является самым частым сердечно-сосудистым заболеванием, и её распространенность в России достигает 37,2% среди мужчин и 40,4% среди женщин [1]. В настоящее время АГ рассматривается как ключевой компонент почечного и сердечно-сосудистого континуума [2,3]. Общеизвестны гендерные особенности распространённости АГ, проявляющиеся значительным увеличением заболеваемости у женщин после 50 лет. Этот фе-

номен связывают с гормональной перестройкой в перименопаузальном периоде [4-6], проявляющейся дефицитом женских половых гормонов [7], дигидроэпандростерона сульфата [8,9], избытком кортизола и андрогенов [10,11].

Все известные и предполагаемые гуморальные изменения, сопровождающие перименопаузальный период, вызывают формирование абдоминального ожирения и инсулинорезистентности [12-16], что способствует развитию поражения органов-мишеней, в том числе гломерулосклероза, тубулоинтерстициального и периваскулярного фиброза [17-23]. Имеются данные о том, что висцеральная жировая ткань принимает участие в активации циркулирующей и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем синтеза адипоцитами ангиотензиногена, который под

Сведения об авторах:

**Подзолков Валерий Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

**Брагина Анна Евгеньевна**, к.м.н., доцент той же кафедры  
**Родионова Юлия Нурисламовна**, к.м.н., ассистент той же кафедры

**Панферова Елена Константиновна**, аспирант той же кафедры

воздействием локально продуцируемого ренина и ангиотензинпревращающего фермента трансформируется в АТ II, который в свою очередь индуцирует повышение концентрации лептина в крови, усугубляя инсулинорезистентность и почечную дисфункцию [24,25].

Результаты современных исследований, изучающих состояние РААС у женщин в перименопаузе, противоречивы. В ряде работ у женщин в период инволютивных изменений репродуктивной системы выявлена высокая активность ренина плазмы (АРП) [26,27]. Так, в исследовании J.F. Reckelhoff показано, что АРП у женщин ниже, чем у мужчин, однако она повышается после наступления менопаузы [27].

Наряду с этим имеются данные [7,28-31], свидетельствующие о достоверно более низкой АРП у здоровых женщин в постменопаузе по сравнению с сопоставимыми группами мужчин и женщин репродуктивного возраста. Более того, в отечественных исследованиях показано, что частота низкорениновой формы АГ у женщин в постменопаузе достоверно выше, чем у мужчин [7].

Таким образом, несмотря на значительный интерес к изучению вопросов патогенеза АГ у женщин, данные литературы в отношении особенностей функционирования РААС в период гормональной перестройки женского организма весьма неоднозначны. Целью нашего исследования было изучить взаимосвязь состояния РААС с уровнем женских половых гормонов и маркерами поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии.

## Материалы и методы

В исследование были включены 59 человек (20 мужчин и 39 женщин) с АГ 1-3 степени в возрасте  $40 \pm 6$  лет. Все женщины находились в постменопаузе (средняя продолжительность  $5 \pm 2$  лет).

Критериями исключения из исследования были наличие симптоматической АГ, клинических проявлений атеросклероза, в том числе ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, клинико-лабораторных проявлений хронических заболеваний печени и почек, воспалительных заболеваний любой локализации, сахарного диабета.

Всем пациентам проведены динамическая ангиоцинтиграфия почек, эхокардиография (ЭхоКГ) и определение активности ренина плазмы и уровней альдостерона, эстрадиола, 17-гидроксипрогестерона методом радиоиммунного анализа.

Для оценки почечной гемодинамики использовался метод динамической ангиоцинтиграфии почек с  $Tc^{99m}$  в положении сидя. Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали, учитывая площадь поверхности тела. Нормальными значениями СКФ считали 90-120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Методом ЭхоКГ проводилась оценка стандартных параметров. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux и N. Reichek с последующим вычислением индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ  $>134$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $>110$  г/м<sup>2</sup> у женщин.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS 11.0. Данные представлены в виде средних величин  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манна-Уитни. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Корреляции оценивали при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Различия и корреляции считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных мужчин и женщин представлена в табл. 1. Больные были сопоставимы по возрасту, длительности и степени АГ, индексу массы тела (ИМТ).

У обследованных больных выявлены достоверные половые различия показателей почечной гемодинамики (табл. 2): почечного кровотока и сосудистого объема. У женщин установлены достоверно более низкие показатели СКФ, чем у мужчин:  $108,4 \pm 30,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $138,7 \pm 35,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,03$ ), соответственно. Сопоставление данных ЭхоКГ выявило более высокий ИММЛЖ у мужчин —  $132,04 \pm 28,7$  г/м<sup>2</sup> — по сравнению с женщинами —  $102,8 \pm 32,1$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,041$ ). При этом распространенность ГЛЖ была выше у женщин, чем у мужчин, и составила 39% против 32%, соответственно.

У женщин зарегистрирована достоверно более высокая концентрация альдостерона ( $212,5 \pm 123,9$  пг/мл), чем у мужчин ( $148,9 \pm 82,5$  пг/мл;  $p=0,03$ ) (Рис. 1). АРП у женщин была выше ( $3,2 \pm 2,3$  нг/мл/ч),

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованной группы

	Мужчины (n=20)	Женщины (n=39)	p
Возраст, лет	$53,9 \pm 6,8$	$53,4 \pm 6,1$	$>0,05$
Длительность АГ, лет	$11,2 \pm 9,7$	$13,4 \pm 9,8$	$>0,05$
САД, мм.рт.ст.	$183,2 \pm 29,9$	$185,4 \pm 28,1$	$>0,05$
ДАД, мм.рт.ст.	$101,8 \pm 12,7$	$100,4 \pm 11,1$	$>0,05$
Степень АГ 1/2/3, %	0/58/42	0/55/45	$>0,05$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$30,1 \pm 6,2$	$29,5 \pm 6,3$	$>0,05$
САД - систолическое артериальное давление			
ДАД - диастолическое артериальное давление			

Таблица 2. Показатели почечной и центральной гемодинамики

Показатели	Мужчины (n=19)	Женщины (n=38)	p
Почечный кровоток, мл/мин			
левая почка	320,2±91,8	190,7±70,5	0,001
правая почка	312,7±90,3	198,2±79,8	0,001
Сосудистый объём, мл			
левая почка	55,3±20,1	30,2±11,7	0,001
правая почка	56,4±25,1	32,5±12,2	0,001
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	138,7±35,7	108,4±30,3	0,03
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	132,04±28,7	102,8±32,1	0,041

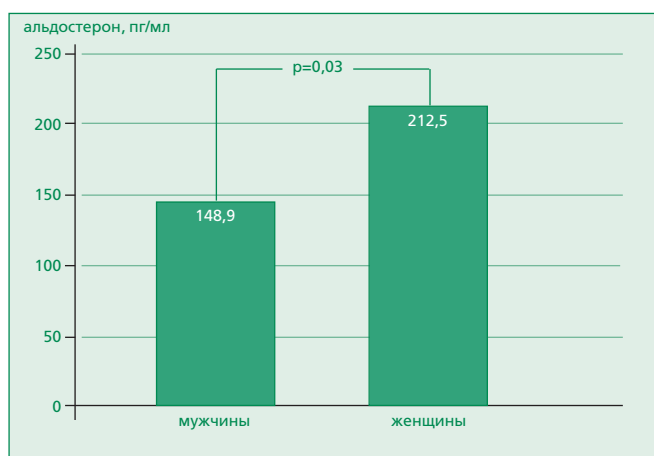


Рисунок 1. Гендерные различия уровня альдостерона у пациентов с АГ

чем у мужчин ( $2,1 \pm 1,7$  нг/мл/ч), однако достоверности различий не получено ( $p=0,2$ ).

При проведении корреляционного анализа у женщин выявлена отрицательная связь средней силы между концентрациями альдостерона и уровнями эстрадиола ( $r=-0,3$ ;  $p=0,04$ ) и 17-гидроксипрогестерона ( $r=-0,318$ ;  $p=0,04$ ) (Рис. 2), а также положительная связь средней силы между концентрацией альдостерона и АРП ( $r=0,555$ ;  $p=0,04$ ).

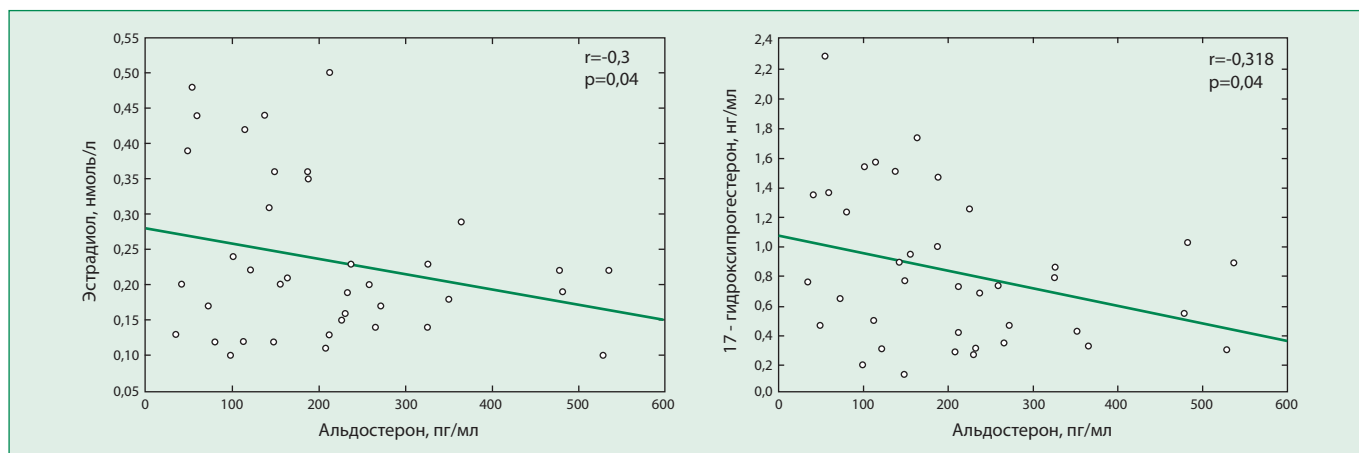


Рисунок 2. Корреляция между концентрацией альдостерона и половых гормонов у женщин в постменопаузе с АГ

Таблица 3. Корреляции между показателем почечного кровотока, эстрадиолом и альдостероном у женщин с АГ в постменопаузе

Показатели	Почечный кровоток в левой почке		Почечный кровоток в правой почке	
	r	p	r	p
Эстрадиол	0,37	0,03	0,301	0,03
Альдостерон	-0,35	0,04	-0,3	0,04

Кроме того, у женщин установлены достоверные корреляции между показателями почечного кровотока и концентрациями эстрадиола и альдостерона (Табл. 3).

Выявлены достоверные корреляции между показателем СКФ и концентрациями женских половых гормонов (Рис. 3), ИММЛЖ и концентрациями женских половых гормонов (Рис. 4), а также между концентрацией альдостерона и показателями СКФ ( $r=-0,3$ ,  $p=0,04$ ) и ИММЛЖ ( $r=0,3$ ,  $p=0,05$ ).

## Обсуждение результатов

Выявленная в данном исследовании более высокая концентрация альдостерона у женщин по сравнению с мужчинами подтверждает концепцию о развитии гиперальдостеронизма в период менопаузы [7]. Мнения о генезе подобных гуморальных сдвигов противоречивы. Высказывается предположение о том, что дефицит прогестерона, обладающего антиминералкортикоидными свойствами, приводит к развитию относительного гиперальдостеронизма [7]. В пользу этого свидетельствуют отрицательные корреляции между концентрацией альдостерона и концентрациями эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона. Однако в рамках данной гипотезы отсутствует активация всей РААС и АГ имеет низкорениновый характер [32–34]. Тем не менее, полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высоком уровне ренина у женщин в постменопаузе в сравнении с сопоставимой группой мужчин. Помимо этого, достоверная корреляция между АРП и кон-

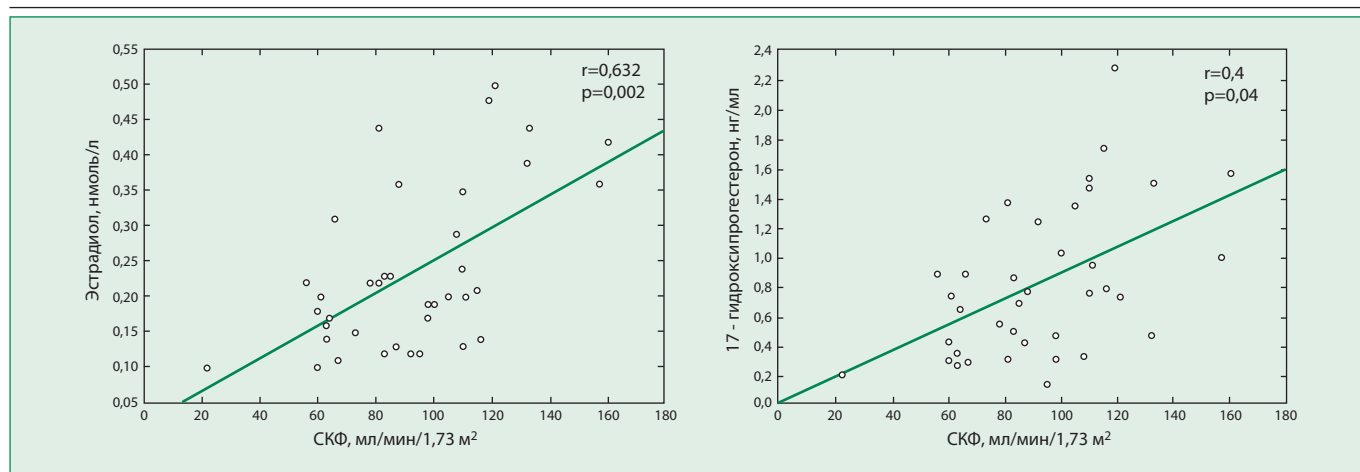


Рисунок 3. Корреляция между СКФ и концентрацией половых гормонов у женщин в постменопаузе с АГ

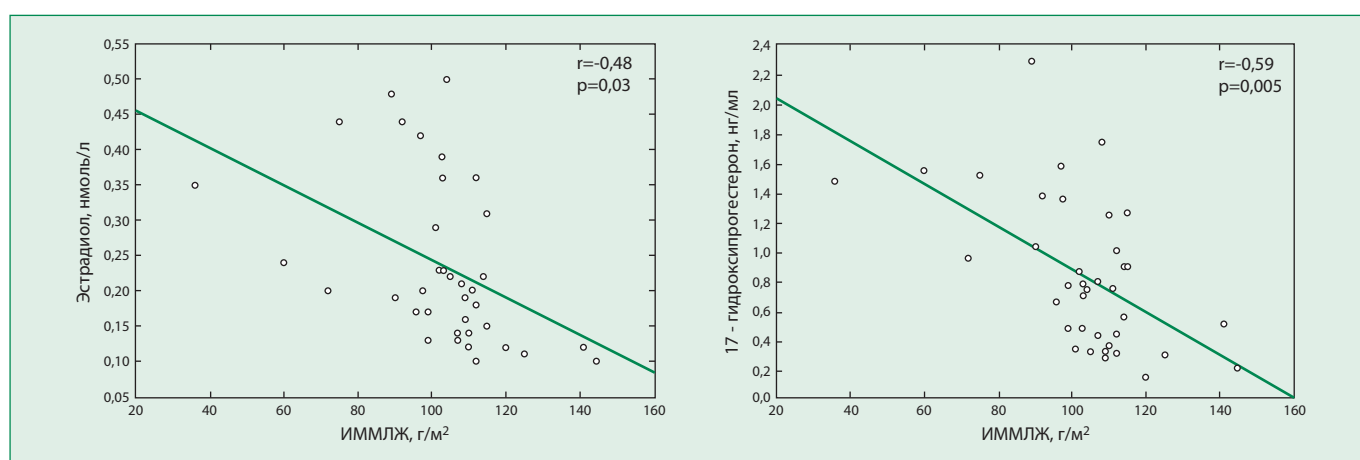


Рисунок 4. Корреляция между ИММЛЖ и концентрацией половых гормонов у женщин в постменопаузе с АГ

центрацией альдостерона также противоречит гипотезе о формировании в постменопаузе относительного гиперальдостеронизма. Таким образом, наиболее вероятен многокомпонентный генез гиперальдостеронизма, включающий как прямую активацию всей РААС, так и уменьшение ингибиторных влияний прогестерона.

Корреляции между ИММЛЖ и концентрациями эстрадиола ( $r=-0,48$ ;  $p=0,03$ ), 17-гидроксипрогестерона ( $r=-0,59$ ;  $p=0,005$ ) и альдостерона ( $r=0,3$ ;  $p=0,05$ ) позволяют предположить, что дефицит женских половых гормонов и гиперальдостеронизм участвуют в развитии ГЛЖ у женщин в постменопаузе. В работе М. Koren и соавт. [35] показано, что даже при мягкой АГ у женщин в постменопаузе ГЛЖ встречается примерно в 1,4 раза чаще, чем у мужчин с сопоставимой АГ или у женщин в репродуктивном периоде. Действительно, по мнению ряда авторов [7,36], высокая распространенность ГЛЖ у женщин в период менопаузы объясняется гормональным дисбалансом. Известно, что альдостерон, взаимодействуя со специфическими минералокортикоидными рецепторами в миокарде [37], способствует развитию миокардиального фиброза,

ГЛЖ [38], а в дальнейшем — диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [39].

Учитывая то, что в настоящее время ИММЛЖ рассматривается как маркер ремоделирования сердечно-сосудистой системы, возможно предположить сходные структурные изменения и в сосудистом русле, в том числе в сосудах почек. Утолщение интима-медиа почечных сосудов может быть причиной ограничения почечного кровотока и, как следствие, снижения СКФ у лиц с ГЛЖ.

Принимая во внимание корреляции между маркером гипертрофии и гормональными факторами, была оценена связь между показателями почечного кровотока, СКФ и концентрациями женских половых гормонов и альдостерона. Корреляции между показателем почечного кровотока, СКФ и концентрациями женских половых гормонов и альдостерона могут подтверждать гипотезу о развитии структурных изменений в почечных клубочках на фоне дефицита женских половых гормонов [40,41] и активации РААС, компоненты которой обладают профибротическим действием [42] и способствуют ремоделированию артериол

[43,44]. Так, в ряде исследований [45,46] показано, что альдостерон стимулирует неэпителиальные минералокортикоидные рецепторы, локализованные в гладкой мускулатуре почечных сосудов и мезангиальных клетках клубочков, вызывая периваскулярный и интерстициальный фиброз почечной ткани, деструкцию клубочков, а также увеличивает экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 и трансформирующего фактора роста- $\beta$ .

## Заключение

У женщин с АГ в постменопаузе зарегистрирована достоверно более высокая концентрация альдостерона, чем у мужчин сопоставимой группы. Кроме того, у

женщин с АГ в постменопаузе зарегистрированы достоверная отрицательная корреляция между концентрацией альдостерона и женских половых гормонов, а также положительная — между концентрацией альдостерона и активностью ренина плазмы. Также у них обнаружена достоверная положительная корреляция показателя почечного кровотока, СКФ с концентрацией женских половых гормонов и отрицательная — с концентрацией альдостерона. У женщин с АГ в постменопаузе выявлена достоверная положительная корреляция ИММЛЖ с концентрацией альдостерона и отрицательная — с концентрацией женских половых гормонов

## Литература

- 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.
- Подзолков В.И., Булатов В.А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как краевугольный камень сердечно-сосудистого и почечного континуума. Органопротективные свойства антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Атмосфера. Кардиология 2005;3:20-25.
- Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. РМЖ 2008;16(11):1517-1523.
- Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. Кардиология 1999;5:72-80.
- Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997;69(8):66-69.
- Oparil S., Yiu-Fai Chen Cardiovascular disease in women: overview. In: Stimpel M., Zanchetti A., editors. Hypertension after menopause. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 1997. P.3-19.
- Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб: издательство СПбГМУ;2000.
- Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L., Vogelmann J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J Clin Endocrinol Metab 1984;59(3):551-555.
- Sulcova J., Hill M., Hampl R., Stárka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. J Endocrinol 1997;154(1):57-62.
- Langenickel T., Buttgerit J., Pagel I. et al. Characterization of an animal model of menopausal hypertension in SHR. Hypertension 2003;43(2):460-463.
- Jiroutek M.R., Chen M.H., Johnston C.C., Longcope C. Changes in Reproductive Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin in a Group of Postmenopausal Women Measured Over 10 Years. Menopause 1998;5(2):90-94.
- Schriock E.D., Buffington C.K., Givens J.R., Buster J.E. Enhanced post-receptor insulin effects in women following dehydroepiandrosterone infusion. J Soc Gynecol Invest 1994;1(1):74-8.
- Spiegelman B.M., Flier J.S. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell 1996;87(3):377-389.
- Suzuki M., Kanazawa A., Hasegawa M. et al. A close association between insulin resistance and dehydroepiandrosterone sulfate in subjects with essential hypertension. Endocr J 1999;46(4):521-528.
- Coylewright M., Reckelhoff J.F., Ouyang P. Menopause and hypertension. An age-old debate. Hypertension 2008;51(4):952-959.
- Muscelli E., Kozáková M., Flyvbjerg A. et al. The Effect of Menopause on Carotid Artery Remodeling, Insulin Sensitivity, and Plasma Adiponectin in Healthy Women. Am J Hypertens 2009;22(4):364-370.
- Munkhaugen J., Lydersen S., Widerøe T.E., Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. Am J Kidney Dis 2009;54(4):638-646.
- Wang Y., Chen X., Song Y. et al. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Kidney Int 2008;73(1):19-33.
- Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Семенова Е.Г. и др. Трансформирующий фактор-бета 1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2003;9(1):14-16.
- Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. Kidney Int 2006;69(2):213-217.
- Gill R.K., Turner R.T., Wronski T.J., Bell N.H. Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor beta in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. Endocrinology 1998;139(2):546-550.
- Gibbons G.H., Pratt R.E., Dzau V.J. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: autocrine transforming growth factor beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. J Clin Invest 1992;90(2):456-461.
- Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R. et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. Circ Res 2002;90(6):711-8.
- Engeli S., Negrel R., Sharma A.M. Pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. Hypertension 2000;35(6):1270-1276.
- Сагимова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. Терапевтический архив 2006; 5: 36-41.
- James G.D., Sealey J.E., Müller F. et al. Renin Relationship to Sex, Race and Age in Normotensive Population. J Hypertens Suppl 1986;4(5):S387-9.
- Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001;37(5):1199-1208.
- Шхвацабая И.К., Устинова С.Е., Учитель И.А. и др. Низкорениновая форма гипертонической болезни: особенности функциональных соотношений прессорной системы ренин-альдостерон. Кардиология 1983;23(4):5-10.
- Karpanou E.A., Vysoulis G.P., Georgoudi D.G. et al. Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. Am J Hypertension 1993;6(8):654-659.
- Schunkert H., Danser A.H., Hense H.W. et al. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. Circulation 1997;95(1):39-45.
- Vetter H., Zunkley H., Glänzer K. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in essential hypertension. Inappropriately high plasma aldosterone in young patients with severe hypertension and in older hypertensives. Schweiz Med Wochenschr 1980;110(50):1938-41.
- Schunkert H., Danser A.H., Hense H.W. et al. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. Circulation 1997;95(1):39-45.
- Kaulhausen H., Oehm W., Breuer H. Pattern of renin activity in plasma during the menstrual cycle and in postmenopausal women (author's transl). Klin Wochenschr 1974;52(1):33-8.
- Karpanou E.A., Vysoulis G.P., Skoumas J.N. et al. The influence of progressive or abrupt decrease of sex hormones on lipids in hypertensive women (Abstract). Am J Hypertens 1995;8(4 Pt 2):147A.
- Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991;114(5):345-352.
- Pines A., Fisman E.Z., Shapira I. et al. Exercise echocardiography in postmenopausal hormone users with mild systemic hypertension. Am J Cardiol 1996;78(12):1385-1389.
- Klug D., Robert V., Swynghedauw B. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and biologic limits of myocardial adaptation. Am J Cardiol 1993;71(3):46A-54A.
- Weber K.T., Janicki J.S. Angiotensin and remodelling of the myocardium. Br J Clin Pharmacol 1989;28 Suppl 2:141S-149S.
- Jalil J.E., Doering C.W., Janicki J.S. et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. Circ Res 1989;64(6):1041-1050.
- Фомина И.Г., Брагина А.Е., Салимжанова Ю.Н. Особенности центральной и почечной гемодинамики у мужчин и женщин в возрасте 40-60 лет, больных гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(7):5-9.
- Фомина И.Г., Брагина А.Е., Гайдамакина Н.Е., Салимжанова Ю.Н. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет. Радионуклидная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;3(5):69-72.
- Raj L., Keane W.F. Glomerular mesangium: its function and relationship to angiotensin II. Am J Med 1985;79(3C):24-30.
- Goldsmith S.R. Angiotensin II potentiates the arterial pressure response to volume loading in humans. Am J Hypertens 1994;7(8):767-771.
- Palmer B.F. Impaired renal autoregulation: implications for the genesis of hypertension and hypertension-induced renal injury. Am J Med Sci 2001;321(6):388-400.
- Brown N.J., Vaughan D.E., Fogo A.B. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. J Nephrol 2002;15(3):230-235.
- Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. Am J Kidney Dis 2001;37(4):677-88.

Поступила 28.12.2009  
Принята в печать 25.05.2010

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.Н. Ларина\*, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин

Российский государственный медицинский университет. 117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

**Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью**

В.Н. Ларина\*, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин

Российский государственный медицинский университет. 117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

**Цель.** Изучить распространённость анемии и её влияние на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 282 больных (86 женщин и 196 мужчин) ХСН II-IV функционального класса по NYHA в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 67 [62-73] лет). Анемию определяли по критериям ВОЗ при уровне гемоглобина крови  $<13$  г/дл у мужчин и  $<12$  г/дл у женщин.

**Результаты.** Анемия была выявлена у 18,8% больных ХСН и у всех была лёгкой степени тяжести (уровень гемоглобина более 9 г/дл). Частота анемии у больных с сохранённой и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) значимо не различалась, 19,1% и 18,5%, соответственно. При нарушенной функции почек анемия выявлялась у 35,8% больных ХСН. Больные с анемией и без неё были сопоставимы по полу, тяжести ХСН, частоте сердечных сокращений и ФВЛЖ. Однако больные с анемией были старше, имели более длительное течение ХСН ( $p=0,014$ ), более низкие индекс массы тела ( $p=0,041$ ), клиренс креатинина (0,026), систолическое ( $p=0,039$ ) и диастолическое артериальное давление ( $p=0,006$ ) и чаще страдали сахарным диабетом ( $p=0,004$ ,  $\chi^2=8,01$ ) чем больные без анемии. Причиной развития анемии у 35,8% больных был дефицит железа, у 9,4% — дефицит витамина В12, у 15,1% — дефицит фолиевой кислоты. У 39,7% больных причина анемии не была установлена.

**Заключение.** Выявлена тесная связь анемического синдрома при ХСН с возрастом, уровнем клиренса креатинина, сахарным диабетом и частотой госпитализаций вследствие сердечной декомпенсации.

**Ключевые слова:** анемия, хроническая сердечная недостаточность, функция почек, дефицит железа, дефицит витамина В12, дефицит фолиевой кислоты

**РФК 2010;6(3):311-317**

**Clinical significance of anemic syndrome in patients with chronic heart failure**

V.N. Larina\*, B.Ya. Bart, V.G. Larin

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

**Aim.** To evaluate the anemia prevalence and its impact on chronic heart failure (CHF) course.

**Methods.** A total of 228 outpatients (86 women and 196 men, aged 39-85 y.o.) with clinically stable CHF (II-IV functional class according to NYHA) were studied. Anemia was defined by the WHO criteria (hemoglobin levels  $<13$  g/dl in men and  $<12$  g/dl in women).

**Results.** Anemia was found in 18,8% of CHF patients. In all the cases anemia was mild (hemoglobin levels  $>9$  g/dl). Anemia rate did not differ significantly in patients with reduced (18,5%) and preserve (19,1%) or left ventricle ejection fraction (LV EF) ( $p=0,743$ ). Anemic and non anemic patients were similar in terms of gender, NYHA functional class, heart rate and LV EF. The rate of anemic patients increased significantly up to 35,8% in creatinine clearance  $<60$  ml/min. Anemic patients were older ( $p<0,001$ ), had longer CHF duration ( $p=0,014$ ), lower body mass index ( $p=0,041$ ), had diabetes more often ( $p=0,004$ ,  $\chi^2=8,01$ ) in comparison with non anemic patients. Deficiency of iron, vitamin B12 or folic acid was a reason of anemia in 35,8%, 9,4% and 15,1% of patients, respectively. Anemia reason was not detected in 39,7% of patients.

**Conclusion.** Anemia in patients with CHF is associated with age, impaired renal function, diabetes and high hospitalization rate because of CHF deterioration.

**Key words:** anemia, chronic heart failure, renal function, iron deficit, vitamin B12 deficit, folic acid deficit

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):311-317**

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся широко распространённым заболеванием среди населения многих стран: в Российской Федерации она выявляется у 8,1 млн. человек, в европейской популяции — у 15 млн. человек [1, 2]. Неблагоприятное влияние на течение и прогноз при ХСН оказывают сопутствующие состояния, среди которых важное место принадлежит анемическому синдрому. По данным разных авторов, анемия встречается у 12-55,6% больных сердечной недостаточностью [3-7]. Данные о распространённости и особенно влиянии анемии на кли-

ническое состояние больных ХСН немногочисленны [6, 8, 9], что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель — оценить распространённость анемии и её влияние на течение хронической сердечной недостаточности у больных, наблюдающихся в поликлинических условиях.

## Материал и методы

В исследование включены 282 (86 женщин и 196 мужчин) больных ХСН в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 67 [62-73] лет), наблюдавшихся нами в поликлинических условиях (медиана наблюдения составила 1,5 (0,5-4) года). Согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), 101 (35,8%) пациент имел ХСН II ФК, 128 (45,4%) — III ФК, 53 (18,8%) — IV ФК. Причиной ХСН у большинства больных ( $n=226$ , 80,1%) была ишемическая болезнь

Сведения об авторах:

**Ларина Вера Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета РГМУ

**Барт Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

**Ларин Владимир Геннадьевич**, к.м.н., сотрудник той же кафедры

сердца (ИБС), у 56 (19,9%) — артериальная гипертония (АГ) без клинко-электрокардиографических признаков ИБС. Тяжесть состояния больных определялась с помощью «Шкалы оценки клинического состояния» (ШОКС) [10].

Оценку качества жизни (КЖ) проводили, используя опросник «Жизнь больных с хронической сердечной недостаточностью» Миннесотского Университета [11], а также с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), позволяющей судить об уровне восприятия больным состояния своего здоровья [12]. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста с 6-минутной ходьбой [13]. Структурно-функциональное состояние сердца определялось на аппарате Hewlett-Packard (США), модель 77030R с помощью датчика 2,5 МГц в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом) в стандартных позициях по общепринятой методике Feigenbaum A. (1986).

Всем больным проводилось лабораторное исследование в соответствии с алгоритмом лабораторной диагностики анемии (определение уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов — среднее содержание гемоглобина, средний объём клетки), содержания железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, трансферрина. Насыщение последнего железом (Tsат) определялось как:

$$Tsat = (\text{железо сыворотки} / \text{ОЖСС}) \times 100\%,$$

при ОЖСС = трансферрин  $\times$  20,

где ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки.

Для диагностики анемии применяли критерии ВОЗ 2001 г. (уровень гемоглобина 13,0 г/дл и ниже у мужчин и 12,0 г/дл и ниже — у женщин), поскольку они наиболее часто применяются как в повседневной клинической практике, так и при проведении ряда крупных международных клинических исследований [4,5].

Для диагностики различных нарушений обмена железа определяли состояние его депо в тканях (ферритин). О дефиците железа судили по уровню ферритина менее 12 мкг/л у женщин и менее 20 мкг/л у мужчин или при значении Tsat < 15%. Для оценки функционального состояния почек проводилось биохимическое обследование крови с определением концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия. Клиренс креатинина рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта [14].

Анамнестические, клинические и данные лабораторного исследования, проведённые у всех больных, не указывали на наличие других возможных источников кровопотери (обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, геморрой и др.). У 160 больных была проведена фиброгастродуоденоскопия, при которой какого-либо патологического процесса (эро-

зивные и язвенные процессы в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишке) выявлено не было.

Лечение ХСН у больных проводили в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2007) [1]. На фоне стандартного лечения ХСН и рекомендованной диеты больные в зависимости от типа и характера анемии получали препараты железа, фолиевую кислоту перорально и витамин В<sub>12</sub> — парентерально. Этические принципы проведения клинического исследования были соблюдены.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием критерия t-Стьюдента и непараметрических методов. Применяли компьютерные программы SPSS 13.0 и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха для количественных величин и для качественных данных, процент от общего числа больных для категориальных переменных. Использовались следующие методы статистического анализа: анализ таблиц сопряжённости с применением критерия  $\chi^2$ , непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для исследования зависимости между переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Выживаемость определялась по методу Каплана-Мейера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

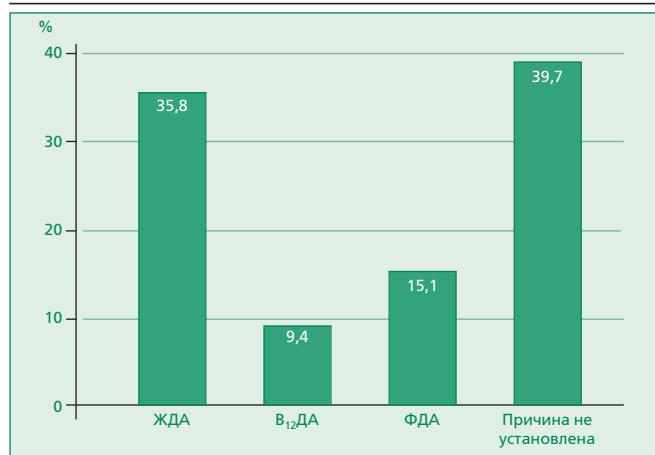
## Результаты

Анемия выявлялась у 53 из 282 (18,8%) больных ХСН. У всех больных анемия была лёгкой степени тяжести (уровень гемоглобина более 9 г/дл): значения гемоглобина колебались от 10,5 до 11,9 г/дл у женщин и от 10,5 до 12,9 г/дл у мужчин. Характер анемии представлен на рис. 1.

Оценивая частоту развития анемии, мы выявили следующее: при II ФК анемия имела у 14 из 101 (13,9%), а при III-IV ФК — у 39 из 181 (21,5%) больных, но эта разница не была статистически значимой ( $p = 0,113$ ). Согласно классификации анемии по морфологии клетки большинство больных (58,5%) имели нормоцитарную анемию (средний объём клетки, СОК 80-95 фл). Микроцитарная (СОК < 80 фл) и макроцитарная (СОК > 95 фл) встречались у 24,5% и 17% больных, соответственно.

У больных с сохранённой ФВЛЖ (>45%) и со сниженной ФВЛЖ ( $\leq 45\%$ ) анемия встречалась у 26 из 136 (19,1%) и у 27 из 146 (18,5%) больных, соответственно.

В зависимости от наличия или отсутствия анемии больные были разделены на 2 группы: в первую вошли 53 (18,8%) больных с анемией, во вторую — 229 (81,2%) без анемии. В табл. 1 представлены основные клинко-демографические показатели больных этих групп.



**Рисунок 1. Характер анемии у больных ХСН,**  
где ЖДА — железодефицитная анемия,  
В<sub>12</sub>ДА — В<sub>12</sub> дефицитная анемия,  
ФДА — фолиеводефицитная анемия

Больные двух групп были сопоставимы по полу, тяжести течения ХСН, ЧСС и ФВЛЖ. Количество больных, имеющих сохранённую и сниженную ФВЛЖ, было практически одинаковым ( $p=0,893$ ). В то же время больные с анемией статистически значимо были старше, имели более длительное течение ХСН ( $p=0,014$ ), низкие ИМТ ( $p=0,041$ ), клиренс креатинина ( $0,026$ ), систолическое ( $p=0,039$ ) и диастолическое АД ( $p=0,006$ ), чаще страдали сахарным диабетом ( $p=0,004$ ,  $\chi^2=8,01$ ) по сравнению с больными без анемии. Нами отмечена тесная связь анемии с возрастом ( $r=0,188$ ,  $p=0,001$ ),

длительностью течения ХСН ( $r=-0,155$ ,  $p=0,011$ ), индексом массы тела ( $r=0,135$ ,  $p=0,037$ ) и наличием сахарного диабета ( $r=0,16$ ,  $p=0,007$ ).

Ингибиторы АПФ принимали 84,9% больных с анемией и 79% — без анемии, АРАII — 22,6% и 15,3%, бета-адреноблокаторы — 73,6% и 63,8%, фуросемид и гидрохлортиазид — 77,4% и 69,4%, антагонисты альдостерона — 18,9% и 11,8% больных, соответственно. По показаниям (фибрилляция предсердий) 20,8% больных с анемией и 16,6% без анемии принимали дигоксин.

У пациентов с анемией было отмечено более тяжёлое течение ХСН по ШОКС (7 (5-10) баллов), чем у больных без анемии (6 (4-9) баллов ( $p=0,021$ )). Уровень пройденной дистанции за 6 минут у больных с анемией составил 264 (200-340) метров, без анемии — 300 (220-352) метров ( $p=0,348$ ), но эти различия не были статистически значимыми. Качество жизни больных двух групп было сопоставимо: 39,5 (27-55,5) и 34 (23-53) баллов, соответственно, при использовании как опросника Миннесотского Университета ( $p=0,283$ ), так и ВАШ ( $p=0,925$ ).

Гемодинамические изменения, возникающие в ответ на анемию, могут оказывать негативное влияние на структуру и функцию сердечной мышцы, а последние, в свою очередь, — на течение и прогноз больных. Поэтому мы оценили структурно-функциональные из-

**Таблица 1. Основные клинко-демографические показатели больных ХСН**

Показатель	Вся группа (n=282)	С анемией (n=53)	Без анемии (n=229)	p
Пол: муж/жен (%)**	69,5/30,5	54,7/45,3	73,8/26,2	0,062
Возраст (годы) *	67 (62-73)	71 (67-75)	66 (61-72)	<0,001
Длительность ХСН (годы)*	1 (0,5-2)	1,25 (0,5-3,0)	1 (0,5-2)	0,014
ФК (NYHA)**				
II, n (%)	101 (35,8)	14 (26,4)	87 (38)	0,113
III, n (%)	128 (45,4)	29 (54,7)	99 (43,2)	0,130
IV, n (%)	53 (18,8)	10 (18,9)	43 (18,8)	0,988
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )*	27 (24,4-30,4)	25,4 (23,4-30,1)	27,6 (24,8-30,7)	0,041
СД 2 типа, n (%)**	48 (17)	16 (30,2)	32 (13,9)	0,004, $\chi^2=8,01$
САД (мм рт.ст.) *	130 (120-140)	123,5 (110-140)	130 (120-140)	0,039
ДАД (мм рт.ст.) *	80 (70-90)	80 (70-88,5)	80 (74,5-90)	0,006
ЧСС (уд/мин)*	78 (68-86)	80 (72-88,5)	78 (68-84,5)	0,123
ФВЛЖ (%) *	45 (34-55)	45 (32-50)	45 (35-55)	0,547
ФВЛЖ>45% **	136 (48,2)	26 (49)	110 (48)	0,893
КК (мл/мин)*	54 (44-68)	51,3 (36-61,7)	55,9 (48-72,2)	0,026
Гемоглобин (г/дл)*	13,9 (13-14,8)	12,5 (12-12,8)	14,5 (13,9-15,2)	<0,001
Гематокрит (%)*	41,7 (39,2-44,4)	38,8 (36-41,7)	42,2 (40,2-45,9)	<0,001
ССГ (пкг)*	29,7 (28,3-31,4)	28,6 (27,5-30,9)	30 (28,6-31,5)	0,045
Tsat (%)*	24,2 (17,9-32,6)	23,2 (14,9-31,4)	25 (19,8-36)	0,089

Данные указаны: \* — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, \*\* — в виде абсолютного числа больных, p — значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии; САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СД — сахарный диабет, КК — клиренс креатинина, ССГ — среднее содержание гемоглобина в эритроците, T sat — насыщение трансферрина железом

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца у больных с ХСН

Показатель	Вся группа (n=282)	С анемией (n=53)	Без анемии (n=229)	p
ФВЛЖ (%)*	45 (34-55)	42 (32-50)	45 (35-55)	0,435
КДР (см)*	5,9 (5-6,5)	5,8 (5,2-6,35)	6 (4,9-6,5)	0,913
КСР (см)*	4,3 (3,74-4,85)	4,35 (3,8-4,78)	4,3 (3,7-4,9)	0,534
ЛП (см)*	4,3 (4,1-4,55)	4,25 (4,06-4,6)	4,3 (4,1-4,5)	0,402
ИОЛП (мл/м²)*	33,4 (28,2-40,8)	39,7 (30,8-47,9)	32,4 (28-38)	0,012
ПЖ (см)*	2,6 (2,6-3,0)	2,65 (2,6-3)	2,6 (2,6-2,9)	0,151
ИКДО (мл/м²)*	84,7 (57-107)	92 (69-116)	80 (55,7-104)	0,064
ИКСО (мл/м²)*	45 (26,7-67,1)	55 (35,8-77,6)	44,4 (26-65)	0,054
МЖП (см)*	1,1 (1-1,2)	1,1 (1,02-1,2)	1,12 (1-1,2)	0,809
ЗСЛЖ (см)*	1,1 (1-1,13)	1,1 (1-1,13)	1,1 (1-1,13)	0,707
РсрЛА (мм рт.ст.)*	25 (20,5-29)	25 (20,5-29,5)	25 (20,5-28)	0,476
КДД (мм рт.ст.)*	13 (12,7-14)	13,5 (12,7-14,1)	13 (12,5-13,8)	0,194
МР (%)**	82 (29,1%)	24 (45,3%)	58 (25,3%)	0,004, $\chi^2=8,31$

Данные указаны: \* — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, \*\* — в виде абсолютного числа больных, p — значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — размер левого предсердия, ИОЛП — индекс объёма ЛП, ПЖ — правый желудочек, ИКДО — индекс конечно-диастолического объёма ЛЖ, ИКСО — индекс конечно-систолического объёма ЛЖ, МЖП — межжелудочковая перегородка ЛЖ, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, РсрЛА — среднее давление в лёгочной артерии, КДД — конечно-диастолическое давление в ЛЖ, МР — митральная регургитация

менения сердца у больных ХСН с анемией и без неё. Полученные данные представлены в табл. 2.

Оценивая эти показатели, мы отметили тенденцию к увеличению объёмов ЛЖ в систолу ( $p=0,062$ ) и в диастолу ( $p=0,073$ ), больший индекс объёма левого предсердия ( $p=0,012$ ) и статистически значимо чаще выявляемую выраженную митральную регургитацию ( $p=0,004$ ,  $\chi^2=8,31$ ) у больных с анемией по сравнению с больными без неё. В наибольшей степени оказался связанным с анемией индекс объёма левого предсердия ( $r=-0,21$ ,  $p=0,01$ ). При однофакторном анализе установлена прямая связь между анемией и наличием выраженной митральной регургитации ( $\chi^2=6,18$ ,  $p=0,013$ ).

Учитывая, что нарушенная функция почек является важным предиктором неблагоприятного клинического течения и смертности при ХСН, мы изучили частоту анемии у больных с низким клиренсом креатинина. У больных с анемией клиренс креатинина менее 60 мл/мин был у 37 из 53 (69,8%), а без анемии — у 69 из 182 (37,9%,  $\chi^2=16,87$ ,  $p<0,001$ ). Частота анемии возросла до 35,8% у больных, имеющих низкий клиренс креатинина, т.е. встречалась у 38 из 106 больных ХСН. При однофакторном анализе нами установлена связь между наличием анемии и низким клиренсом креатинина ( $\chi^2=5,29$ ,  $p=0,021$ ).

Наблюдавшиеся у наших больных три симптома — усталость, одышка и сердцебиение — могут иметь место как при ХСН, так и при анемии любого другого генеза. На рис. 2 представлена частота этих симптомов и ортопное больных ХСН.

Выраженность одышки и ощущение сердцебиения были практически одинаковыми у больных двух

групп. Наибольшие различия между группами отмечались по наличию у них усталости ( $p<0,05$ ,  $\chi^2=3,74$ ) и симптомов, свидетельствующих о перегрузке объёмом: ортопное ( $p<0,001$ ,  $\chi^2=15,6$ ) и выраженные отёки ( $p<0,001$ ,  $\chi^2=10,1$ ).

Мы оценили гематологические и гемодинамические показатели в зависимости от пола. Мужчины и женщины с анемией были сопоставимы по возрасту ( $p=0,581$ ), ИМТ ( $p=0,905$ ), уровню систолического ( $p=0,544$ ) и диастолического АД ( $p=0,304$ ), ЧСС ( $p=0,150$ ) и тяжести течения ХСН. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с анемией среднее содержание гемоглобина в эритроците ( $p=0,026$ ), уровни ферритина

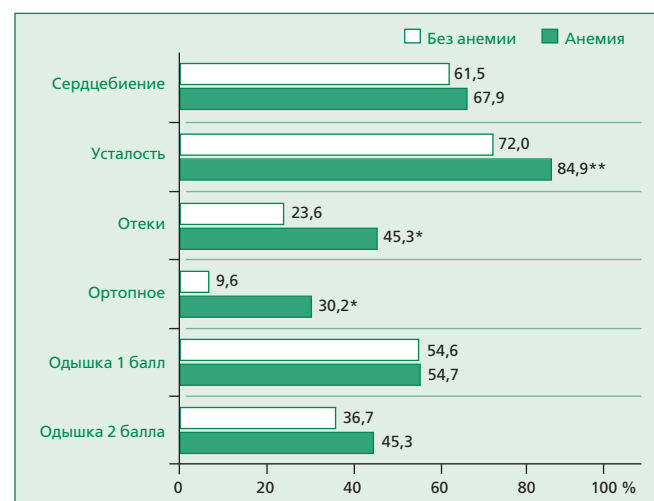
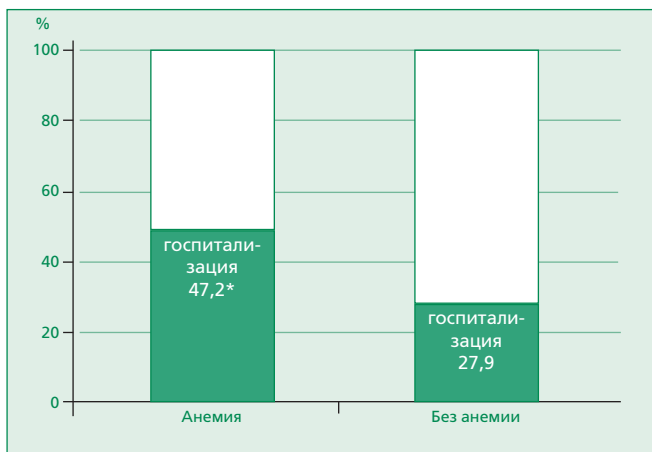


Рисунок 2. Частота клинических проявлений у больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии  
\*  $p<0,001$ , \*\*  $p<0,05$  — значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии

( $p=0,049$ ) и креатинина ( $p=0,001$ ) были ниже, чем у мужчин. Что касается уровня гемоглобина, то у женщин (13,5 (12,6-14,2) г/дл) он был ниже по сравнению с мужчинами (14,2 (13-15) г/дл,  $p<0,001$ ) в целом по группе. Однако при наличии анемического синдрома уровень гемоглобина становится практически одинаковым у женщин (12,6 (12-12,9) г/дл) и мужчин (12,5 (12,1-13,  $p=0,809$ )).

Оценивая частоту госпитализаций в процессе наблюдения за больными, следует отметить тот факт, что у больных с анемией, которым потребовалась госпитализация, медиана уровня гемоглобина была статистически ниже (12,25 (11,8-12,6) г/дл), чем у больных с анемией (12,9 (12,3-12,9) г/дл,  $p=0,011$ ), не нуждавшихся в госпитализации. У больных ХСН наблюдалась взаимосвязь между имевшейся у них анемией и частотой госпитализаций ( $r=-0,18$ ,  $p=0,003$ ): при наличии анемии было госпитализировано 47,2% больных, а без анемии — 27,9% больных (рис. 3).



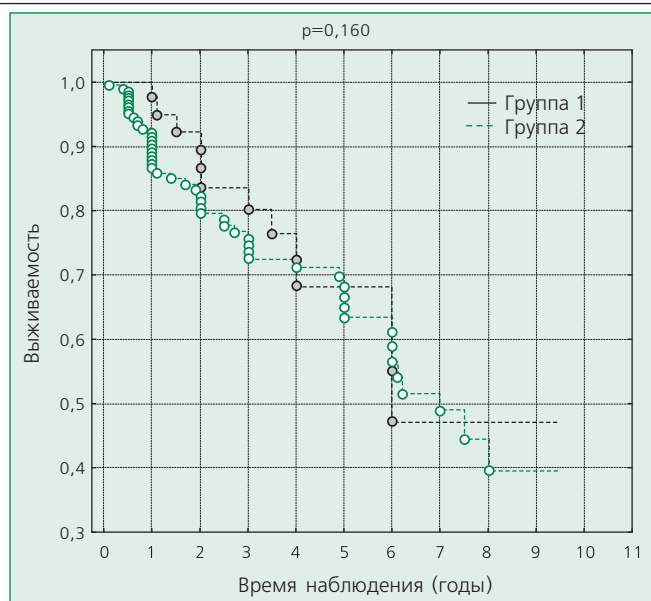
**Рисунок 3. Частота госпитализаций больных ХСН в процессе наблюдения**

\*  $p=0,007$   $\chi^2=7,36$  – значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии

За период наблюдения умерло 13 из 53 (24,5%) больных ХСН с анемией и 55 из 229 (24%,  $p=0,937$ ) больных без анемии. В результате проведенного анализа нами были получены данные об одинаковом уровне выживаемости больных ХСН двух групп, наблюдавшихся и получавших лечение в амбулаторных условиях. Кривые времени наступления неблагоприятного исхода у больных с анемией и без неё представлены на рис. 4.

## Обсуждение

При ХСН анемия выявляется почти у половины больных [15]. По обобщенным результатам К. Witte с соавт. [16], анемия у больных ХСН встречается от 14,4% до 55%. По данным С.Н. Терещенко с соавт. [17], анемия выявлялась у 27,4% больных ХСН, находившихся в стационарных условиях. Согласно нашим наблюдениям, частота анемии составила 18,8%, что согла-



**Рисунок 4. Кривые выживаемости в группах больных ХСН с анемией (группа 1) и без анемии (группа 2)**

сует с данными литературы [3,8,18,19].

Мы проанализировали частоту встречаемости анемии в зависимости от пола. Несмотря на представленные в литературе сведения о большей распространённости анемии у женщин [9,19], мы не получили разницы в частоте анемии среди наших больных в зависимости от пола: анемия выявлялась у 10,3% мужчин и у 8,5% женщин. Наши результаты согласуются с данными ряда исследователей, приводящих сведения о наличии анемии у 17,8% мужчин и у 16% женщин с ХСН, также наблюдавшихся в амбулаторных условиях. Что касается степени тяжести анемии, то у всех наших больных она была лёгкой степени. Полученные данные сопоставимы с результатами работ других исследователей [18,20], в которых также было показано, что уровень гемоглобина у большинства больных ХСН был не ниже 9 г/дл.

Остаётся дискуссионным вопрос о частоте анемии у больных с различной сократительной способностью левого желудочка. У 2 653 больных ХСН, рандомизированных в исследование CHARM, анемия встречалась с одинаковой частотой как у больных с сохранённой (27%), так и сниженной ФВЛЖ (25%), но чаще встречалась у пожилых больных [21,22]. По результатам нашей работы, анемия выявлялась у 19,1% больных с сохранённой и у 18,5% со сниженной ФВЛЖ и медиана возраста больных с анемией составила 71 (67-75) лет, а без анемии — 66 (61-72) лет,  $p<0,001$ .

В последние годы большое внимание уделяется изучению причин развития анемии при ХСН. Анемия у больных ХСН часто представляет собой мультифакторное заболевание, включающее ряд общепринятых причин, таких как дефицит железа (19-23,5%), фо-

лиевой кислоты (4%) и витамина В<sub>12</sub> (3,9-8%). У 18-68% больных ХСН установить точную причину анемического синдрома не удаётся [18,23]. Большинство исследователей склоняются к тому, что анемия у больных ХСН развивается вследствие нескольких причинных факторов [7,15].

Согласно нашим данным, причиной развития анемии у 35,8% больных был дефицит железа, у 9,4% — дефицит витамина В<sub>12</sub>, у 15,1% — дефицит фолатов. У 39,7% больных причина анемии не была установлена. По нашему мнению, более высокая частота железодефицитной анемии у больных, находившихся под нашим наблюдением, может быть обусловлена контингентом больных (86,8% составили лица пожилого возраста).

Одной из причин анемии у больных с ХСН может быть почечная дисфункция. В современной концепции нейрогуморальной активации, лежащей в основе патогенеза ХСН, почке как органу-мишени в настоящее время посвящено много исследований [24,25]. Достижения последних лет свидетельствуют об общности механизмов развития и прогрессирования хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ХСН, и почек [26,27]. Сама по себе сердечная недостаточность может способствовать развитию анемии и хронической почечной недостаточности, так как у этих больных выявляются сниженная продукция эритропоэтина в почках [9,28] и ослабление костномозговой функции в результате ухудшения почечной перфузии [29,30]. Функциональный резерв почек у больных с ХСН уменьшается задолго до снижения сократительной функции сердца. На ранних этапах сердечной недостаточности нарушается способность почек поддерживать натриевый баланс в ответ на его высокое поступление. Затем снижаются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, и при дальнейшем прогрессировании сердечной недостаточности развивается тяжёлая дисфункция почек [31]. Существующие современные представления позволяют предположить, что анемия при ХСН является чувствительным маркером почечной дисфункции у больных с ХСН, а почечная функция может выступать в роли «барометра» сердечной функции. Для обозначения существующей связи между нарушенной функцией почек, прогрессирующей сердечной недостаточностью и анемией D. Silverberg предложил термин «кардиоренальный анемический синдром» [5].

В нашем исследовании клиренс креатинина менее 60 мл/мин встречался у 37,6% больных ХСН, что совпадает с данными других исследователей [26,32]. Среди больных с анемией и без неё клиренс креатинина менее 60 мл/мин был выявлен у 69,8% и у 37,9% больных, соответственно, что достигло статистической значимости. У 35,8% больных при нарушенной функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) выявлялась ане-

мия. Наши данные о взаимоотношении анемии с почечной дисфункцией при ХСН при однофакторном анализе подтвердились наличием тесной обратной связи с клиренсом креатинина ( $\chi^2=5,29$ ,  $p=0,021$ ).

Помимо почечной дисфункции в формировании анемического синдрома при ХСН немаловажная роль принадлежит сахарному диабету, так как при нём в процессе гликозилирования на ранних этапах возникновения и развития заболевания повреждаются эритропоэтинпродуцирующие клетки в почках [33]. Полученные результаты подтвердили положение о том, что при сахарном диабете увеличивается частота анемии (33,3%), а при однофакторном анализе была установлена связь между этими двумя состояниями. Не исключено, что нарушенная функция почек и сопутствующий сахарный диабет являются факторами, не только усугубляющими течение сердечной недостаточности, но и увеличивающими вероятность развития анемии у этих больных, о чём имеются сведения в литературе [26,28,29].

У большинства больных ХСН помимо уменьшенного объёма эритроцитов (истинная анемия) встречается и гемодилюционная анемия, при которой снижение гемоглобина и гематокрита является следствием повышенного объёма плазмы (гемодилюция) [34,35]. Возникающее в результате нейрогуморальной активации снижение почечного кровотока и гломерулярной фильтрации может вызывать ишемию почки и задержку жидкости. Почечная недостаточность, возникшая таким образом, может способствовать развитию анемии через сниженную продукцию эритропоэтина и активность костного мозга. Сниженный почечный кровоток и повышенная канальцевая реабсорбция натрия у больных ХСН увеличивают объём плазмы, который обычно повышен даже у больных без застойных явлений. Повышенная выработка альдостерона также усугубляет задержку жидкости и натрия, приводя к значительному увеличению внеклеточного объёма жидкости. Возникающая гемодилюция утяжеляет течение ХСН. Ортопное ( $p<0,001$ ,  $\chi^2=15,6$ ) и выраженные отёки ( $p<0,001$ ,  $\chi^2=10,1$ ) как симптомы, свидетельствующие о перегрузке объёмом, чаще встречались и у наших больных с анемией, но оценить роль гемодилюции в развитии анемии у больных с ХСН не представляется возможным, поскольку методы измерения внеклеточного объёма жидкости не всегда доступны.

При наличии анемии у больных ХСН в условиях гемической гипоксии в сердечной мышце происходят структурные и функциональные изменения, причем чем тяжелее степень тяжести анемии, тем более выражены изменения размеров и объёмов камер сердца [36]. Полученные нами данные (увеличенный индекс объёма левого предсердия) вполне закономерны, так как эти изменения происходят, вероятно, на поздних

этапах развития заболевания. У наблюдавшихся нами больных с анемией течение ХСН было более длительным, чем у больных без анемии, у этих больных чаще регистрировалась выраженная митральная регургитация, а при однофакторном анализе была установлена прямая связь между анемией и её наличием ( $\chi^2=8,7$ ,  $p=0,003$ ).

За период наблюдения 47,2% больных с анемией и 27,9% без анемии ( $p=0,002$ ,  $\chi^2=9,65$ ) были госпитализированы в связи с обострением ХСН, при этом отмечалась чёткая ассоциация между наличием анемии и частотой госпитализаций ( $r=-0,18$ ,  $p=0,006$ ). В работах большинства исследователей также установлена связь анемии с госпитализациями по поводу декомпенсации [4,21,22].

В литературе имеются данные о связи анемии при ХСН не только с повышенным риском госпитализаций, но и риском смерти [21,22]. Однако полученные нами данные свидетельствуют об одинаковом уровне смерти и выживаемости больных независимо от наличия и отсутствия анемии при ХСН. По нашему мне-

нию, этот факт можно объяснить тем, что у наблюдавшихся нами больных ХСН анемия была лёгкой степени тяжести.

## Заключение

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что анемия выявлялась у 18,8% больных ХСН, находившихся на амбулаторном этапе ведения, независимо от фракции выброса ЛЖ, и частота её была связана с тяжестью ХСН. Анемический синдром у больных ХСН тесно связан с возрастом, длительностью течения сердечной недостаточности, низким уровнем клиренса креатинина, сахарным диабетом и частотой госпитализаций вследствие сердечной декомпенсации. Проведённое нами исследование подтвердило существующее представление о многофакторных причинах возникновения и прогрессирования анемии у больных ХСН. Выявленные у больных ХСН изменения гематологических параметров негативно влияют на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и усугубляют течение основного заболевания.

## Литература

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(1):4-41.
2. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29(19):2388-442.
3. Терещенко С.Н., Атрощенко Е.С., Усач Т.М. и др. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространённость, прогноз и лечение. Тер арх 2008;80(9):90-4.
4. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major cause of anaemia in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26(21):2232-7.
5. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio-renal anemia syndrome. Blood Purif 2004;22(3):277-84.
6. Anand I., McMurray J.J., Whitmore J. et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. Circulation 2004;110(2):149-54.
7. Cromie N., Lee C., Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? Heart 2002;87(4):377-8.
8. Tang W.H., Tong W., Jain A. et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2008;51(5):569-76.
9. Aronson D., Suleiman M., Agmon Y. et al. Changes in Hb levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28(11):1289-96.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2000.
11. Rector T.S., Cohn J.N. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. Am Heart J. 1992;124(4):1017-25.
12. Guyatt G.H. Measurement of health-related quality of life in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;22(4 Suppl A):185A-191A.
13. Guyatt G.H., Thompson P.J., Berman L.B. et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? J Chronic Dis 1985;38(6):517-24.
14. Levey A., Bosch J., Lewis J. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
15. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2002;4(6):681-6.
16. Witte K.K., Desilva R., Chattopadhyay S. et al. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? Am Heart J 2004;147(5):924-30.
17. Терещенко С.Н., Джаниани Н.А., Усач Т.М., Кочетов А.Г. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2004;44(7):73-6.
18. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39(11):1780-6.
19. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. J Card Fail 2004;10(1 Suppl):S1-4.
20. Adlbercht C., Kommata S., Hulsman M. et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. Eur Heart J 2008;29(19):2343-50.
21. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M. et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. Circulation 2006;113(7):986-94.
22. Valeur N., Nielsen O.W., McMurray J.J. et al. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2006;8(6):577-84.
23. Maggioni A.P., Opasich C., Anand I. et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. J Card Fail 2005;11(2):91-8.
24. Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Иванова Д.А. Возрастные особенности морфофункциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца, состояния почек и качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(3):127-30.
25. Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. Журнал Сердечная недостаточность 2008;9(5):234-49.
26. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Волынкина В.М. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(3):118-25.
27. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor prognosis. Circulation 2003;107(2):223-5.
28. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер арх 2004;76(6):39-46.
29. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. The effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation 2003;107(2):294-9.
30. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. Kidney Int Suppl 2003;(87):S40-7.
31. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение. Журнал Сердечная недостаточность 2005;6(6):245-50.
32. De Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. Eur Heart J 2006;27(5):569-81.
33. Silverberg D., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2008; 10(9): 819-823.
34. Androne A., Katz S., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. Circulation 2003;107(2):226-9.
35. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A. et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. Eur Heart J 2007;28(2):166-171.
36. Гончарова Е.В., Говорин А.В., Кузьмин А.Г. Показатели кардиогемодинамики у больных хронической железодефицитной анемией. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(6):289-93.

Поступила 29.01.2010  
Принята в печать 30.03.2010

# АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАРВЕДИЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ

В.А. Невзорова, Е.С. Потапова, О.В. Настрадаин

Владивостокский государственный медицинский университет. 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2

## Антигипертензивные и антиоксидантные эффекты карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением

В.А. Невзорова, Е.С. Потапова, О.В. Настрадаин\*

Владивостокский государственный медицинский университет. 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2

**Цель.** Оценить эффективность антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом, и ее влияние на оксидативный потенциал крови у пациентов артериальной гипертонией (АГ) 1 и 2 степени с избыточной массой тела/ожирением.

**Материал и методы.** В исследование продолжительностью 24 нед включены 20 пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением в возрасте от 40 до 65 лет. Эффективность терапии оценивали по изменению артериального давления (АД) во время каждого визита и в конце исследования, а также определяли количество пациентов, достигших целевого АД. Безопасность терапии определяли по количеству нежелательных побочных эффектов. Оксидантный статус изучали, исследуя активность малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, антиоксидантный — по активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах.

**Результаты.** Установлено значимое снижение как систолического, так и диастолического АД по сравнению с исходным уровнем. Целевое АД по окончании исследования было достигнуто у всех больных в обеих группах. Терапия, основанная на карведилоле, оказала более выраженный эффект по сравнению с терапией метопрололом на показатели оксидативного потенциала крови. Это проявлялось более выраженным понижением уровня МДА в плазме крови (с 7,03 [6,49;7,41] до 3,23 [2,88;3,57] мкМ/л ( $p<0,05$ ) против снижения с 6,95 [6,51;7,39] до 6,08 [5,46;6,71] мкМ/л, соответственно) и более значительным возрастанием активности СОД (с 27,89 [25,29;30,49] до 40,18 [35,89;44,45]% ( $p<0,05$ ) против повышения с 28,41 [25,18;31,64] до 33,45 [30,65;36,23]%, соответственно).

**Заключение.** Показаны высокая антигипертензивная эффективность, положительное влияние на оксидативный статус крови и хорошая переносимость терапии, основанной на карведилоле (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия), в условиях повседневной клинической практики.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, карведилол, метопролол, антиоксидантный потенциал, артериальное давление.

**РФК 2010;6(3):318–322**

## Antihypertensive and antioxidant effects of carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight/obesity

V.A. Nevzorova, E.S. Potapova, O.V. Nastradin\*

Vladivostok State Medical University. Prosp. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002 Russia

**Aim.** To evaluate an efficacy of the 24-week antihypertensive therapy based on the carvedilol or metoprolol and its influence on markers of blood oxidative status in hypertensive patients with overweight/obesity.

**Material and methods.** The observation data of 20 hypertensive patients (aged 40–65 y.o.) with overweight/obesity were analyzed. Blood pressure (BP) dynamics at each visit and a rate of target BP achievement were evaluated. Blood oxidative status was evaluated by plasma malondialdehyde (MDA) level and erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity. Therapy safety was evaluated by adverse events registration.

**Results.** Significant reduction in both systolic and diastolic BP compared with baseline values was found. BP targets were achieved in all patients in both groups. The therapy based on carvedilol had a greater effect on blood oxidative status in comparison with metoprolol therapy. Plasma MDA level reduced from 7.03 [6.49;7.41] to 3.23 [2.88;3.57]  $\mu\text{M/l}$  ( $p<0.05$ ) vs from 6.95 [6.51;7.39] to 6.08 [5.46;6.71]  $\mu\text{M/l}$ , respectively, and erythrocyte SOD activity increased from 27.89 [25.29;30.49] to 40.18 [35.89;44.45]% ( $p<0.05$ ) vs from 28.41 [25.18;31.64] to 33.45 [30.65;36.23]%, respectively.

**Conclusion.** The high antihypertensive efficacy, positive effect on blood oxidative status and well tolerability of therapy based on carvedilol in everyday clinical practice is presented.

**Key words:** arterial hypertension, carvedilol, metoprolol, blood oxidative status, blood pressure.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):318–322**

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

В мире, и в России в частности, отмечается высокая и не имеющая тенденции к снижению распространенность артериальной гипертонии (АГ). По данным обследования репрезентативной выборки, стандартизированная по возрасту распространенность АГ в России среди мужчин составляет 39,2%, а среди женщин —

41,1% [1]. Современные рекомендации по лечению АГ предлагают информацию по рациональному выбору антигипертензивных препаратов, основанную на оценке их эффективности в многоцентровых исследованиях. Решение об использовании того или иного препарата приходится делать на основании имеющихся представлений о механизмах развития АГ, а также наличия поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний. Основными требованиями, предъявляемыми к антигипертензивному препарату у таких пациентов, являются высокая антигипертензивная эффективность, «метаболическая нейтральность», наличие органопротективных свойств [2].

Сведения об авторах:

**Невзорова Вера Афанасьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ВГМУ  
**Потапова Елена Сергеевна**, к.м.н., ассистент той же кафедры  
**Настрадаин Ольга Владимировна**, к.м.н., ассистент той же кафедры

Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы бета-адреноблокаторов (БАБ). Идея использования БАБ в качестве кардиопротекторов принадлежит англичанину Джеймсу Блэку. В 1988 году создателям БАБ была присуждена Нобелевская премия. Нобелевский комитет счел клиническую значимость этих препаратов в кардиологии с открытием дигиталиса [3].

Отрицательные метаболические эффекты и особенности влияния на гемодинамику не позволили БАБ занять ведущее место в процессе уменьшения ремоделирования миокарда и сосудов при АГ [4]. Однако следует отметить, что включенные в мета-анализ исследования касались только представителей второго поколения БАБ (атенолола, метопролола) и не включали данных о новых препаратах класса. Появление новых представителей этой группы позволило расширить область применения БАБ при артериальной гипертензии. Так,  $\alpha_1$ -блокирующее и антиоксидантное действия карведилола, обеспечивающие периферическую и коронарную вазодилатацию, способствуют позитивному влиянию препарата на параметры центральной и периферической гемодинамики. Доказано положительное влияние препарата на фракцию выброса и ударный объем левого желудочка, что особенно важно при лечении больных АГ с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью [3].

Среди доступных в настоящее время БАБ наиболее перспективными при лечении пациентов с АГ являются препараты с вазодилатирующими свойствами, одним из которых является карведилол. Карведилол — высоколипофильный неселективный БАБ, который обладает  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -адреноблокирующим эффектом [5] и имеет длительный антигипертензивный эффект. Согласно результатам мета-анализа антигипертензивного действия карведилола более чем у 2,5 тыс. больных АГ, АД снижается уже после однократного приема препарата, однако максимальное достижение контроля АД развивается через 1–2 недели [6].

Установлено, что активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из факторов патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы [7]. Известно, что избыточное производство эндотелием супероксидного радикала, физиологического антагониста вазодилатора NO, может вести к вазоконстрикции [8]. Кроме того, повышение свободных радикалов при окислительном стрессе увеличивает атерогенный потенциал липопротеидов низкой плотности, а окисление липопротеидов и полиненасыщенных жирных кислот клеточных мембран вызывает их повреждение и в итоге ведет к гибели клеток. Соответственно, регулирование процессов свободнорадикального окисления в настоящее время рассматривается как перспективное направление в

лечении сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Доказано, что карведилол обладает дополнительными антиоксидантными и антипролиферативными свойствами [9], что важно учитывать в плане воздействия на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и обеспечения защиты органов-мишеней у больных АГ.

Цель исследования — оценить эффективность антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом и их влияние на окислительный потенциал крови у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени и избыточной массой тела/ожирением.

## Материал и методы

Изучение антиоксидантных эффектов терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом проводилось в рамках исследования «КАМЕЛИЯ» — многоцентрового, открытого, рандомизированного исследования, дизайн и протокол которого были опубликованы ранее [10].

В настоящее исследование включены 20 пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением в возрасте от 40 до 65 лет, находившихся на лечении и обследовании в городской клинической больнице №1 г. Владивосток. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом.

Контрольную группу для определения активности МДА и состояния системы ПОЛ — АОЗ составили десять добровольцев соответствующего пола и возраста, у которых при повторных измерениях АД по методу Н.С. Короткова не превышало 139 и 89 мм рт.ст. и индекс массы тела соответствовал 25–40 кг/м<sup>2</sup>. Патологические изменения в клиническом анализе крови и общем анализе мочи отсутствовали.

Перед включением в исследование пациентам отменялась антигипертензивная терапия на 10–14 дней. Затем все больные АГ были рандомизированы методом случайных чисел в две группы: 10 пациентов в качестве базовой терапии получали карведилол 25 мг/сут (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия) и 10 пациентов — метопролола тартрат 50 мг/сут.

Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ. Если на фоне терапии карведилолом и метопрололом целевые цифры АД не были достигнуты, пациенты в дальнейшем переводились на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина 5–10 мг (амлодипин, АМЛОРУС, ОАО «Синтез», Россия) и гидрохлортиазида (12,5–25 мг) в обеих группах для достижения целевого уровня АД. Продолжительность исследования составила 24 недели. Контроль эффективности и безопасности терапии проводился во время визитов к врачу сначала каждые 2 недели, в даль-

нейшем — каждые четыре недели.

Для оценки эффективности терапии рассматривали изменения АД во время каждого визита и в конце исследования по отношению к исходному уровню, а также определяли количество пациентов, достигших «целевых» цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст., для больных сахарным диабетом — менее 130/80 мм рт.ст.). Безопасность терапии определяли по количеству нежелательных побочных эффектов.

Оксидантный статус оценивали по уровню МДА в плазме крови. МДА — это конечный продукт перекисного окисления липидов, образующий с раствором тиобарбитуровой кислоты (ТБК) комплекс, интенсивность флюоресценции которого прямо пропорциональна концентрации МДА [11].

Реагенты: 0,67 % водный раствор ТБК и концентрированная уксусная кислота (99 %). Рабочий раствор готовили свежим, смешивая ТБК и уксусную кислоту в соотношении 1:1. К 0,02 мл плазмы приливали 0,5 мл рабочего раствора, в контрольную пробирку вносили дистиллированную воду. Инкубировали 60 мин при 100°C, охлаждали пробы и измеряли флюоресценцию,  $\lambda_{\text{exc}} = 490 \text{ нм}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 520 \text{ нм}$ . Расчет проводили по формуле:

$$\text{МДА (в мкМ/л)} = \frac{E_0 - E_k}{E_c - E_k} \times C_c,$$

где  $E_0$ ,  $E_k$ ,  $E_c$  — интенсивность флюоресценций опытной, контрольной и стандартных проб, соответственно;  $C_c$  — концентрация стандартного растворов МДА.

Для суждения об антиоксидантном статусе СОД в эритроцитах. При реакции между феназинметасульфатом и восстановленной формой никотинамидадениндинуклеотида (NADH) образуется супероксидный радикал, который восстанавливает нитротетразолий. При наличии в пробе СОД блокируется образование нитроформазана, продукта восстановления нитротетразолия, на основании количества которого можно оценить активность СОД [12].

Для определения СОД используются реагенты:

1. 0,15 М фосфатный буфер (pH 7,8);
  2. инкубационная смесь: 37 мг ЭДТА- $\text{Na}_2$ , 330 мг нитросинего тетразолия ("R&D systems", США), 55 мг феназинметасульфата ("R&D systems", США) смешивали с 300 мл фосфатного буфера, оставляли на 12 часов и далее фильтровали;
  3. раствор NADH ("R&D systems", США). 152 мг NADH растворяли в 100 мл трис-ЭДТА-буфера pH 8,0.
- СОД исследовали в 1 мл гемолизата крови (0,1 мл отмытых эритроцитов и 0,9 мл воды). Мешающее влияние гемоглобина устраняли добавлением 0,5 мл абсолютного спирта, 0,25 мл хлороформа и 300 мг  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Затем интенсивно перемешивали и центрифугировали в течение 30 минут при 5000 оборотах в

минуту. В контрольную и опытную пробы добавляли по 1,5 мл инкубационной смеси, 0,05 мл раствора NADH и 0,1 мл супернатанта в опытную и 0,1 дистиллированной воды в контрольную пробу. Измеряли экстинкции контрольной и опытной проб при 540 нм. Расчет проводили по формуле:

$$\text{СОД (в \%)} = (E_k - E_0) / E_k \times 100 \%,$$

где  $E_k$  и  $E_0$  — экстинкции, соответственно, контрольной и опытной проб.

Данные исследования проводили перед началом приема препарата (карведилол/метопролол) и в конце 24-й недели лечения препаратом.

В условиях малого объема выборки был осуществлен байесовский анализ данных с использованием программного продукта WinBUGS v 1.4 (MRC, Cambridge, UK, 2001 г.). Учитывая отсутствие априорных данных о законах распределения исследуемых случайных величин, при реализации байесовского подхода использовали «неинформативные» априорные распределения. Результаты анализа представлены средними значениями (М), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95% байесовского доверительного интервала (ДИ).

## Результаты

Сформированные с помощью рандомизации группы пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а также по результатам лабораторных тестов.

В табл. 1 представлены изменения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) на фоне проведенной терапии.

Установлено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Целевые показатели АД по окончании исследования были достигнуты в обеих группах у всех пациентов. Однако в группе больных, получавших метопролол, для достижения целевых цифр АД понадобилось добавление амлодипина у 7 пациентов и гидрохлортиазида у 3 пациентов, в то время как среди пациентов, получавших карведилол, добавление амлодипина потребовалось только 2 пациентам.

На фоне приема метопролола были отмечены 2 случая нежелательных эффектов (тошнота, головокружение), не потребовавших отмены препарата, в то время как в группе пациентов, принимавших карведилол, побочных явлений отмечено не было.

Проведен анализ состояния перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) при АГ 1 и 2 степени при лечении карведилолом (1 группа) и метопрололом (2 группа). Анализ результатов исследования МДА и СОД у пациентов с АГ и нормотензивных лиц в течение всего периода наблюдения (ис-

ходно и через 24 недели) представлены в табл. 2.

У больных АГ имеет место статистически значимое увеличение концентрации продуктов свободнорадикального окисления и подавление активности АОЗ по сравнению со здоровыми лицами. При этом в группах больных, получавших лечение карведилолом и метопрололом, исходно не обнаружено статистически значимых различий в уровне МДА и СОД.

Через 24 недели лечения, процессы активации ПОЛ и антиоксидантной системы в организме больных АГ 1 и 2 групп характеризовались различными показателями. У пациентов при применении карведилола отмечалось статистически значимое снижение активности ПОЛ с возрастанием АОЗ. Так, уровень МДА у больных АГ снизился до 3,23 мкМ/л с ДИ 2,88 – 3,57 мкМ/л. Средний уровень СОД в группе пациентов АГ составил 40,18 % с ДИ 35,89 – 44,45 %.

В группе больных, получавших метопролол, наблюдалась иная картина: к 24-й неделе лечения отсутствовала положительная динамика в состоянии процессов ПОЛ и активности СОД у больных АГ.

## Обсуждение

Большое значение в патогенезе АГ придается оксидативному стрессу, являющемуся ее облигатным спутником. Повышенное количество активных форм кислорода самостоятельно или через взаимодействие с NO с образованием токсичной молекулы ONOO<sup>-</sup> могут изменять сократительные и дилататорные реакции эндотелия, влиять на рост и структуру сосудов с патологической направленностью [11].

Для исследования показателей системы ПОЛ-АОЗ мы использовали уровень активности СОД — определяющего интенсивность инактивации супероксида-ниона, и количество МДА — итогового показателя действия всех свободных радикалов. Каждый из этих

показателей отражает важные этапы свободнорадикального окисления (СРО), и конечный эффект СРО зависит от соотношения про- и антиоксидантов.

В результате проведенного исследования было установлено, что при АГ имеется преобладание уровня МДА и выраженное ингибирование содержания СОД по сравнению с группой контроля. Смещение про-оксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону усиления ПОЛ, и истощение ферментативной внутриклеточной АОЗ приводит к изменению функции тканевых структур, повреждению эндотелия, что способствует развитию дисфункции эндотелия. Полученные данные согласуются с результатами других работ [12].

Оценивая эффективность применения карведилола и метопролола по показателям МДА и СОД у пациентов с АГ после 24 недель лечения было отмечено, что карведилол оказывает более выраженный антиоксидантный эффект. Последний выражался понижением уровня МДА в плазме крови и значительным возрастанием активности СОД. Полученные нами данные можно объяснить тем, что карведилол обладает выраженной антиоксидантной активностью. Продукты его метаболизма оказывают антиоксидантные эффекты через подавление окисления норадреналина и последующего образования агрессивных промежуточных соединений, включая образования реактивных свободных радикалов кислорода. В многочисленных исследованиях показано, что этот препарат уменьшает образование свободных радикалов в нейтрофилах, тормозит вызываемое кислородными радикалами окисление липопротеидов низкой плотности и защищает эндотелиальные клетки от повреждения в условиях окислительного стресса [13]. Благодаря антиоксидантной активности карведилол также блокирует экспрессию нескольких генов, в частности ICAM-1. Белок этого гена является ключевой адгезивной молекулой (внутри-

Таблица 1. Уровни САД и ДАД в исследуемых группах на фоне лечения, М [2,5%;97,5%]

Показатель	Карведилол (n=10)		Метопролол (n=10)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
САД, мм рт.ст.	166 [162;171]	134[128;139]*	166[162;171]	135[129;140]*
ДАД, мм рт.ст.	99[97;101]	82[80;85]*	98[96;100]	82[80;85]*

\* различие между аналогичными показателями в сравниваемых группах (p<0,05).

Таблица 2. Влияние карведилола и метопролола на уровни МДА и СОД в плазме крови у пациентов с артериальной гипертонией, М [2,5;97,5]

Показатель	Контрольная группа (n=10)		Карведилол (n=10)		Метопролол (n=10)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
МДА, мкМ/л	1,953 [1,797;2,011]	1,953 [1,797;2,011]	7,03 [6,49;7,41]	3,23 [2,88;3,57]*	6,95 [6,51;7,39]	6,08 [5,46;6,71]
СОД, %	46,657 [44,361;48,952]	46,657 [44,361;48,952]	27,89 [25,29;30,49]	40,18 [35,89;44,45]*	28,41 [25,18;31,64]	33,45 [30,65;36,23]

\* p<0,05 между исследуемыми группами исходно и через 24 недели.

клеточная молекула—1 адгезии), ответственной за прикрепление нейтрофилов к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам. Карведилол, ингибируя экспрессию этого гена (ICAM—1), подавляет инфильтрацию нейтрофилов в ишемизированные участки миокарда, что суммарно определяет его кардиопротективный эффект. Кардиопротективный эффект карведилола также проявляется ингибированием апоптоза (программируемая смерть кардиомиоцитов) через удаление свободных кислородных радикалов, нейрогуморальный антагонизм и модулирование транскрипции генов [3, 9].

## Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45-50.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ». Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования «КАМЕЛИЯ». Трудный пациент 2009;(4-5):19-23.
3. Wofford M.R., Anderson D.C. Jr., Brown C.A. et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. Am J Hypertens 2001;14(7 Pt 1):694-8.
4. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366(9496):1545-53.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Тарыкина Е.В. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006;46(12):32-6.
6. Stienen U. The once-daily dose regimen of carvedilol: a meta-analysis approach. J Cardiovasc Pharmacol 1992;19 Suppl 1:S128-33.
7. Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelium-I liberation mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36(5 Suppl 1):S401-3.
8. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Endothelial dysfunction in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001;38 Suppl 2:S11-4.
9. Yue T.L., McKenna P.J., Lysko P.G. et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. Eur J Pharmacol 1994; 251:237-43.
10. Devereaux P.J., Beattie W.S., Choi P.T. et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;331(7512):313-21.
11. Loscalzo J. Oxidative stress in endothelial cell dysfunction and thrombosis. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32(5-6):359-60.
12. Lefer D.J., Granger D.N. Oxidative stress and cardiac disease. Am J Med 2000;109(4):315-23.
13. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования «Камелия». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;5(1):23-7.

Поступила 18.05.2010  
Принята в печать 28.05.2010



Прекрасный цветок в букете  
Российских кардиологов

# КАМЕЛИЯ

16 центров

320 пациентов

24 недели терапии

Достижение целевых

цифр АД - у 96,2% пациентов!<sup>1</sup>



Карведилол

# ВЕДИКАРДОЛ



Эталонный адrenoблокатор с вазодилатирующими свойствами

Дженерик с доказанной терапевтической  
эквивалентностью<sup>2</sup>

Современный выбор достойного и доступного  
лечения сердечно-сосудистой патологии!

Полезные дополнительные эффекты -  
дополнительное положительное влияние!<sup>1,3</sup>



 **СИНТЕЗ**

ОАО Акционерное Курганское общество  
медицинских препаратов и изделий "СИНТЕЗ"  
640008, г. Курган, пр. Конституции, д. 7  
тел. (3522) 48-12-44; факс (3522) 48-16-08  
<http://www.kurgansintez.ru>

<sup>1</sup> Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №1, 2009  
<sup>2</sup> Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е., Белопищевская В.Г., Марцевич С.Ю.. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2-й степени. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №3, 2008  
<sup>3</sup> Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №2, 2009

ДВОЙНАЯ ПОЛЬЗА



**Листрил**

Сохраняет  
функцию печени



**лизиноприл**

Таблетки 5 мг и 10 мг №30

**Листрил Плюс**

Первая низкодозовая  
комбинация лизиноприла  
и диуретика



**лизиноприл 5 мг +  
гидрохлортиазид 12,5 мг**

Таблетки №30

# ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ 6-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ

Н.А. Кошелева\*, А.П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.  
410710 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

**Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом**

Н.А. Кошелева\*, А.П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410710 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

**Актуальность.** Обладая способностью уменьшать патологическое ремоделирование, ингибиторы АПФ относятся к первой линии в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Цель.** Изучить влияние комплексной терапии, включающей лизиноприл, на ремоделирование сердца и сосудов у больных ХСН ишемического генеза.

**Материал и методы.** 40 пациентам с ХСН, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, назначали в составе комплексной терапии лизиноприл (Листрил, Д-р Редди'с, Индия). До и через 6 мес терапии оценивали дистанцию 6-минутной ходьбы, эхокардиографические параметры, показатели жесткости магистральных артерий, эндотелий-зависимую (ЭЗВД) и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД), антикоагулянтную и фибринолитическую функцию эндотелия сосудов, фактор Виллебранда.

**Результаты.** На фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, наблюдалось повышение функционального класса ХСН у 30% пациентов, увеличение ударного объема левого желудочка (ЛЖ) на 3,8%, прирост фракции выброса ЛЖ составил 1%, скорость пульсовой волны в аорте снизилась с 10,2 м/с до 9,2 м/с, индекс аугментации аорты уменьшился с 31,4% до 29,9%, индекс аугментации плечевой артерии уменьшился с -2,6% до -6%. За период наблюдения у больных ХСН определено увеличение ЭЗВД (с 6,4% до 8,6%) и ЭНВД (с 13,8% до 16,6%), снижение активности фактора Виллебранда у 40% пациентов. Достоверных изменений антикоагулянтной и фибринолитической функции эндотелия сосудов не выявлено.

**Заключение.** Комплексная терапия ХСН, включающая лизиноприл, в течение 6-ти мес оказывает благоприятное влияние на процессы ремоделирования сердца и сосудов при ее хорошей переносимости.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, лизиноприл.

**РФК 2010;6(3):323-328**

**The specific features of heart and vessels remodeling in patients with chronic heart failure treated with lisinopril during 6 months**

N.A. Kosheleva\*, A.P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul., 112, Saratov, 410012 Russia

**Background.** Being able to attenuate pathological remodeling, ACE inhibitors are considered to be first line medications for chronic heart failure (CHF) treatment.

**Aim.** To study the influence of the 6-month combined therapy with lisinopril on the heart and vessels remodeling in patients with ischemic CHF.

**Material and Methods.** 40 patients with CHF after Q-myocardial infarction were treated with lisinopril (Lisril, Dr.Reddy's, India) as a part of complex therapy. Initially and after 6 months of therapy the following findings were evaluated: the 6-minute walk test results, echocardiography parameters, main arteries rigidity, endothelium-dependent and independent vasodilatation, anticoagulant and fibrinolytic function of vascular endothelium, von Willebrand factor (VWF).

**Results.** 6-month treatment with lisinopril showed reduction in CHF functional class in 30% of patients and increase in left ventricle (LV) stroke volume by 3,8% and LV ejection fraction by 1%. Pulse-wave velocity reduced insignificantly from 10,2 to 9,2 m/sec and augmentation indices of aorta from 31,4% to 29,9% as well as this of brachial artery from -2,6% to -6%. Endothelium-dependent vasodilatation increased from 6,4% to 8,6% and independent vasodilatation – from 13,8% to 16,6%. VWF activity decrease was observed in 40% of CHF patients. Significant changes in anticoagulant and fibrinolytic function of vascular endothelium were not revealed.

**Conclusion.** Lisinopril administration as a part of complex therapy of CHF patients during 6 months resulted in favorable effect on heart and vessels remodeling and was well tolerated.

**Key words:** chronic heart failure, lisinopril.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):323-328**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kosheleva2009@yandex.ru

## Введение

По данным эпидемиологических исследований последних лет выявлено, что в Российской Федерации приблизительно 8,1 млн. человек имеют четкие признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Распространенность тяжелой ХСН III-IV функционального класса (ФК) в Европейской части России составляет

около 3,4 млн. случаев. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26-29%, то есть за один год в РФ умирают от 880 до 986 тыс. больных ХСН [2].

В связи с вышеизложенным важнейшее значение приобретает решение задачи замедления прогрессирования ХСН, защиты органов-мишеней: сердца, почек, сосудов – от прогрессирования патологических изменений [3]. Обладая способностью уменьшать патологическое ремоделирование сердца и сосудов, ингибиторы АПФ (иАПФ), безусловно, относятся к первой линии в лечении пациентов с ХСН. Оказывая влияние на структурные нарушения в миокарде, иАПФ

*Сведения об авторах:*

**Кошелева Наталья Анатольевна,**

к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского

**Ребров Андрей Петрович,**

д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

препятствуют гипертрофии кардиомиоцитов и средней оболочки сосудов, а также периваскулярному фиброзу и увеличению общего содержания коллагена в миокарде. Способность иАПФ к снижению риска смерти больных ХСН доказана в крупных исследованиях и мета-анализах [3,4]. Согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), ингибиторами АПФ, доказавшими способность предотвращать развитие или успешно лечить ХСН, являются эналаприл, каптоприл, фозиноприл, периндоприл, лизиноприл [5].

Естественно, что проводимая терапия кроме своей объективной эффективности должна еще и хорошо переноситься больным, улучшать или, по крайней мере, не ухудшать его качество жизни. Переносимость иАПФ определяется развитием сухого кашля, симптомной гипотонии, аллергическими реакциями, а также состоянием органов метаболизма и выведения — печени и почек. Выбор того или иного иАПФ осуществляет врач в зависимости от клинической ситуации. При ухудшении функции почек предпочтение отдается препаратам, имеющим два пути выведения. Пациентам, предрасположенным к заболеваниям печени или уже имеющим поражение этого органа (гепатит, цирроз), показаны препараты, которые не метаболизируются и не выводятся печенью. Больные, предрасположенные к заболеваниям печени, — это пациенты с избыточной массой тела (жировой гепатоз), алкогольным поражением печени, сахарным диабетом, застойными явлениями в печени на фоне сердечной недостаточности, желчнокаменной болезнью, а также с повышением уровня билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы. Одним из первых иАПФ, применение которого началось еще с 1980 года, является лизиноприл [6]. Лизиноприл не является пролекарством, не метаболизируется в печени и выделяется в неизмененном виде почками. Таким образом, лизиноприл является препаратом выбора для пациентов с сопутствующим поражением печени. Влияние лизиноприла на ремоделирование сердца и сосудов изучено недостаточно.

Цель исследования — изучить влияние комплексной терапии, включающей лизиноприл, на ремоделирование сердца и сосудов у больных ХСН ишемического генеза.

## Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов, госпитализированных в отделение кардиологии Саратовской областной клинической больницы с симптомами ХСН. Среди пациентов было 36 мужчин (90%) и 4 женщины (10%) в возрасте от 46 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил  $55,2 \pm 7,3$  года. Кроме того, в исследование включены 20 практически здоровых лиц (группа сравнения). Группа сравнения была сопоста-

вима с пациентами основной группы по возрасту (средний возраст  $48,4 \pm 2,2$  года), по полу (88% мужчин), по индексу массы тела, некурящие, без артериальной гипертонии и отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза.

Критерии включения:

- наличие симптомов ХСН, развившихся после перенесенного инфаркта миокарда;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в предшествующие 3 месяца до включения в исследование;
- противопоказания к приему ингибиторов АПФ;
- гемодинамически значимые пороки сердца.

Всем больным в течение первых 24 часов с момента госпитализации и по окончании исследования проводились общий анализ крови, биохимический анализ, включающий определение билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Коккрафта-Голта.

Кроме того, при поступлении в стационар и через 6 месяцев терапии проводились тест 6-минутной ходьбы, эхокардиография, оценка вазорегулирующей функции эндотелия, жесткости и антитромбогенных свойств сосудистой стенки. Проба с дистанционной ходьбой в течение 6 минут проводилась по стандартной методике [7]. Эхокардиография выполнялась на комплексе Acuson 128 XP/10. Использовались М-модальный режим, двухмерный (В) режим, режимы импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных эхокардиографических позициях. Исследование вазорегулирующей функции эндотелия проводили в пробах с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ) [8]. Анализ пульсовой волны выполнялся с использованием оригинальной программы «Tensiomed» на артериографе «TensioClinic» (Венгрия) [9]. Для определения антитромбогенных (антикоагулянтной и фибринолитической) свойств стенки сосудов использована «манжеточная» проба, основанная на создании кратковременной (в течение 5 минут) ишемии путем наложения манжетки сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления на 30 мм рт.ст. выше систолического, предложенная В.П. Балудой с соавт. [10]. Активность фактора Виллебранда определялась по способности фактора Виллебранда вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристомидина [11]. Для проведения данных исследований использовали наборы реагентов НПО «Ренам».

Всем включенным в исследование больным назначалась комплексная терапия ХСН. В качестве инги-

битора АПФ пациенты принимали лизиноприл (Листрил; Д-р Редди'с, Индия) с первых суток пребывания в стационаре. Первоначальная доза лизиноприла назначалась в соответствии с дозой ранее принимаемого ингибитора АПФ с учетом уровня артериального давления (АД). Лизиноприл назначали *per os* в стартовой дозе 5 или 10 мг 1 раз в сутки. Дозу лекарственного препарата титровали в зависимости от уровня АД. Целевым являлся уровень АД ниже 139 и 89 мм рт.ст. у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Если пациенты не переносили начальную дозу препарата, что выражалось в чрезмерном снижении АД, дозу лизиноприла уменьшали до 2,5 или 5 мг 1 раз в сутки, соответственно. Спустя 2 дня дозу вновь увеличивали на 1,25 мг 1 раз в сутки, а еще через 2 дня — на 2,5 мг 1 раз в сутки. После выписки из стационара пациентам было рекомендовано увеличивать дозу лизиноприла на 1,25 мг 1 раз в сутки каждые 2 недели в течение месяца в зависимости от индивидуальной переносимости.

Один раз в месяц посредством телефонного контакта осуществлялся контроль приема препаратов, титрации дозы, эффективности и переносимости терапии.

Анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (Statsoft Inc., США). Использовали следующие методики статистического анализа: проверку нормальности распределения количественных признаков; описательную статистику; для количественных нормально распределенных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп; для количественных признаков независимо от вида распределения, а также для качественных признаков применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, представлены в виде *M* (*SD*) или *med* (*Lq*; *Uq*), где *M* — среднее, *SD* — стандартное отклонение, *med* — медиана, *Lq*; *Uq* — межквартильный размах. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

## Результаты

Анализ исходных данных показал, что у обследованных пациентов среднее количество инфарктов составило  $1,4 \pm 0,7$ , длительность проявлений сердечной недостаточности — около трех лет ( $2,8 \pm 2,8$  года), имелся высокий функциональный класс стабильной стенокардии  $3,7 \pm 0,5$ . Артериальная гипертензия 2-3 степени встречалась у 89% пациентов, ее длительность составила  $10,4 \pm 6,1$  лет. У 9 (22,5%) больных имелся сахарный диабет 2-го типа. Индекс массы тела (ИМТ) был от 25 до  $54 \text{ кг/м}^2$  (в среднем  $29,2 \pm 6,7 \text{ кг/м}^2$ ). Половина больных курили.

Нарушение функции печени в виде повышения билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы встреча-

лось у 47,5% включенных в исследование пациентов. Причинами нарушения функции печени были: у 7 больных (17,5%) сахарный диабет, у 5 (12,5%) — избыточная масса тела, у 2 (5%) — декомпенсация ХСН, у 2 (5%) — желчнокаменная болезнь, у 2 (5%) — прием статинов, у 1 (2,5%) — периодическое употребление алкоголя.

В течение 6 месяцев наблюдения ингибитор АПФ лизиноприл принимали 100% обследуемых, 90% пациентов принимали бета-блокаторы, 90% — антиагреганты, 80% — нитраты, 75% — статины, 65% — антагонисты альдостерона, 25% — мочегонные препараты.

Средняя доза лизиноприла в ходе титрации составила  $10,25 \pm 2,5$  мг в сутки.

За период наблюдения на фоне проводимой терапии отмечены улучшение клинического состояния пациентов и уменьшение ФК ХСН. При этом увеличилось количество пациентов I и II ФК на 15%, снизилось число больных III ФК на 10% и не стало пациентов с IV ФК (таблица 1).

Изменения параметров сердца у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, представлены в таблице 1. Через 6 месяцев лечения было выявлено увеличение ударно-

**Таблица 1. Изменение ФК ХСН и параметров сердца у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, (*M*±*SD*)**

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)
ФК NYHA		
I	7(17,5%)	15(37,5%)
II	14(35%)	12(30%)
III	17(42,5%)	13(32,5%)
IV	2(5%)	0
УО, мл	$76,9 \pm 20,0$	$79,9 \pm 19,8^*$
КСР ЛП, см	$4,3 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,4$
КСР ЛЖ, см	$5,02 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,8$
КДР ЛЖ, см	$6,3 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,7$
КСО ЛЖ, мл	$125,9 \pm 46,2$	$128,7 \pm 46,6$
КДО ЛЖ, мл	$201,0 \pm 53,4$	$201,5 \pm 59,6$
ФВ, %	$36,1 \pm 7,6$	$40,2 \pm 5,0^*$
СДЛА, мм рт.ст.	$45,8 \pm 9,3$	$45,6 \pm 9,8$
Тзс	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$
Тмжп	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$160,3 \pm 46,9$	$158,3 \pm 47,3$
* достоверность различий $p < 0,05$ по отношению к исходным данным. УО — ударный объем; КСР ЛП — конечно-систолический размер левого предсердия; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВ — фракция выброса; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; Тзс — толщина задней стенки; Тмжп — толщина межжелудочковой перегородки; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка		

Таблица 2. Показатели жесткости артерий у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, med (Lq; Uq)

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Скорость пульсовой волны в аорте, м/с	10,2* (8,2; 13,0)	9,2 (8,3; 11,7)	8,7 (6,5; 10,3)
Индекс аугментации аорты, %	31,4* (23,9; 35,8)	29,9* (20,3; 34,2)	19,8 (13,32; 25,2)
Индекс аугментации плечевой артерии, %	-2,6* (-20,3; 7,8)	-6* (-28,8; 3,4)	-30 (-45,5; -17,3)

\* достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к данным группы сравнения

Таблица 3. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, med (Lq; Uq)

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Эндотелий-зависимая вазодилатация, %	6,4 (4; 10,8)*	8,6 (6,3; 11,6)*#	15,5 (13; 23)
Эндотелий-независимая вазодилатация, %	13,8 (8,3; 20,8)*	16,6 (13,4; 21,5)*#	25 (20; 33)
Индекс реактивности плечевой артерии, усл.ед.	1,4 (1; 2)	1,5 (1,3; 2,3)	1,2 (1; 1,5)

\* достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к данным группы сравнения; # достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к исходным данным

Таблица 4. Активность фактора Виллебранда, антикоагулянтная и фибринолитическая активность стенки сосудов эндотелия у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, med (Lq; Uq)

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Активность антитромбина III до манжеточной пробы, %	90 (84; 92)*	92 (88; 95)*	100 (97; 100)
Активность антитромбина III после манжеточной пробы, %	90 (86; 92)*	92 (90; 96)*	110 (100; 110)
Антикоагулянтный индекс, %	1 (1; 1,03)	1 (1; 1,02)	1,1 (1; 1,1)
Время фибринолиза до манжеточной пробы, мин.	8 (7; 9)	7 (7; 9)	7 (6; 8)
Время фибринолиза после манжеточной пробы, мин.	8 (7; 9)	7 (6; 9)	6 (5; 7)
Фибринолитический индекс, %	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,2 (1,2; 1,4)
Активность ф.Виллебранда, %	160 (98; 196)*	98 (98; 196)*#	112 (98; 196)

\* достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к данным группы сравнения; # достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к исходным данным

го объема (УО) левого желудочка (ЛЖ) с 76,9 мл до 79,9 мл. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ увеличилась с 36,1% до 40,2%. На фоне проводимого лечения ФВ ЛЖ увеличилась у 45% обследуемых, не изменилась у 35% больных, снизилась у 15% пациентов. Аналогичны изменения УО ЛЖ.

У больных ХСН повышена жесткость магистральных артерий по сравнению с практически здоровыми лицами (таблица 2). На фоне 6-месячной терапии скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) снизилась с 10,2 м/с до 9,2 м/с, индекс аугментации аорты уменьшился с 31,4% до 29,9%, индекс аугментации плечевой артерии уменьшился с -2,6% до -6%. При анализе СПВА выявлено, что через 6 месяцев терапии СПВА у 75% больных не изменилась, у 10% увеличилась, у 15% снизилась. Аналогичны изменения индексов аугментации.

У больных ХСН установлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (таблица 3). На фоне 6-месячной комплексной терапии, включаю-

щей лизиноприл, отмечено увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с 6,4% до 8,6%, эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) с 13,8% до 16,6%. За время наблюдения эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация увеличились у 45% обследуемых, не изменились у 35% больных, снизились у 15% пациентов.

У больных ХСН исходная активность антитромбина III до и после проведения манжеточной пробы составляет 90%, что достоверно меньше этих показателей у лиц группы сравнения (таблица 4). За время наблюдения указанные показатели достоверно не изменились и составили 92%. Исходно и при повторном обследовании у больных ХСН преобладал патологический тип реакции эндотелия на кратковременную ишемию при проведении манжеточной пробы, заключающийся в отсутствии активации антитромбина III. На фоне лечения активность антитромбина III снизилась у 30% обследуемых, не изменилась у 27,5% пациентов, по-

высилась у 42,5% больных. Изменения активности антитромбина III до и после проведения манжеточной пробы в динамике идентичны.

Начальное время фибринолиза до и после проведения манжеточной пробы составляло 8 мин., а через 6 месяцев терапии — 7 мин. Указанные показатели достоверно не отличаются от аналогичных показателей у лиц группы сравнения. На фоне лечения время фибринолиза уменьшилось в 37,5%, не изменилось в 40%, увеличилось в 22,5% случаев.

Как видно из таблицы 4, активность фактора Виллебранда у больных ХСН до лечения составила 160%, что достоверно выше, чем у практически здоровых лиц группы сравнения. Через 6 месяцев терапии медиана активности фактора Виллебранда составила 98%, что достоверно меньше, чем исходная активность. На фоне лечения активность фактора Виллебранда снизилась у 40% обследуемых, не изменилась у 40% пациентов и повысилась у 20% больных.

На фоне комплексной терапии, включающей лизиноприл, было выявлено достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД. Систолическое АД снизилось с  $147,9 \pm 20,2$  мм рт.ст. до  $129,2 \pm 16,8$  мм рт.ст. ( $\Delta 13,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), диастолическое АД уменьшилось с  $93,5 \pm 10,1$  мм рт.ст. до  $85,6 \pm 8,1$  мм рт.ст. ( $\Delta 9,8\%$ ,  $p < 0,01$ ). При этом целевого уровня АД ( $120/139/80-89$  мм рт.ст.) достигли 28 (70%) больных. Больные, у которых на этапе скрининга имелась тяжелая артериальная гипертензия, перешли в группу умеренной.

Нежелательных явлений: кашля, симптомной гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек — на фоне шестимесячной терапии лизиноприлом нами не выявлено.

На фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, уровень АЛТ с 45 (39; 50) ед/л снизился до 40 (35; 46) ед/л, АСТ — с 47 (32; 50) ед/л до 42 (28; 44) ед/л, общего билирубина — с 28 (15; 40) ммоль/л до 20 (10; 28) ммоль/л, прямого билирубина — с 8 (5; 15) ммоль/л до 5 (3; 8) ммоль/л. Повышения уровня щелочной фосфатазы у обследованных больных не было. По нашему мнению, улучшение функции печени связано с тем, что через 6 месяцев терапии не стало больных с декомпенсацией ХСН.

Клиренс креатинина до и после 6-месячного лечения статистически не различался: 86 (78; 130) мл/мин и 92 (85; 123) мл/мин, соответственно.

## Обсуждение

С патофизиологической точки зрения, повышение активности различных звеньев системы нейрогормональной регуляции, особенно ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпат-адреналовой системы, наряду со снижением сократительной спо-

собности миокарда, нарушением центральной и периферической гемодинамики являются основополагающими механизмами развития и прогрессирования ХСН [12]. ИАПФ в определенной мере способны нивелировать данные изменения, что может приводить к улучшению клинического состояния пациентов и расширению их функциональных возможностей [13]. В этой связи одним из критериев эффективности проводимого лечения является оценка динамики ФК больных ХСН. Терапия ИАПФ не приводит к быстрому улучшению ФК ХСН: для этого необходимо время. Во многом это связано с реализацией долгосрочных биологических эффектов и блокадой активности локальных звеньев системы нейрогормонов, ведущих к перестройке структуры и функции различных органов и систем [14]. В нашем исследовании за время лечения было отмечено улучшение ФК ХСН у 30% пациентов, т.е. практически у каждого третьего больного, что согласуется с данными литературы [15].

Известно, что за счет своих нейрогормональных и гемодинамических эффектов ИАПФ благоприятно влияют на ремоделирование ЛЖ и повышают его сократительную способность [16]. В нашем исследовании 6-месячная комплексная терапия, включающая лизиноприл, способствовала статистически значимому увеличению УО ЛЖ на 3,8%, ФВ ЛЖ на 4,1% что соответствует данным литературы [17]. Статистически значимого изменения других параметров сердца не выявлено.

Сокращение левого желудочка сердца генерирует пульсовую волну, которая распространяется вдоль артериальной стенки с определенной скоростью. Аорта и крупные артерии депонируют часть объема сердечного выброса во время систолы и восстанавливают его во время диастолы, обеспечивая тем самым непрерывность тока крови [18]. Скорость пульсовой волны в аорте (СПВА), центральное систолическое и пульсовое артериальное давление, индексы прироста — показатели жесткости артерий, используемые в настоящее время для оценки прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [19]. В нашем исследовании на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом СПВА индексы аугментации аорты и плечевой артерии благоприятно изменились, но не достигли степени статистической достоверности.

Развитие ХСН сопровождается нарушением функции эндотелия, снижением перфузии и оксигенации тканей, что в свою очередь способствует прогрессированию сердечной недостаточности. Под дисфункцией эндотелия в настоящее время понимается дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, антитромбогенных, противовоспалительных, антипролиферативных факторов с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромбогенных, провоспалительных, пропролиферативных — с другой [20].

Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется в результате поддержания баланса между образованием вазодилатирующих (оксид азота, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, С-тип натрийуретического пептида, брадикинин, аденомедулин) и вазоконстрикторных (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан  $A_2$ , активные формы кислорода) факторов. На фоне 6-месячной терапии лизиноприлом нами определено улучшение ЭЗВД и ЭНВД, что согласуется с данными литературы о влиянии иАПФ на сосудодвигательную функцию эндотелия [21].

Сохранение реологических свойств крови и участие в процессах гемостаза осуществляется благодаря наличию у продуцируемых эндотелием факторов антитромбогенных (NO, простациклин, активатор плазминогена, антитромбин III, протеин С) и протромбогенных (эндотелин-1, реактивные формы кислорода, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда) свойств [22].

На долю антитромбина III приходится около 80% антикоагулянтной активности плазмы. Нами выявлен патологический тип реакции эндотелия на кратковременную ишемию при проведении манжеточной пробы, заключавшийся в отсутствии активации антитромбина III. У больных ХСН имеются выраженные нарушения антикоагулянтной функции эндотелия сосудистой стенки, сохраняющиеся в течение всего времени наблюдения [23].

Фибринолитическая активность эндотелия сосу-

дов заключается в синтезе тканевого активатора плазминогена [23]. Нарушения фибринолитической активности сосудистой стенки нами не выявлено, так как время фибринолиза обследуемых и лиц группы сравнения сопоставимо.

Фактор Виллебранда рассматривается в настоящее время как маркер повреждения и дисфункции эндотелия, для которого показана взаимосвязь с уровнем коронарного риска [24]. На фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, отмечается положительная динамика в виде снижения активности фактора Виллебранда.

Таким образом, у пациентов ХСН имеются выраженные нарушения антитромбогенной активности сосудистой стенки, в большей степени обусловленные нарушением антикоагулянтной активности эндотелия. На фоне 6-месячной терапии отмечено снижение активности фактора Виллебранда.

Нами отмечена хорошая переносимость лизиноприла пациентами с ХСН, заключающаяся в сохранении функции печени и почек.

## Заключение

Комплексная 6-месячная терапия ХСН, включающая лизиноприл, способствует улучшению функционального состояния пациентов, замедляет процессы ремоделирования сердца и сосудов. Применение лизиноприла в комплексной терапии ХСН в течение 6-ти месяцев не ухудшает функцию печени и почек, в том числе и у больных с сопутствующими заболеваниями печени.

## Литература

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Ареев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7(3): 112-115.
2. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7(4): 164-171.
3. Garg R., Yusuf S. for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure JAMA 1995; 273(18): 1450-1456.
4. Thackray S., Witte K., Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. Eur J Heart Fail 2000; 2(2): 209-12.
5. Мареев В.Ю., Ареев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность 2009; 2: 64-106.
6. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 3(5): 1-4.
7. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985; 132(8): 919-923.
8. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. Am J Cardiol 1996; 78(11): 1210-4.
9. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113(9): 1213-1225.
10. Балуда В.П., Делянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов. Кардиология 1988; 5: 103-104.
11. Blann A.D. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. Thromb Haemost 2006; 95(1): 49-55.
12. Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82(5): 1724-9.
13. Skvortsov A.A., Nasonova S.N., Sychev A.V., Baklanova N.A., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Effect of long-term treatment with the ACEI quinapril, the angiotensin II type 1 receptor antagonist valsartan and their combination on parameters of left ventricular remodeling in patients with moderate chronic heart failure. Heart Failure 2005; 6(6): 228-233. Russian.
14. Dzau V.J., Hirsch A.T. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure. Eur Heart J 1990; 11 Suppl B: 65-71.
15. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100(23): 2312-8.
16. Solomon S.D., Anavekar N., Skali H. et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. Circulation 2005; 112 (24): 3738-3744.
17. 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): 1115-1122.
18. O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C. et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. Am J Hypertens 2002; 15(5): 426-444.
19. Орлова Я.А., Ареев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006; 5(2): 65-69.
20. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation 2002; 106(6): 653-658.
21. Мареев В.Ю., Балахонova Т.В., Маенко В.П. и др. Влияние квинаприла на клиническое состояние, гемодинамику и эндотелиальную дисфункцию у больных с клинически выраженной ХСН. Сердечная недостаточность 2002; 3(1): 48-49.
22. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004; 15(8): 1983-1992.
23. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гематология и трансфузиология 1987; 9: 51-53.
24. Felmeden D.C., Spencer C.G., Belgore F.M. et al. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. Am J Hypertens 2003; 16(1): 11-20.

Поступила 06.04.2010  
Принята в печать 04.05.2010

# ЕСТЬ ЛИ АЛЬТЕРНАТИВА ФРАКЦИИ ВЫБРОСА В ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ?

Т.А. Казаковцева<sup>1\*</sup>, Н.А. Шостак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова. 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8

<sup>2</sup> Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета, 117997 Москва, ул. Островитянинова, 1.

**Есть ли альтернатива фракции выброса в инструментальной оценке тяжести хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом?**

Т.А. Казаковцева<sup>1\*</sup>, Н.А. Шостак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова. 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8

<sup>2</sup> Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета, 117997 Москва, ул. Островитянинова, 1.

**Цель.** Выявить эхокардиографические показатели ремоделирования сердца, позволяющие наиболее информативно оценить тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) — постинфарктным кардиосклерозом.

**Материал и методы.** Было обследовано 100 больных ХСН на фоне ИБС — постинфарктного кардиосклероза. Выраженность ХСН определялась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева и по тесту 6-минутной ходьбы. Проведено эхокардиографическое исследование с определением размеров полостей сердца, массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), индекса асинергии (ИА) ЛЖ, индексов сферичности ЛЖ, времени изоволюмического сокращения и расслабления ЛЖ, соотношения Е/А митрального потока, степени клапанной регургитации и лёгочной гипертензии, а также ряда других показателей.

**Результаты.** Отмечена наибольшая корреляция тяжести ХСН с такими показателями, как: выраженность диастолической дисфункции, систолический размер и объём ЛЖ, индекс асинергии ЛЖ, интегральный систолический индекс ремоделирования, степень митральной регургитации, в то время как корреляция с фракцией выброса ЛЖ была менее выраженной. Заключение. Установлен ряд наиболее ранних эхокардиографических маркеров ХСН. К ним относятся систолический индекс сферичности ЛЖ, интегральный систолический индекс ремоделирования ЛЖ, систолический миокардиальный стресс ЛЖ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, эхокардиография, показатели ремоделирования левого желудочка.

**РФК 2010;6(3):329–332**

**Is there an alternative to ejection fraction in instrumental evaluation of chronic heart failure severity in post-myocardial infarction patients?**

T.A. Kazakovtseva<sup>1\*</sup>, N.A. Shostak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital N1 named after N.I. Pirogov. Leninsky prosp. 8, korp. 10, Moscow, 117049 Russia

<sup>2</sup> Chair of Faculty Therapy named after academician A.I. Nesterov, Russian State Medical University. Ostrovityaninova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

**Aim.** To find echocardiographic indicators of the heart remodeling which provide the best evaluation of chronic heart failure (CHF) severity in post-myocardial infarction patients.

**Material and methods.** Patients (n=100) with CHF related with ischemic heart disease (post-myocardial infarction) have been examined. The CHF severity was assessed by Scale of Clinical State Evaluation (SCSE) in V.Yu. Mareev's modification and 6-minute walk test. The echocardiography was performed with registration of the heart cavities size, left ventricle (LV) myocardium mass, LV asynergy index, LV sphericity index, time of LV isovolumic contraction and relaxation, E/A ratio for mitral flow, grade of valvular regurgitation and pulmonary hypertension.

**Results.** The maximal correlation values of CHF severity was observed with intensity of diastolic dysfunction, systolic LV size and volume, LV asynergia index, integrated systolic remodeling index, degree of mitral regurgitation. Correlation value of CHF severity with LV ejection fraction was less than this with above mentioned indices.

**Conclusion.** The early echocardiographic markers of CHF were found. These are LV systolic sphericity index, LV integrated systolic remodeling index, LV systolic myocardial stress.

**Key words:** chronic heart failure, post-myocardial infarction, echocardiography, left ventricle remodeling indicators

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):329–332**

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний. По данным первого российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, распространённость ХСН в России составляет в среднем 5,3% [1]. В 2003 году декомпенсация ХСН стала причиной госпитализаций в кардиологические стационары почти

каждого второго больного (49%) [2].

По данным многих авторов, фракция выброса (ejection fraction, EF) — используемый в настоящее время и по сути единственный общепринятый показатель сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) — довольно слабо коррелирует с функциональным классом (ФК) ХСН и практически не отражает функциональное состояние миокарда в зависимости от выраженности ремоделирования сердца [3, 4]. Поэтому имеется настоятельная потребность в методе оценки функции миокарда ЛЖ с учетом современных взглядов на патогенез ХСН.

Для оценки ремоделирования сердца при ХСН в последнее время стали использоваться такие показатели, как индексы сферичности, миокардиальный стресс, ин-

Сведения об авторах:

**Казаковцева Татьяна Алексеевна** — врач-терапевт

17 терапевтического отделения, врач ультразвуковой диагностики 47 отделения функциональной диагностики городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова

**Шостак Надежда Александровна** — профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета

дексы ремоделирования, индекс напряжения миокарда. Индекс сферичности ЛЖ представляет собой отношение поперечного размера желудочка к его длинной оси. В работе, проведенной HF Mannaerts и JA van der Heide [5], было показано, что индекс сферичности в большей степени, чем фракция выброса, коррелирует с клиническими проявлениями.

Миокардиальный стресс характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, а в конце систолы — постнагрузку. Ю.А. Васюк и соавт. [6] предложили использование интегральных систолического и диастолического индексов ремоделирования (ИСИР и ИДИР, соответственно). ИСИР представляет собой отношение фракции выброса к диастолическому индексу сферичности (ИСд), ИДИР — отношение времени замедления раннего наполнения (DTE) к ИСд и позволяет связать диастолическую функцию ЛЖ с особенностями его геометрии. По мнению авторов, этот показатель более точно определяет выраженность нарушений релаксации ЛЖ, поскольку особенности наполнения ЛЖ в раннюю диастолу (время замедления раннего наполнения) сопоставляются с выраженностью его структурно-геометрической перестройки [6].

Не так давно начал также использоваться такой показатель, как индекс напряжения миокарда (MPI — myocardial performance index). Он представляет собой отношение суммы времени изоволюмического напряжения и расслабления к времени изгнания и таким образом позволяет связать между собой систолическую и диастолическую функции левого желудочка. По мнению С. Bruch с соавт. [7], измерение MPI является более эффективным в оценке глобальной кардиальной дисфункции, чем измерение по отдельности систолической и диастолической функций, а также является чувствительным индикатором мягкой (умеренной) сердечной недостаточности и может использоваться для наблюдения за пациентами в динамике [7].

Цель исследования — выявить эхокардиографические показатели ремоделирования сердца, позволяющие более информативно оценить тяжесть сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) — постинфарктным кардиосклерозом.

## Материал и методы

Обследовано 100 больных ХСН на фоне ИБС — постинфарктного кардиосклероза. Средний возраст пациентов составил 68 лет (45–85 лет), женщин — 38, мужчин — 62 лет. Больные были разделены на четыре группы в соответствии с функциональным классом (ФК) ХСН (I — 20 человек, II — 27, III — 24, IV — 29 человек). Кро-

ме того, в качестве группы сравнения было обследовано 30 лиц без патологии сердца, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с ХСН.

У всех пациентов были исключены онкологические, инфекционные заболевания, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, острые формы ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) и ряд других патологий. Выраженность сердечной недостаточности определялась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева и по тесту 6-минутной ходьбы. Также оценивались длительность существования фибрилляции предсердий и давность развития симптомов сердечной недостаточности, частота госпитализаций в год по поводу ХСН за предшествующие 2 года, частота встречаемости различных симптомов ХСН.

Всем больным было проведено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Dornier AI 4800 (датчик 3,5 МГц). Определяли следующие показатели: размеры полостей сердца; площадь левого предсердия (Slп); систолический и диастолический индексы сферичности левого желудочка (ИСс и ИСд ЛЖ, соответственно); индексированные объёмы левого желудочка; систолический и диастолический миокардиальный стресс левого желудочка (МСс и МСд, соответственно); EF ЛЖ по методу Simpson [8]; ИСИР и ИДИР; ИММ ЛЖ; митральносепальную сепарацию в диастолу (EPSS); индекс асинергии (ИА) ЛЖ; соотношение КСРлп/КДРлп; время изоволюмического сокращения (IVCT) и расслабления (IVRT) ЛЖ, время изгнания (ET), которые использовались для расчёта индекса напряжения ЛЖ (MPI); соотношение Е/А митрального потока; степень клапанной регургитации (MP, AP); степень лёгочной гипертензии.

Данные обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0. Применялись расчет коэффициентов корреляции, сравнение средних величин с расчётом t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$  [9].

## Результаты

Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1. При исследовании коэффициентов корреляции между такими клиническими параметрами, как статус больного, оцененный по ШОКС, и эхокардиографическими параметрами, наибольшая степень корреляции тяжести ХСН была отмечена с выраженностью диастолической дисфункции, соотношением КСРлп/КДРлп, КСР и КСО ЛЖ, ИА ЛЖ, EPSS, ET, ИСИР, наличием и степенью выраженности MP, в то время как корреляция тяжести состояния с EF ЛЖ была менее выраженной (табл. 2). При оценке корреляции ЭхоКГ-показателей с количеством госпитализаций за год наибольшая степень корреляции была выявлена с иКСР и

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Функциональный класс ХСН			
	I (n=20)	II (n=27)	III (n=24)	IV (n=29)
Давность симптомов ХСН, годы	2,7 (0,5)	3,0 (0,5)	3,8 (0,7)	3,6 (0,6)
Количество госпитализаций за год	0,86 (0,09)	1,1 (0,05)	1,2 (0,09)	1,8 (0,1)
Одышка, %	85	100	100	100
Пастозность/отёки, %	7	26	86	91
Хрипы в лёгких, %	0	35	67	91
Застой в МКК по данным R-графии, %	21	82	95	100
МКК – малый круг кровообращения				

Таблица 2. Коэффициенты корреляции со статусом больного, оцененным по ШОКС

ЛП	0,56 (p<0,0001)	иКСО	0,55 (p<0,0001)
Слп	0,60 (p<0,0001)	ИСИР	-0,53 (p<0,0001)
КСРлп/КДРлп	0,61 (p<0,0001)	EPSS	0,53 (p<0,0001)
иКДР	0,39 (p<0,0001)	ИММ	0,37 (p<0,0001)
иКСР	0,49 (p<0,0001)	ИА	0,58 (p<0,0001)
ИСс	0,61 (p<0,0001)	Выраженность ДД	0,61 (p<0,0001)
ИСд	0,51 (p<0,0001)	МР	0,47 (p<0,0001)
ЕФлж	-0,48 (p<0,0001)	СДЛА	0,51 (p<0,0001)
иКДО	0,46 (p<0,0001)	МР	0,57 (p<0,0001)

Таблица 3. Коэффициенты корреляции с количеством госпитализаций за год

ШОКС	0,72 (p<0,0001)	иКСО	0,52 (p<0,0001)
Тест 6-мин ходьбы	-0,62 (p<0,0001)	ИА	0,53 (p<0,0001)
Слп	0,47 (p=0,001)	ИСИР	-0,46 (p<0,0001)
КСРлп/КДРлп	0,46 (p<0,0001)	Выраженность ДДлж	0,42 (p<0,0001)
иКДР	0,42 (p<0,0001)	МР	0,36 (p=0,01)
иКСР	0,46 (p<0,0001)	СДЛА	0,39 (p<0,0001)
ЕФлж	-0,44 (p<0,0001)	ИСс	0,42 (p=0,001)
иКДО	0,46 (p<0,0001)	EPSS	0,44 (p<0,0001)

Таблица 4. Коэффициенты корреляции с давностью ХСН

иКДР	0,31 (p=0,01)	иКДО	0,36 (p=0,01)
иКСР	0,31 (p=0,002)	иКСО	0,37 (p=0,01)
ИСд	0,32 (p=0,02)	ИСИР	-0,27 (p=0,008)
ИСс	0,24 (p=0,01)	ИММ	0,31 (p=0,004)
ЕФлж	-0,24 (p=0,04)	ИДИР	-0,30 (p=0,02)

иКСО, ИА ЛЖ, ИСИР, степенью МР, выраженностью диастолической дисфункции и др. (табл. 3).

При оценке корреляции ЭхоКГ-показателей с давностью развития ХСН наибольшая связь была отмечена с иКДО, иКСО, ИММ, ИСИР и ИДИР, ИСс, ИСд (табл. 4).

Уже при наличии I ФК ХСН при ИБС в сравнении с

группой контроля отмечалось статистически значимое изменение таких показателей, как ИСс и ИСд ( $p<0,0001$  и  $p<0,001$ , соответственно), ИСИР ( $p<0,0001$ ), МСс ( $p<0,01$ ). Так, ИСИР при ФК I был на 38% меньше, чем в группе сравнения, в то время как иКДР изменился всего на 10% (рис.). Отличия ИДИР, МСд при I ФК ХСН в сравнении с группой контроля не достигали уровня статистической значимости ( $p<0,05$ ) и изменялись лишь на более поздних стадиях ХСН (II, III ФК) (табл. 5).

## Обсуждение

С развитием эхокардиографии в практику клинициста всё шире внедряются новые эхокардиографические показатели, позволяющие лучше оценить выраженность ремоделирования сердца при ХСН. Много работ отечественных и зарубежных авторов посвящено исследованию таких эхокардиографических параметров, как индексы сферичности, индекс напряжения миокарда, индексы ремоделирования, миокардиальный стресс левого желудочка, маркёры диастолической дисфункции. Считается, что некоторые из этих показателей являются более информативными, чем фракция выброса, размеры и объёмы ЛЖ при оценке тяжести ХСН [5].

Данные, полученные нами при обследовании группы больных с ИБС (постинфарктным кардиосклерозом), позволяют отметить, что такие показатели, как тип диастолической дисфункции ЛЖ, ИА ЛЖ, иКСР, иКСО, ИСс, ИСд, соотношение КСРлп/КДРлп, ИСИР, наличие и степень МР, действительно, в большей степени, чем ЕФ ЛЖ, коррелируют с тяжестью состояния больного с ХСН. Корреляция таких показателей, как ИММ, МР, диастолические размер и объём ЛЖ, также была существенной, но не превышала таковую ЕФ ЛЖ.

Обращает на себя внимание, что такие показатели, как ИСс, ИСИР, МСс, повышаются уже при I ФК ХСН. Особенно интересен в этом отношении ИСс, указывающий на первичное нарушение формы ЛЖ в систолу и лишь затем — в диастолу. Представляется важным повышение этого показателя до увеличения объёмов ЛЖ и снижения фракции выброса.

Таблица 5. Средние значения ЭхоКГ-показателей в зависимости от ФК ХСН

Показатель	Группа сравнения (n=30)	ФК I (n=20)	ФК II (n= 27)	ФК III (n= 24)	ФК IV (n= 29)
ИСс	0,5 (0,05)	0,60 (0,05)*	0,62 (0,07)*	0,68 (0,07)*	0,73 (0,03)*
ИСд	0,59 (0,05)	0,69 (0,04)	0,71 (0,07)*	0,77 (0,06)*	0,78 (0,05)*
ИСИР	113 (11)	70 (17)*	62 (20)*	52 (17)*	42 (15)*
ИДИР	0,36 (0,04)	0,32 (0,08)	0,28 (0,08)	0,24 (0,06)*	0,21 (0,08)*
МСс, г/см <sup>2</sup>	115 (9)	163 (38)*	182 (38)*	181 (39)*	209 (35)*
МСд, г/см <sup>2</sup>	237 (32)	262 (41)	277 (42)	276 (56)	302 (46)*

\*p&lt;0,01 в сопоставлении с группой сравнения

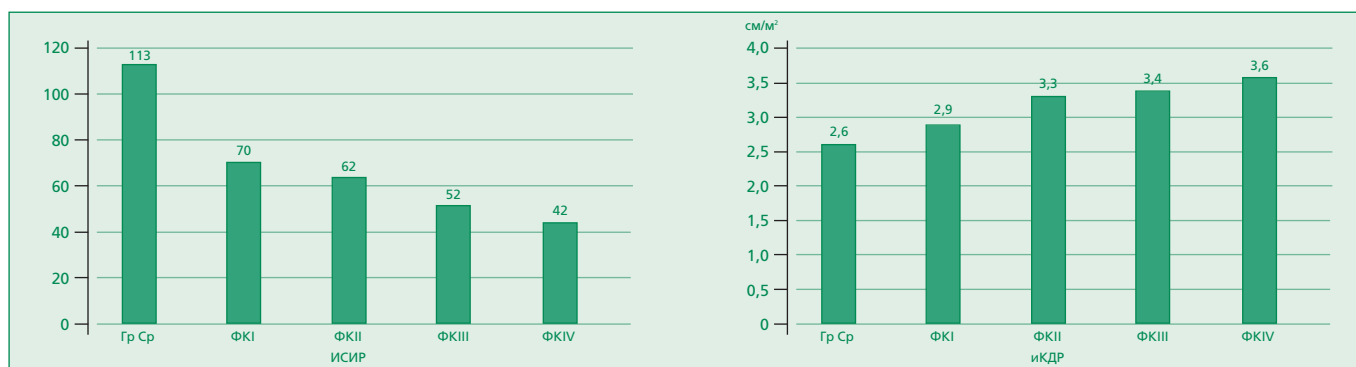


Рисунок. Значения ИСИР и индекса КДР (иКДР) ЛЖ при различных ФК ХСН и в группе сравнения

МСс, отражающий величину постнагрузки, также статистически значимо повышается уже при I ФК ХСН. Незначительное снижение МСс у пациентов с ФК III не является статистически значимым и, по-видимому, обусловлено снижением АД на фоне падения систолической функции ЛЖ. Однако при дальнейшем усугублении ХСН, уменьшении систолического утолщения стенки и увеличении объемов ЛЖ миокардиальный стресс вновь нарастает.

## Заключение

Таким образом, некоторые из изученных нами эхо-

кардиографических параметров в большей степени, чем фракция выброса ЛЖ, коррелируют с выраженностью ХСН у больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом. К ним принадлежат соотношение КСРлп/КДРлп, тип диастолической дисфункции ЛЖ, систолический индекс сферичности ЛЖ, интегральный систолический индекс ремоделирования ЛЖ, индексированный систолический объем ЛЖ. К ЭхоКГ-показателям, меняющимся уже при I ФК ХСН, относятся систолический индекс сферичности ЛЖ, интегральный систолический индекс ремоделирования ЛЖ, систолический миокардиальный стресс ЛЖ.

## Литература

1. Терещенко С.Н., Павликова У.П., Мерай И.А. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность 2003;4(2):103-4.
2. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F., et al. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24(5):442-63.
3. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность 2004;5(1):4-7.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале 21 века? Результаты исследования IMPRUVMENT HF. Consilium Medicum 2001;3(2):65-72.
5. Mannaerts H.F., van der Heide J.A., Kamp O., et al. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. Eur Heart J. 2004;25(8):680-7.
6. Васюк Ю.А., Козина А.А., Ющук Е.Н., и др. Особенности диастолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Журнал Сердечная недостаточность 2003;4(2):190-2.
7. Bruch C., Schmermund A., Marin D., et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. Eur Heart J 2000;21(22):1888-95.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир, 1993.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., 2006.
10. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е изд. Пер. с англ. М.: Видар, 1999.
11. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы этиологии. М.: МИА, 2006.

Поступила 01.12.2008  
Принята в печать 09.03.2010

# ВЛИЯНИЕ ФЛУОКСЕТИНА НА ПАРАМЕТРЫ СНА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова\*

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

## Влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне

О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова\*

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

**Цель.** Изучить влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и метаболическим синдромом.

**Материал и методы.** В исследование включены 98 пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и метаболическим синдромом в возрасте  $54,3 \pm 8,7$  лет. Всем пациентам назначали флуоксетин 20 мг/сут в течение 6 мес. Влияние на параметры сна оценивали на основании субъективных и объективных методик исследования сна. Субъективную оценку проводили при помощи специальной анкеты. Объективную оценку параметров сна проводили с помощью полисомнографического исследования, включавшего параллельную регистрацию электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы подбородочной мускулатуры и пульсоксиметрию.

**Результаты.** При полисомнографическом исследовании, проведенном в конце лечения, было отмечено снижение показателя бодрствования внутри сна ( $\Delta 33\%$ ;  $p < 0,05$ ), что отразилось в улучшении показателя эффективности сна. Были зарегистрированы снижение индекса дыхательных расстройств ( $\Delta 20\%$ ) и повышение уровня сатурации ( $\Delta 12\%$ ),  $p < 0,05$ . Улучшилась архитектура сна: значительно снизилась представленность 2-ой стадии фазы медленного сна на 15% и значительно повысилась представленность медленноволнового дельта-сна ( $\Delta 71\%$ ). Кроме того, увеличилась доля фазы быстрого сна ( $\Delta 25\%$ ;  $p < 0,05$ ) и после курса флуоксетина у больных снизился индекс массы тела на 12% ( $p < 0,05$ ). Выраженных побочных действий препарата зарегистрировано не было.

**Заключение.** Назначение флуоксетина пациентам с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне оказало положительное влияние на объективные показатели архитектуры сна и дыхательные нарушения во сне. Это улучшило адаптивную функцию сна и способствовало уменьшению нарушений сна.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ во сне, метаболический синдром, флуоксетин.

РФК 2010;6(3):333–338

## Effect of fluoxetine on sleep architecture in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome

O.V. Lyubshina, A.L. Vertkin, M.Yu. Maksimova\*

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

**Aim.** To study effect of fluoxetine on sleep architecture in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome.

**Material and methods.** 98 patients with obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome (aged  $54.3 \pm 8.7$  y.o.) were included into the study. All patients received fluoxetine 20 mg once daily during 6 months. Influence of fluoxetine on sleep architecture was evaluated with special questionnaire and by polysomnography, including electroencephalogram, electrooculogram, mentalis electromyogram and pulseoxymetry.

**Results.** Decrease in wake time after sleep onset ( $\Delta 33\%$ ;  $p < 0.05$ ) was found at the end of treatment. It resulted in improvement of sleep efficacy index. Decrease in respiratory sleep disorders index ( $\Delta 20\%$ ) and rising of blood oxygen saturation ( $\Delta 12\%$ ;  $p < 0.05$ ) was also found. Improvement of the sleep architecture (reduction in the 2nd phase of slow wave sleep by 15%, increase in delta-sleep ( $\Delta 71\%$ ) and rapid eye movement sleep ( $\Delta 25\%$ ;  $p < 0.05$ ) was also observed. Besides reduction in body mass index after fluoxetine therapy ( $\Delta 12\%$ ;  $p < 0.05$ ) was found. Serious adverse effects were not registered.

**Conclusion.** Fluoxetine use in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome shown positive effect on objective indices of sleep architecture and respiratory sleep disorders. It improved adaptive function of the sleep and contributed to reduction in sleep disorders.

**Key words:** obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, fluoxetine.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):333–338**

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

Последние годы ознаменованы появлением ряда работ, оценивающих взаимосвязь расстройств дыхания во сне и метаболического синдрома. Ряд авторов причиной возникновения синдрома обструктивного апноэ во сне считают артериальную гипертензию, дислипидемию и ожирение [1], а не собственно инсулинорезистентность, лежащую в основе патогенеза метаболического синдрома. При этом

наибольшая роль отводится ожирению [2]. В другом исследовании, изучавшем пациентов без избыточной массы тела, была актуализирована роль артериальной гипертензии и дислипидемии [3]. Следует заметить, что схожие взаимосвязи были релевантными вне зависимости от возраста [4].

С другой стороны, в ряде исследований показано, что наличие синдрома обструктивного апноэ во сне — значимый фактор риска метаболического синдрома [5–8]. Важная роль в пусковом механизме патологического каскада метаболического синдрома принадлежит постоянным эпизодам гипоксемии, вызывающей эндотелиальную дисфункцию и системное воспаление [9, 10].

Нарушения цикла бодрствование-сон, диссомния (инсомния, дневная сонливость) могут быть вторичны по от-

Сведения об авторах:

**Любшина Ольга Владимировна,**

к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ

**Вертин Аркадий Львович,**

д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

**Максимова Марина Юрьевна,**

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней МГМСУ

ношению к соматической или психогенной патологии (тревожным и депрессивным расстройствам), но в то же время могут играть и значительную роль в патогенезе соматической болезни и метаболической дисрегуляции [11, 12]. Известно, что особые вегетативные соотношения в период сна могут служить фактором риска развития или существенно изменять картину различных заболеваний, в том числе и ассоциированных с метаболическим синдромом [13].

Наиболее сложными являются вопросы фармакологической коррекции данного состояния. Основными требованиями для таких препаратов являются метаболическая нейтральность, отсутствие отрицательного влияния на обструктивное апноэ во сне, а также хорошая переносимость пациентами.

Одним из таких препаратов может явиться антидепрессант флуоксетин. Фармакологическое действие флуоксетина основано на ингибировании обратного захвата серотонина, в результате чего происходит накопление этого трансмиттера в щели нейронального синапса. Это приводит к стойкому терапевтическому эффекту — исчезновению или выраженному уменьшению депрессивного состояния любой этиологии, а также ее “маски” [14]. Зарегистрированными показаниями для флуоксетина являются депрессия, булимический невроз, обсессивно-компульсивные расстройства, предменструальная дисфория. Однако положительные эффекты флуоксетина продемонстрированы и при метаболических расстройствах [15], и при синдроме обструктивного апноэ во сне [16, 17].

Флуоксетин прост в применении (20 мг = 1 доза в сутки), а пропуск однократной дозы не влияет на выраженность терапевтического эффекта. Кроме того, он хорошо переносится пациентами и на него нет синдрома отмены. Его можно применять при лечении больных разных возрастных групп (за исключением детского возраста), и, что особенно важно, его можно назначать больным старшей возрастной группы с нетяжелыми соматическими нарушениями.

Флуоксетин оказывает влияние на функциональную активность надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, положительно действует на нейроэндокринно-обменные расстройства, прежде всего за счет анорексигенного действия. Флуоксетин характеризуется отсутствием отрицательного влияния на функцию дыхания во время сна. Кроме того, он хорошо сочетается с антигипертензивными средствами и усиливает эффект противодиабетических препаратов [18].

Цель исследования — изучить влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и метаболическим синдромом.

## Материал и методы

На предварительном этапе был проведен скрининг 136 пациентов с метаболическим синдромом.

Метаболический синдром устанавливался как сочетание основного критерия — абдоминального ожирения (окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин) — и 2 дополнительных факторов. К дополнительным факторам относили повышение уровня глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л; уровень АД более 135/85 мм рт.ст.; снижение ХС ЛВП <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин; повышение триглицеридов >1,7 ммоль/л; повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) >3,0 ммоль/л.

Критерии включения в исследование:

- метаболический синдром;
- возраст от 40 до 65 лет;
- синдром обструктивного апноэ во сне.

Критерии исключения:

- зависимость от алкоголя;
- злоупотребление психоактивными веществами;
- психическое заболевание или недееспособность;
- степень когнитивных функций, трактуемая как деменция;
- отсутствие готовности больного к сотрудничеству;
- артериальная гипертензия 3 степени (АД > 180/110 мм рт.ст.), а также вторичная артериальная гипертензия; прогрессирование артериальной гипертензии в течение последнего месяца;
- нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии давностью менее 3 месяцев до исследования; сердечная недостаточность II-IV фазы (согласно критериям NYHA); стеноз аорты, билатеральный стеноз почечных артерий; нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV функционального класса; тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца; расстройство периферического кровообращения (I-IV фаза по Fontaine);
- выраженные неврологические нарушения;
- гипотиреоз; акромегалия; аномалии развития лицевого скелета.

Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом МГМСУ. Все пациенты, участвующие в исследовании, были ознакомлены с целью и дизайном исследования и подписали информированное согласие.

У всех больных оценивались данные анамнеза, неврологический, соматический и психо-вегетативный статусы, а также выполнялись электрокардиография, офтальмоскопия, клинический и биохимический анализы крови и мочи.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ .

Наличие расстройств дыхания во сне (индекс апноэ > 10/час) устанавливалось на основании изучения субъективных и объективных характеристик сна.

### 1. Субъективная оценка качества сна

Для исследования частоты и выраженности диссомнических проявлений у больных использовалась анкета субъективной оценки нарушений сна, разработанная в Социологическом центре МЗ РФ [19]. В этой анкете больным предлагается оценить следующие параметры сна:

- 1) длительность засыпания;
- 2) длительность сна;
- 3) количество пробуждений;
- 4) качество сна;
- 5) количество сновидений;
- 6) качество утреннего пробуждения.

Оценка проводилась по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого из параметров, где минимальные значения соответствовали грубым проявлениям. После заполнения анкеты подсчитывался суммарный балл анкеты. Значения суммарного балла <18 свидетельствовали о субъективно плохом качестве сна; >22 — о хорошем качестве сна; в пределах 18-22 баллов — о пограничном качестве сна.

## 2. Объективная оценка параметров сна и событий во сне

Объективная оценка параметров сна проводилась с помощью полисомнографического исследования, включавшего параллельную регистрацию электроэнцефалограммы в центральных и затылочных отведениях в соответствии с международной системой 10×20 (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы подбородочной мускулатуры (ЭМГ). Идентификация фаз и стадий сна осуществлялись согласно международной классификации по атласу A. Rechtschaffen, A. Kales. Исследование проводилось в условиях, максимально приближенных к условиям обычного ночного сна пациента. Визуальной обработке подвергался каждый 30-секундный интервал (эпоха) полиграфической записи.

Определялись: общая длительность сна (время от момента засыпания — наступления первой стадии сна — до полного утреннего пробуждения с вычетом времени бодрствования, если оно отмечалось в течение ночи); количество циклов сна (завершенным циклом считался отрезок сна, который начинался медленным сном и заканчивался быстрым сном, даже если какие-либо стадии фазы медленного сна отсутствовали в этом отрезке); латентный период сна — время, прошедшее с момента начала полиграфической записи (выключения света в помещении) до наступления первой стадии сна; длительность стадий и фаз сна (в мин) и их представленность по отношению к общей длительности сна в %; для получения целостной картины нарушений сна использовался международный индекс эффективности сна, который вычислялся по формуле: индекс эффективности сна = (время нахождения в постели /общее время сна) × 100%.

Для оценки событий во сне дополнительно к стандартным параметрам, идентифицирующим стадии сна, оценивались показатели, характеризующие дыхательную и сер-

дечную функцию: электрокардиограмма; сатурация крови кислородом (при пульсоксиметрии); показатель двигательной активности во сне (движения конечностей билатерально с m. anterior tibialis); ороназальный поток воздуха; дыхательные движения грудной стенки; дыхательные движения брюшной стенки; показатель выраженности храпа.

Критерием апноэ является уменьшение дыхательного потока ниже 20% от исходного уровня или его полное отсутствие длительностью 10 сек и более. Гипопноэ характеризуется уменьшением дыхательного потока более чем на 50%, но не ниже 20% от исходного уровня, длительностью более 10 секунд.

После скрининга в исследование включены 98 пациентов, удовлетворяющие критериям включения, среднего возраста которых составил  $54,3 \pm 8,7$  лет.

Всем пациентам назначался флуоксетин (Прозак, Eli Lilly) в суточной дозе 20 мг, применяемой однократно утром в течение 6 месяцев. Препарат предоставлялся пациентам бесплатно на весь курс терапии. Выбор данного антидепрессивного препарата для исследования был обусловлен особенностями его фармакодинамики, описанными ранее, а также отсутствием отрицательного влияния на функцию дыхания во время сна и взаимодействия с антигипертензивными средствами.

Длительность исследования составила 6 месяцев. В конце каждого месяца исследования больные приглашались на общеклинический осмотр, включающий оценку субъективных характеристик сна, мониторинг нежелательных эффектов терапии. Исходно и в конце исследования оценивалось качество сна с помощью объективных и субъективных методик.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (M) и среднеквадратичными отклонениями (SD); не имевшие нормального распределения — медианами (Me) и квартилями (Q1; Q3).

Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Анализ динамики признаков в группах проводился с использованием методов Вилкоксона. Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0.05$ .

## Результаты

У всех пациентов на основании изучения субъективных и объективных характеристик сна констатированы выраженные расстройства дыхания во сне (индекс апноэ > 10/час).

Среди изучаемых пациентов было 76 (77,6%) больных

Таблица 1. Клинические показатели у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ во сне на фоне лечения флуоксетином ( $M \pm SD$ )

Показатель	Исходно	Через 6 мес
Тревожность (балл)	6,2±1,7	5,4±1,2
Депрессия (балл)	6,4±2,1	6,8±2,3
Вегетативная дистония (балл)	29,6±3,1	27,2±3,9
САД (мм рт.ст.)	175±21	144±23*
ДАД (мм рт.ст.)	108±11	86±13*
Индекс массы тела ( $кг/м^2$ )	35,8±2,6	31,4±2,1*

\*  $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели сна больных на фоне лечения флуоксетином ( $M \pm SD$ )

Показатель	Исходно	Через 6 мес
Индекс эффективности сна (%)	92,0±4,9	95,0±3,2
Латентный период 1 стадии (мин)	4,3±0,4	4,4±0,7
Бодрствование внутри сна (%)	7,3±0,6	4,9±3,4*
1 стадия сна (%)	8,6±2,1	8,2±3,8
2 стадия сна (%)	75,7±11,4	64,8±8,9*
Дельта-сон 3-я и 4-ая стадии (%)	4,9±3,1	8,4±2,2*
Фаза быстрого сна (%)	9,7±2,8	12,2±4,9*
Индекс апноэ (апноэ/час)	25,1±3,8	19,4±3,1*
Сатурация кислородом (%)	74,5±3,9	83,7±4,2

\*  $p < 0,05$

с артериальной гипертензией (АГ) 2 степени, остальные 22 (22,4%) – с АГ 1 степени. У 64 пациентов артериальное давление (АД) не контролировалось должным образом, из них 29 не принимали ранее, а 21 – изредка принимали антигипертензивные средства. 14 больных лечились регулярно, однако целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) не был достигнут.

В ходе исследования всем больным проводилась антигипертензивная терапия (препараты подбирались, а дозы титровались в течение первых 60 дней исследования). У большинства больных (87,8%) было достигнуто целевое значение артериального давления. Однако у ряда (12,2%) больных целевое АД не достигнуто, что и отразилось на среднем значении САД и ДАД в конце исследования (табл. 1). При этом следует констатировать статистически значимое снижение уровня как САД, так и ДАД.

У 56 (57,1%) пациентов было констатировано нарушение липидного обмена. Так, уровень общего холестерина в группе ( $n=98$ ) составил  $6,6 \pm 1,3$  ммоль/л, триглицериды –  $2,2 \pm 0,7$  ммоль/л, ЛПВП –  $0,6 \pm 0,2$  ммоль/л, ЛПНП –  $4,3 \pm 1,1$  ммоль/л. У 48 (48,9%) была выявлена гипергликемия. Средний уровень гликемии ( $n=98$ ) составил  $6,8 \pm 1,4$  ммоль/л. Среднее значение окружности талии в группе было у мужчин –  $108,3 \pm 5,1$ , у женщин –  $96,9 \pm 5,8$  см.

В ходе исследования у всех больных было отмечено сни-

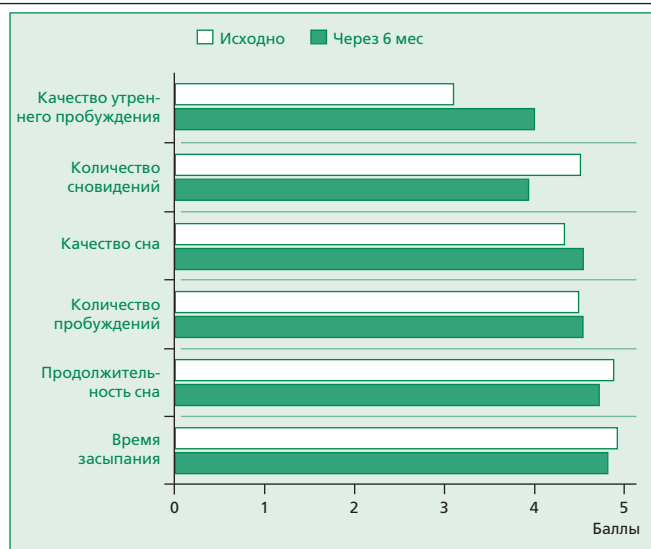


Рисунок 1. Субъективная оценка сна на фоне терапии флуоксетином

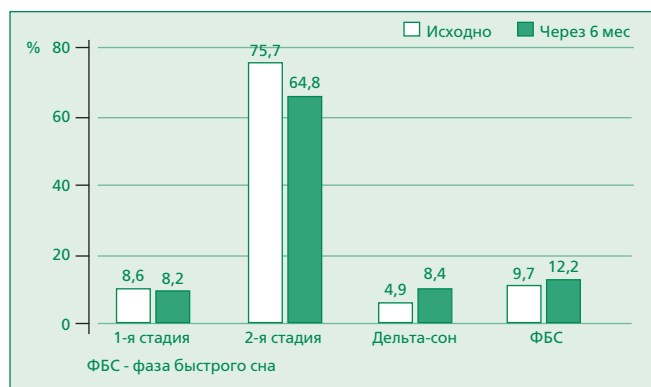


Рисунок 2. Архитектура сна на фоне терапии флуоксетином

жение ИМТ, в среднем по группе ИМТ снизился на 12%,  $p < 0,05$ .

После лечения флуоксетином регрессировали постсомнические расстройства, которые были представлены жалобами на «неосвежающий» сон, отсутствие бодрости, увеличение времени включения в активную деятельность после сна, чувство разбитости, «сонного опьянения» после сна, утренние головные боли. Данные улучшения субъективного состояния отразились в достоверном улучшении балла качества утреннего пробуждения (на 24%) с  $3,3 \pm 1,3$  баллов до лечения до  $4,1 \pm 0,8$  баллов по данным анкеты качества сна,  $p < 0,05$  (рис. 1).

При полисомнографическом исследовании, проведенном после лечения флуоксетином, было отмечено снижение показателя бодрствования внутри сна (на 33%;  $p < 0,05$ ), что отразилось в улучшении показателя эффективности сна (табл. 2). После лечения флуоксетином у больных было зарегистрировано статистически значимое снижение индекса дыхательных расстройств (на 20%) и повышение уровня насыщения крови кислородом во время сна (на 12%;  $p < 0,05$ ).

Кроме того, у пациентов улучшилась архитектура сна: статистически значимо снизилась представленность 2-ой стадии фазы медленного сна (на 15%), и значительно повысилась процентная представленность медленноволнового дельта-сна (на 71%), увеличилась представленность фазы быстрого сна (на 25%;  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что изменение фазы быстрого сна в сторону нормализации (увеличение) после лечения флуоксетином характеризовало улучшение адаптивной стресс-лимитирующей функции сна (рис. 2).

При применении флуоксетина выраженных побочных действий препарата и влияния его на проявления основного заболевания зарегистрировано не было. Следует отметить возникновение головной боли (по типу головной боли напряжения) у 2 пациентов, повышение тревожности в первые 14 дней приема у 4 человек, повышение потливости — у 1 человека, учащение мочеиспускания — у 1 человека. Данные расстройства не носили выраженного характера и полностью регрессировали в течение 14 дней.

У ряда больных были пропуски приема препаратов по объективным причинам. В среднем в течение 6 месяцев количество пропусков на одного человека составило  $4,7 \pm 3,2$  дня, что не отразилось на эффективности терапии.

## Обсуждение

В литературе нами не найдено аналогичных работ, посвященных данной проблеме. Антидепрессивная эффективность флуоксетина доказана в ряде исследований [20,21]. Принципиальным отличием нашего исследования является изучение влияния флуоксетина на характеристики сна, а также его безопасности у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне.

Следует обратить внимание, что на фоне терапии флуоксетином в группе снизился ИМТ на 12%. Одной из причин этого может быть увеличение воздействия серотонина на функциональную активность лимбико-ретикулярного комплекса, приводящее к нормализации пищевого поведения, уменьшению нейроэндокринно-обменных расстройств и, как следствие, — снижению массы тела. Ожирение является наиболее существенным фактором расстройств дыхания во сне, ночные остановки дыхания приводят к нарушению выработки соматотропного гормона в глубоких стадиях медленного сна. Недостаток соматотропного гормона, в свою очередь, способствует формированию абдоминального ожирения, и как результат — формированию «порочного круга»: ожирение → апноэ во сне → ожирение. По результатам данного исследования, можно предположить, что флуоксетин является препаратом, разрывающим этот «порочный круг». Доказательства эффективности флуоксетина в отношении избыточной массы тела также представлены в

Кокрановском обзоре S.L. Norris et al. [22] у больных сахарным диабетом 2 типа.

Нами установлено, что на фоне 6-месячного приема флуоксетина отмечено существенное положительное влияние на объективные показатели архитектуры сна и дыхательные нарушения во сне. Это способствовало улучшению адаптивной функции сна и течения метаболического синдрома, а также снижению ИМТ больных. Данные изменения отражали увеличение представленности глубоких стадий фазы медленного сна, что являлось показателем улучшения качества сна, улучшением его адаптивной восстановительно-метаболической функции, что выразилось в регрессе постсомнических расстройств (низком качестве утреннего пробуждения, дневной сонливости). Эти позитивные сдвиги, вероятнее всего, обусловлены регулирующим действием серотонина на фазы и стадии сна: облегчение наступления и поддержание медленноволнового сна [22].

На фоне терапии флуоксетином уменьшилось количество эпизодов апноэ во сне, повысилась сатурация крови кислородом, что является фактором, снижающим риск сосудистых катастроф во сне. Изменения архитектуры сна характеризовались увеличением представленности глубоких стадий и снижением представленности поверхностных стадий фазы медленного сна, увеличением представленности фазы быстрого сна, что приводило к оптимизации метаболических процессов и повышению адаптивной функции сна. Субъективно пациенты отмечали регресс постсомнических расстройств: уменьшение дневной сонливости и повышение качества утреннего пробуждения. Терапия флуоксетином хорошо переносилась пациентами, не влияла отрицательно на течение метаболического синдрома, побочные действия возникали редко и не носили серьезного характера. Отрицательного действия препарата на артериальное давление отмечено не было.

Данный положительный эффект флуоксетина на качество сна и расстройства дыхания во сне, наиболее вероятно, был обусловлен особенностями действия серотонина, разрывающего порочный круг «ожирение → апноэ во сне → ожирение», что могло привести к снижению веса и регрессу расстройств дыхания во сне.

## Заключение

Назначение селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина пациентам с метаболическим синдромом и расстройствами дыхания во сне (синдром обструктивного апноэ) приводило к регрессу постсомнических расстройств. Объективно снизилась выраженность расстройств дыхания во сне и улучшились показатели архитектуры сна. При этом терапия флуоксетином хорошо переносилась пациентами и не оказывала отрицательного влияния на течение основного заболевания.

## Литература

1. Gruber A., Horwood F., Sithole J. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with metabolic syndrome but not the insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22.
2. McArdle N., Hillman D., Beilin L., Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(2):190-5.
3. Kono M., Tatsumi K., Saibara T. et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131(5):1387-92.
4. Redline S., Storfer-Isser A., Rosen C.L. et al. Association between metabolic syndrome and sleep disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(4):401-8.
5. McNicholas W.T., Bonsignore M.R.; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29(1):156-78.
6. Vgontzas A.N., Bixler E.O., Chrousos G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9(3):211-24.
7. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.
8. Suzuki Y.J., Jain V., Park A.M., Day R.M. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006;40(10):1683-92.
9. Gozal D., Kheirandish L. Oxidant stress and inflammation in the snoring child: confluent pathways to upper airway pathogenesis and end organ morbidity. *Sleep Med Rev* 2006;10(2):83-96.
10. Foster G.E., Poulin M.J., Hanly P.J. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnea. *Exp Physiol* 2007;92(1):51-65.
11. Gislason T., Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987;221(5):475-81.
12. Akerstedt T., Nilsson P.M. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003;254(1):6-12.
13. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М: Эйдос Медиа; 2002.
14. Saper J.R., Silberstein S.D., Lake A.E 3rd, Winters M.E. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34(9):497-502.
15. Goldstein D.J., Rampey A.H. Jr., Enas G.G. et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(3):129-35.
16. Prasad B., Radulovacki M., Olopade C.S. et al. Single-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A1257.
17. Hanzel D.A., Proia N.G., Hudgel D.W. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991;100(2):416-21.
18. Kasper S., Hesselmann B., Wein W. Maintenance therapy with 20 mg fluoxetine. Results of an administration study of 1737 depressed patients (in German). *Wien Klin Wochenschr* 1997;109(6):197-201.
19. Левин Я.И. Инсомния: современные и диагностические подходы. М.: Медпрактика; 2005.
20. Gilaberte I., Montejo A.L., de la Gandara J. et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):417-24.
21. Newhouse P.A., Krishnan K.R., Doraiswamy P.M. et al. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(8):559-68.
22. Norris S.L., Zhang X., Avenell A., et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004096.

Поступила 10.02.2010

Принята в печать 09.03.2010

# ВОЗМОЖНОСТИ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.А.Яхонтов\*, Н.Ф.Балабанова

Новосибирский государственный медицинский университет. 630091 Новосибирск, Красный просп., 52

**Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**

Д.А.Яхонтов\*, Н.Ф.Балабанова

Новосибирский государственный медицинский университет. 630091 Новосибирск, Красный просп., 52

**Цель.** Изучить влияние амлодипина малеата на суточный профиль АД, показатели вентиляционной функции легких, углеводного и липидного обмена, уровень С-реактивного белка, а также оценить безопасность его применения в составе комплексной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** 50 пациентов с АГ 1-3 степени в сочетании с ХОБЛ I-II стадии в состоянии ремиссии или стихающего обострения были распределены в две группы. В первую группу включен 31 больной, получавший в качестве антигипертензивной терапии амлодипина малеат (Стамло-М) в дозе 5-10 мг в сутки в составе моно- или комбинированной терапии; во 2-ю группу включены 19 больных, получавших в качестве любые другие антигипертензивные препараты, за исключением дигидропиридиновых антагонистов кальция.

**Результаты.** Амлодипин в составе комплексной терапии показал высокую антигипертензивную эффективность с достижением целевого артериального давления (АД), нормализацией показателей суточного мониторинга АД, уменьшением числа пациентов с недостаточным ночным снижением АД. Обнаружено значимое улучшение объемных и скоростных показателей легочной вентиляции и тенденция к снижению систолического давления в легочной артерии. Препарат не ухудшал метаболический статус, не повышал симпатическую активность и показал свою безопасность.

**Заключение.** Высокая антигипертензивная эффективность, улучшение показателей легочной вентиляции и безопасность позволяют рекомендовать Стамло-М для лечения больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антагонисты кальция, амлодипин.

РФК 2010;6(3):339-344

**Effects of calcium antagonists of the third generation in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease**

D.A.Yakhontov\*, N.F.Balabanova

Novosibirsk state medical university. Krasnyy prosp 52, Novosibirsk, 630091 Russia

**Aim.** To study antihypertensive efficacy and safety of amlodipine maleate as well as its influence on respiratory function, C reactive protein plasma level, glucose and lipid metabolism in patients with arterial hypertension (HT) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** 50 patients with HT 1-3 grade and COPD I-II stage in remission were randomized into two groups. 31 patients of the first group were treated with amlodipine maleate (Stamlo-M) 5-10 mg/d alone or in combination. 19 patients of the second group received any other antihypertensive therapy except dihydropyridine calcium antagonists.

**Results.** Amlodipine in combined therapy has high antihypertensive efficacy providing achievement of target blood pressure levels and improvement of 24-hour blood pressure profile. Amlodipine therapy improved respiratory function and reduced systolic blood pressure in pulmonary artery. Amlodipine has no negative influence on metabolic status, did not increase sympathetic activity, and reduced C reactive protein levels. It demonstrated good tolerability and safety.

**Conclusion.** High antihypertensive efficacy, improvement of respiratory function, and safety allows recommending amlodipine maleate (Stamlo-M) for usage in hypertensive patients with COPD.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, calcium antagonists, amlodipine.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):339-344**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mich99@mail.ru

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является не только самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, но и основной неинфекционной пандемией. Распространенность АГ среди трудоспособного населения в мире, по данным экспертов ВОЗ, достигает 20% [1-3], в России же ситуация с распространенностью АГ еще более неблагоприятна. По эпидемиологическим данным последних лет, АГ в РФ встречается у 39% у мужчин и у 41% женщин, при этом не более половины больных информированы о своем заболевании, а контроль АГ колеблет-

ся от 6 до 17,5% [4, 5]. Одной из особенностей современного течения АГ является ее частая коморбидность и в частности — сочетание с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У больных АГ ХОБЛ выявляется с различной частотой (по данным эпидемиологического исследования РОСА — 14,9%) и занимает 3-е место после болезней органов пищеварения и ИБС в ряду сопутствующих заболеваний [4]. Клиническая значимость подобной коморбидности обусловлена тем, что в последние десятилетия как в нашей стране, так и за рубежом стал отмечаться неуклонный рост числа больных с патологией органов дыхания. Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляет около 16 случаев на 100 000 населения. При этом ХОБЛ входит в число лидирующих причин стойкой нетрудоспособности, сокращая естественную продолжительность жизни на 8-10 лет и, по прогнозам ВОЗ,

Сведения об авторах:

**Яхонтов Давид Александрович,**

д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НГМУ

**Балабанова Наталья Францевна,**

врач-кардиолог Муниципальной клинической больницы

№11 Новосибирска

к 2020 г. перейдет с 4-го на 3-е место среди причин смертности [6-8].

В патогенезе АГ и ХОБЛ можно выделить общие факторы, играющие важную роль в течении и прогрессировании этих заболеваний. К последним относятся курение, избыточный вес, низкая физическая активность, вторичный эритроцитоз, обструктивное апноэ во сне, гипертензивный эффект некоторых медикаментов при лечении ХОБЛ (глюкокортикоиды, бета2-агонисты) [9, 10]. Кроме того, схожими патогенетическими звеньями АГ и ХОБЛ являются гипоксемия, гиперкапния, активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, эндотелиальная дисфункция, повышение секреции альдостерона, усиление центральной альфа-адренореактивности.

У лиц с ХОБЛ особенностью течения АГ является возникновение последней как правило через 5-7 лет после развития легочных нарушений; связь подъемов АД с обострениями легочного процесса; увеличение числа лиц с недостаточным ночным снижением АД («non-dippers» и «night-peakers»); частое повышение АД в ранние утренние часы; частое сочетание с ожирением, раннее развитие диастолической дисфункции с последующим поражением сердечной мышцы [11-14].

Сочетание АГ и ХОБЛ не просто яркий пример коморбидности в терапевтической клинике, оно характеризуется взаимным отягощением заболеваний, ухудшением прогноза и требует строгого подхода к комплексной терапии и повышенной требовательности к назначению и сочетаемости препаратов.

При принятии решения о назначении больным ХОБЛ антигипертензивных препаратов необходимо помнить, что последние должны воздействовать на основные патогенетические звенья АГ и осуществлять адекватный контроль АД в течение суток. Кроме того, они должны способствовать снижению давления в легочной артерии, не оказывать отрицательного влияния на легочную вентиляцию и тонус бронхов. Также эти препараты должны положительно влиять на вязкость крови, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, системы антиоксидантной защиты, обладать антиатеросклеротическими и эндотелийпротективными эффектами и сочетаться с базисными препаратами для лечения ХОБЛ.

Использование кардиоселективных бета-адреноблокаторов (БАБ), хотя теоретически и допускается у больных ХОБЛ, практически требует большой осторожности, так как селективность не является абсолютной, в связи с чем они могут назначаться лишь в дозах, не ухудшающих бронхальную проходимость. Тем не менее, результаты недавно проведенных исследований позволяют оптимистично смотреть на возможность назначения кардиоселективных БАБ при ХОБЛ как препаратов, не вызывающих значимого снижения скоростных вентиляционных показателей и не ухудшающих клиническую симптоматику пациентов [15-17]. Показаниями к назначению БАБ могут служить нали-

чие ИБС, в т.ч. перенесенного инфаркта миокарда и тахикардии. Диуретические препараты у больных с бронхообструктивной патологией способны вызывать сухость слизистой бронхов и ухудшать реологические свойства крови, в связи с чем должны применяться с определенной осторожностью.

В качестве препаратов выбора при лечении АГ в сочетании с ХОБЛ можно назвать антагонисты кальция (АК), сочетающие в себе не только вазо-, но и бронходилатирующие эффекты. Последние доказаны у фенилалкаламинов и дигидропиридинов, в меньшей степени — у бензотиазепинов. На чем же основаны позитивные эффекты АК у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ? Являясь периферическими вазодилататорами, они оказывают непосредственный эффект при гипоксической вазоконстрикции, опосредованной ионами кальция, у больных ХОБЛ и увеличивают доставку кислорода тканям. Их вазодилатирующий эффект в отношении сосудов малого круга способствует коррекции нарушений легочной гемодинамики, уменьшению легочной гипертензии и дисфункции правых отделов сердца [15, 17]. Описано позитивное влияние АК на бронхоспазм, недаром эти препараты давно рекомендуются при астме «физического усилия» [18, 19]. Положительное влияние АК на функцию эндотелия связано с повышением экспрессии eNO-синтазы, торможением цитокинной агрессии, повышением чувствительности к инсулину, подавлением миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов, уменьшением экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина [20, 21]. Помимо этого АК ингибируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах, уменьшают клеточную агрегацию, улучшают состояние гемореологии, оказывают антиатеросклеротическое действие, не влияют на вязкость мокроты [18-21].

Все перечисленные ниже свойства присущи АК дигидропиридинового ряда III поколения амлодипину — наиболее изученному представителю данной группы антигипертензивных средств в контролируемых клинических испытаниях последних лет (рис. 1).

Цель настоящей работы — оценка влияния амлодипина малеата на суточный профиль АД, показатели вентиляционной функции легких, углеводного и липидного обмена, уровень С-реактивного белка, а также изучение безопасности его применения в составе комплексной терапии больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

## Материал и методы

В проспективное исследование (в двух параллельных группах) было включено 50 пациентов в возрасте 46-69 ( $58,4 \pm 2,9$ ) лет, в том числе 29 мужчин и 21 женщина с АГ 1-3 степени (ВНОК, 2008) в сочетании с ХОБЛ I-II стадии (GOLD, 2003) в состоянии ремиссии или стихающего обострения. До включения в исследование все пациенты

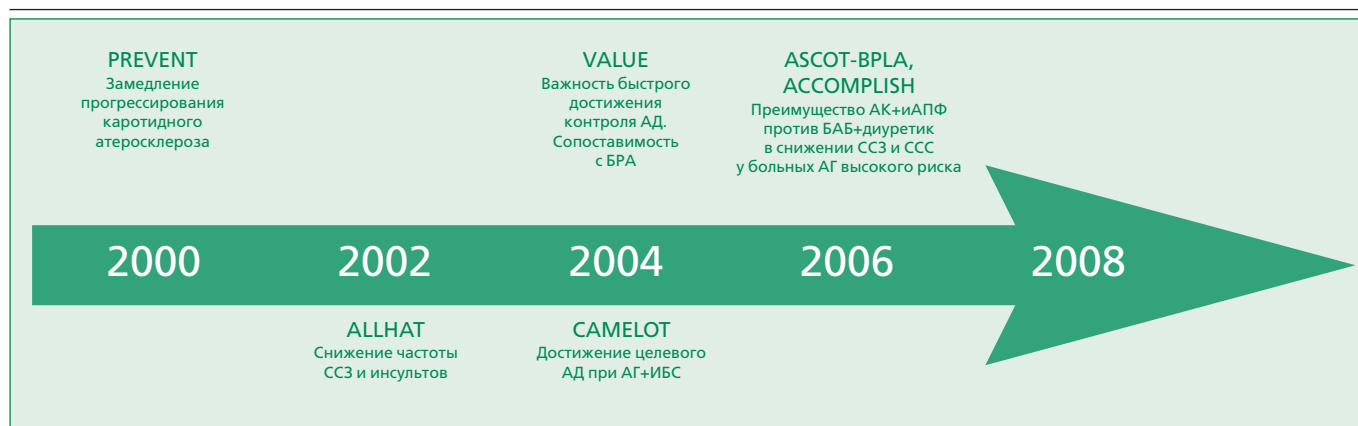


Рисунок 1. Основные клинические исследования, связанные с использованием амлодипина в кардиологической практике

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность,

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

на амбулаторном этапе получали нерегулярную и/или неадекватную антигипертензивную терапию.

Критериями исключения служили симптоматическая АГ, бронхиальная астма, декомпенсированное легочное сердце, инфаркт миокарда или инсульт давностью менее 3 месяцев, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, сахарный диабет, выраженные нарушения функции почек и печени, беременность, онкологические заболевания, отсутствие согласия пациента, непереносимость амлодипина либо любого другого препарата АК из группы дигидропиридинов.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на две группы. Первую группу составили 31 человек (18 мужчин и 13 женщин), получавшие в качестве базисного антигипертензивного препарата амлодипина малеат (Стамло-М, Д-р Редди'с, Индия) в стартовой дозе 5-10 мг в сутки в зависимости от исходного уровня АД. В процессе наблюдения 10 пациентам, получавшим амлодипина малеат в суточной дозе 5 мг ( $n=20$ ), на 30-й день доза препарата при недостаточном антигипертензивном эффекте была увеличена до 10 мг в сутки. При необходимости к терапии добавлялся другой антигипертензивный препарат (ИАПФ, БРА), тиазидный диуретик, селективный БАБ или агонист имидазолиновых рецепторов для достижения целевого АД. Во 2-ю группу вошли 19 пациентов (11 мужчин и 8 женщин), получавших любые антигипертензивные препараты за исключением дигидропиридиновых АК (ИАПФ, БРА, селективный БАБ или верапамил). Комбинированная терапия в обеих группах назначалась исходя из характера поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (ВНОК, 2008), а дозы препаратов у пациентов обеих групп были идентичными.

В лечении ХОБЛ в обеих группах допускались любые показанные бронхолитические препараты (антихолинер-

гические препараты, бета<sub>2</sub>-адреномиметики, либо их комбинация). Кроме того, четырем пациентам в 1-й группе и трем во 2-й были назначены антибактериальные средства. Лечение препаратами глюкокортикостероидов не проводилось. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца.

Больные обследовались трижды: в начале исследования, на 30-й и 90-й день лечения. Помимо общеклинического обследования в начале и по окончании наблюдения проводились определение уровней С-реактивного белка (СРБ) полуколичественным методом, глюкозы и общего холестерина сыворотки крови; эхокардиография в М, С, D, В-режимах с помощью аппарата «Acuson Aspen» с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА); суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием системы «Валента»; оценка вентиляционной функции легких на спироанализаторе «ЭЛЬФ-ЛАСПЕК-01».

Схема исследования представлена на рис. 2.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$  ( $M$  — среднее значение;  $m$  — средняя ошибка среднего значения). При сравнении количественных признаков в параллельных группах использовался  $t$  критерий Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Пациентам со стабильной стенокардией I-II ФК в обеих группах не требовалось назначения пролонгированных нитратов. По характеру других сопутствующих заболеваний больные обеих групп также не различались.

В ходе исследования целевое АД ( $<140/90$  мм рт.ст.) на фоне монотерапии амлодипином было достигнуто у 3 пациентов первой группы. Остальным пациентам потре-

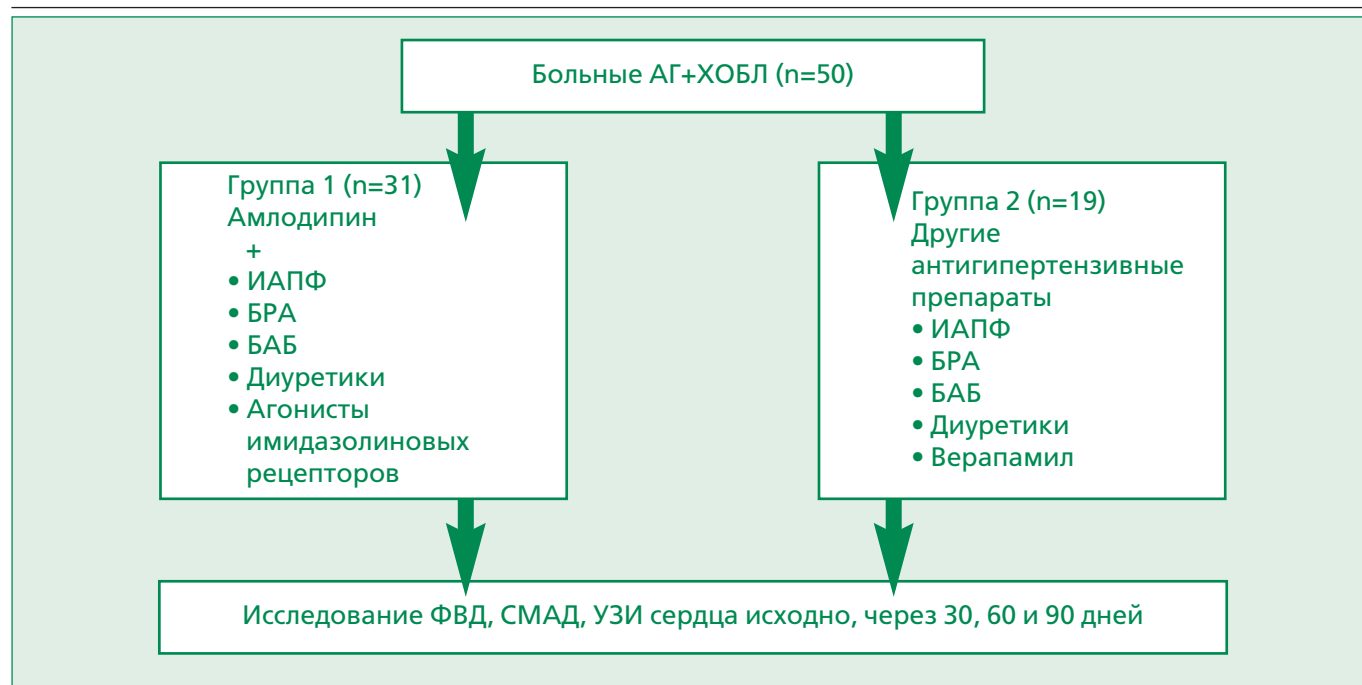


Рисунок 2. Схема исследования

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	1 группа (n=31)	2 группа (n=19)
Мужчины, n	18	11
Возраст, лет	57,5±2,8	59,4±2,0
Анамнестическая длительность АГ, лет	15,2±1,0	14,3±1,2
АГ 1 степени, n (%)	4 (12,9%)	3 (15,8%)
АГ 2 степени, n (%)	24 (77,4%)	14 (73,7%)
АГ 3 степени, n (%)	3 (9,7%)	2 (10,5%)
Анамнестическая длительность ХОБЛ, лет	14,4±0,8	14,0±1,0
ХОБЛ I стадии, n (%)	3 (9,7%)	2 (10,5%)
ХОБЛ II стадии, n (%)	28 (90,3%)	17 (89,5%)
ИБС: стенокардия 1-2 ФК, n (%)	15 (48,4%)	7 (36,8%)

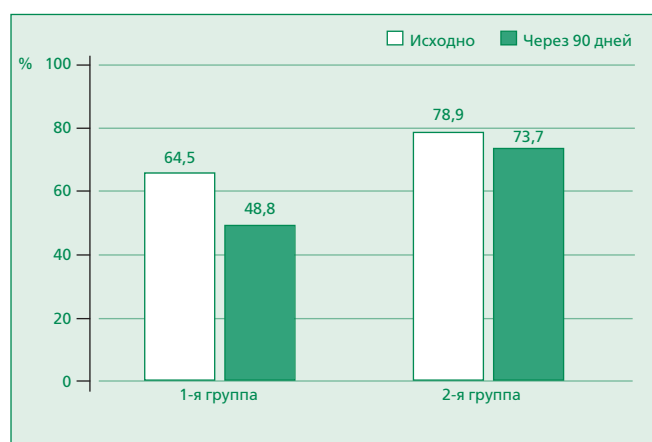


Рисунок 3. Число пациентов с недостаточным ночным снижением АД (non-dippers, night-peakers) в 1-й и 2-й группах

бовалось проведение комбинированной терапии. Ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл, лизиноприл) назначены 7 (22,6%) пациентам, БРА (лозартан, эпросартан) — 20 (64,5%), тиазидовые (тиазидоподобные) диуретики — 22 (71%), селективные бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол) — 8 (25,8%) и агонисты имидазолиновых рецепторов — 1 (3,2%) пациентам. Все препараты назначались в диапазоне рекомендованных суточных доз.

Во второй группе в 8 (42,1%) случаях назначались ИАПФ (эналаприл, периндоприл), в 12 (63,2%) — БРА (лозартан, эпросартан), в 14 (73,7%) — диуретики (гипотиазид, индапамид), в 5 (26,3%) — селективные бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол), в 4 (21,1%)

— верапамил.

На фоне проведенной терапии в обеих группах больных отмечено снижение как офисного АД, так и основных показателей АД в процессе суточного мониторинга. Снизились индексы измерений как САД, так и ДАД, отражающие частоту повышения АД на протяжении суток. Причем у больных 1-й группы доля (в процентах) снижения индекса измерений во всех случаях была выше, чем у больных 2-й группы (табл. 2).

Также был проведен анализ динамики суточного профиля АД. Добавление амлодипина уменьшило в 1-й группе число больных с недостаточным ночным снижением АД (non-dippers и night-peakers) на 16,1%: с 20 (64,5%) до 15 (48,4%) человек. Во 2-й группе число non-dippers

Таблица 2. Показатели СМАД на фоне проводимой терапии в исследуемых группах

Показатель	1 группа (n=31)		2 группа (n=19)	
	Исходно	Через 90 дней	Исходно	Через 90 дней
САД 24, мм рт.ст.	174,2±3,4	132,0±1,4***	168,6±3,8	132,9±2,3***
ДАД 24, мм рт.ст.	105,3±1,5	83,0±1,0***	102,3±2,5	88,2±2,3***
САД день, мм рт.ст.	176,2±3,8	134,9±1,7***	171,2±4,0	134,7±1,6***
ДАД день, мм рт.ст.	106,8±1,6	85,2±1,2***	104,8±2,4	89,2±2,4***
САД, ночь, мм рт.ст.	158,7±3,2	126,9±1,7***	158,6±3,7	129,8±1,7***
ДАД ночь, мм рт.ст.	96,1±1,4	80,0±1,1***	94,2±2,4	86,1±2,8*
Индекс измерений САД, %	86,1±3,4	41,9±4,4***	81,3±4,3	49,1±7,6***
Индекс измерений ДАД, %	73,3±3,6	39,6±4,4***	72,5±5,0	52,7±6,6**
ЧСС 24, в мин	88,1±2,2	75,4±1,6**	82,7±3,8	74,8±2,8

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 — по сравнению с исходными значениями

Таблица 3. Показатели функции внешнего дыхания на фоне проводимой терапии в исследуемых группах

Показатель	1 группа (n=31)		2 группа (n=19)	
	Исходно	Через 90 дней	Исходно	Через 90 дней
ЧДД в мин	20,7±0,7	16,0±0,4**	19,3±0,4	17,1±0,3**
ЖЕЛ, %	57,7±2,9	69,1±1,8**	58,1±3,3	62,6±3,7
ОФВ1, %	50,6±2,5	66,4±2,8**	54,8±3,5	58,8±3,2
МОС 25, %	39,8±3,6	60,7±4,8***	46,8±4,8	53,6±4,9
МОС 75, %	51,9±3,4	64,2±3,9*	52,1±4,3	55,1±4,3

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 — по сравнению с исходными значениями

и night-peakers уменьшилось всего на 5,2%: с 15 (78,9%) до 14 (73,7%) человек (рис. 3).

Несмотря на то, что дигидропиридиновые АК не урежают частоту сердечных сокращений (ЧСС), отмечено снижение данного показателя у больных 1-й группы на 16,8% (p<0,01), а у больных 2-й группы — на 10,6% (p>0,05).

Данные эхокардиографии в процессе наблюдения не претерпели существенных изменений. Показатель СДЛА имел незначительную тенденцию к снижению у пациентов, получавших амлодипин (29,9±1,6 мм рт.ст. до лечения и 28,4±1,4 мм рт.ст. в конце срока наблюдения; p>0,05 и практически не претерпел динамики во 2-й группе — с 30,8±1,9 мм рт.ст. до 30,9±2,4 мм рт.ст.; p>0,05).

На фоне проводимой терапии у больных 1-й группы отмечена более выраженная положительная динамика как объемных, так и скоростных показателей функции внешнего дыхания, связанная, скорее всего, с улучшением гемодинамики малого круга под влиянием амлодипина и его непосредственным бронходилатирующим эффектом (табл. 3). У пациентов 2-й группы, получавших аналогичную бронхолитическую терапию, но не получавших дигидропиридиновые АК, также была получена положительная динамика показателей легочной вентиляции, но не столь выраженная, как у больных 1-й группы.

Пациенты 1-й группы, имевшие в качестве сопутствующего заболевания стенокардию, отметили улучше-

ние состояния, что выразилось в уменьшении частоты приступов в среднем с 1,7 до 0,6 в день с соответствующим положительной динамике клинической картины уменьшением потребности в короткодействующих нитратах. Прием амлодипина не оказал негативного влияния на метаболический статус. Более того, было отмечено статистически значимое снижение уровня общего холестерина с 5,2±0,2 до 4,7±0,1 ммоль/л (количество больных, принимавших статины, в обеих группах практически не различалось и находилось в пределах 10-12%. Уровень СРБ имел тенденцию к снижению в обеих группах пациентов: с 6,1±0,8 до 5,2±0,7 мг/дл в 1-й группе и с 6,5±0,7 до 5,8±0,5 мг/дл во 2-й (табл. 4).

При использовании амлодипина не было выявлено серьезных побочных эффектов; ни один пациент не выбыл из исследования. Умеренные отеки лодыжек, не требовавшие отмены препарата, либо корректировки дозы имели место у двух пациентов в каждой группе.

## Заключение

Использование амлодипина (Стамло-М) в составе комплексной антигипертензивной и бронходилатирующей терапии у больных АГ 1-3 степени в сочетании с ХОБЛ I-II стадии продемонстрировало высокую эффективность в отношении снижения АД и нормализации показателей СМАД. Отмечено уменьшение числа пациентов с недостаточным ночным снижением АД. Была обнаружена тен-

Таблица 4. Биохимические показатели и СРБ на фоне проводимой терапии в исследуемых группах

Показатель	1 группа (n=31)		2 группа (n=19)	
	Исходно	Через 90 дней	Исходно	Через 90 дней
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,1	4,3±0,1	4,6±0,2	4,8±0,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±0,2	4,7±0,1*	5,1±0,2	5,1±0,2
СРБ, мг/дл	6,1±0,8	5,2±0,7	6,5±0,7	5,8±0,5

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

денция к снижению СДЛА, сочетавшаяся со значимым улучшением объемных и скоростных показателей легочной вентилиции. Препарат не оказал негативного влияния на углеводный и липидный обмены. Ежедневное применение амлодипина на протяжении 3-х месяцев не вызывало сим-

патическую активацию и оказалось высоко безопасным. Полученные данные позволяют рекомендовать амлодипин (Стамло-М) как высокоэффективный и безопасный антигипертензивный препарат в лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

## Литература

- Whelton P.K. Epidemiology of hypertension. Lancet 1994;344(9815):101-6.
- Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Бритов А.Н., редакторы. Борьба с артериальной гипертензией. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Пер. с англ. М.; 1997.
- 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.
- 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.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., от имени исследователей "Клип-Аккорд". КЛИП-АККОРД: 4 года и 7796 пациентов — возможности полнодозовой комбинированной терапии артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2008;(1):4-9.
- Чучалин А.Г., редактор. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 2000.
- Мацевич М.В., Федорова И.В., Адашева Т.В. и др. Применение эпросартана у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ХОБЛ. Клиническая фармакология и терапия 2007;(4):32-5.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Executive Summary: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2007. Available on <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=445>
- August A. G. N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21(2):347-60.
- Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких. Томск: SST; 2004.
- Задонченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом обструктивном синдроме. Тер арх 2000;72(1):51-5.
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilvelan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004;59(7):574-80.
- Барсуков А.В., Казанцев В.А., Таланцева М.С. и др. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы - сердце как орган-мишень. Артериальная гипертензия 2005;11(3):48-54.
- Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al. Nordestgaard: C - reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. Am J Resp Crit Care Med 2007;175(3):250-5.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких. РМЖ 2003;11(19):1048-51.
- Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. Chest 2003;123(1):222-43.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными болезнями легких: функциональные особенности, выбор терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(4):33-42.
- Адашева Т.В., Федорова И.В., Задонченко В.С. и др. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(5):39-45.
- Алексеев В.Г., Синопальников А.И., Ефимов А.В. Применение антагонистов кальция в терапии бронхиальной астмы. Тер арх 1989;61(3):27-31.
- Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Сердечная недостаточность 2002;(3):144-8.
- Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Литтерра; 2001.

Поступила 20.05.2010

Принята в печать 15.06.2010



*Легкое дыхание сердца!*

## СТАМЛО® М

АМЛОДИПИНА МАЛЕАТ  
таблетки 5 мг и 10 мг

Зарегистрирован в 25 странах мира,  
включая США, Великобританию  
и Россию, для лечения:

- артериальной гипертонии
- стенокардии напряжения
- вазоспастической стенокардии



- ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ – единственный статин, показанный пациентам после оперативных вмешательств на сосудах сердца для профилактики сердечно-сосудистых событий<sup>1</sup>**
- ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ достоверно замедляет прогрессирование атеросклероза<sup>2</sup>**
- ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ уменьшает ишемию миокарда и предотвращает сердечно-сосудистые осложнения<sup>3</sup>**



## ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ / LESCOL® XL

### Лекарственная форма

Флувастатин натрия.

**Лескол® Форте.** Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 80 мг. (Доза дана из расчета на свободную флувастатиновую кислоту.)

### Показания

Взрослые (старше 18 лет):

- первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) в сочетании с диетотерапией;
- коронарный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца и первичной гиперхолестеринемией, в том числе незначительно выраженной (для замедления прогрессирования заболевания);
- вторичная профилактика основных серьезных сердечно-сосудистых событий (внезапная сердечная смерть, перенесенный инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация) у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики.

Дети и подростки (старше 9 лет): гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в сочетании с диетотерапией.

### Способ применения и дозы

Перед началом лечения больного следует перевести на стандартную гиполипидемическую диету. Диетотерапию необходимо продолжать и во время лечения. Рекомендуемая начальная доза составляет 80 мг (1 таблетка ретард) 1 раз в сутки.

Рекомендуемая доза для вторичной профилактики основных серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших чрескожную баллонную ангиопластику, – 80 мг в сутки.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к флувастатину или другим компонентам препарата. Активное заболевание печени или стойкое повышение уровней сывороточных трансаминаз неясной этиологии. Беременность, период кормления грудью. Лескол® Форте противопоказан женщинам детородного возраста, не применяющим адекватных методов контрацепции.

**Список литературы:** 1. Serruys P.W., et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 287: 3215–3222. 2. Anderssen et al. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* 178 (2005) 387–397. 3. Poldermans D., et al. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery: evidence from the DECREASE studies. *European Heart Journal Supplements* (2009) 11 (Supplement A), A9–A14.

### Предосторожности

Следует контролировать функцию печени. Следует соблюдать осторожность у больных с заболеванием печени в анамнезе или злоупотребляющих алкоголем, у больных с необъяснимыми диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и выраженным повышением концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови. Пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу перед началом лечения необходимо определение уровня КФК. Соблюдать осторожность при одновременном приеме фибратов, никотиновой кислоты и циклоспорина. Было изучено применение флувастатина у детей и подростков старше 9 лет только с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

### Взаимодействия

Фибраты; никотиновая кислота; флуконазол; циклоспорин; секвестранты желчных кислот; рифампицин, фенитоин, пероральные антикоагулянты, глибенкламид, колхицин.

### Побочные действия

*Часто:* диспепсия, боли в животе, тошнота, головная боль, бессонница. *В редких случаях:* реакции повышенной чувствительности, в основном сыпь и крапивница, анафилактические реакции, миалгия, болезненность или слабость мышц, миопатия. *В очень редких случаях:* тромбоцитопения, парестезия, дисэстезия, гипестезия, васкулит, гепатит, другие кожные реакции (например, экзема, дерматит, буллезная экзантема), отек лица, ангионевротический отек, рабдомиолиз, миозит, волчаночноподобные реакции, панкреатит. Повышение уровня трансаминаз и КФК.

### Формы выпуска

**Лескол® Форте.** Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 80 мг по 28 шт. в упаковке.

### Примечание для врача

Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

**Регистрационное удостоверение:** П № 0113398/01.

### Лескол® Форте производится

«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА-СЬЮТИКА С.А.», ИСПАНИЯ.

Альтернативно вторичную упаковку и выпускающий контроль может осуществлять ЗАО «МФПДК» БИОТЕК, Россия.



ООО «Новartis Фарма»

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;

тел.: (495) 967-1270; факс: (495) 967-1268;

www.novartis.ru

# КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ УСПЕШНУЮ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНУЮ КОРОНАРНУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И ПОЛУЧАЮЩИХ ФЛУВАСТАТИН ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ КАК ДОБАВЛЕНИЕ К СТАНДАРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ. ПРОТОКОЛ ОТКРЫТОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Сусеков<sup>1</sup>, В.А. Булатов<sup>2</sup>, А.В. Вигдорчик<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс.  
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

<sup>2</sup> Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

<sup>3</sup> Новартис Фарма. 115035, Россия, Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

**Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих флувастатин замедленного высвобождения как добавление к стандартному лечению. Протокол открытого наблюдательного исследования**

А.В. Сусеков<sup>1</sup>, В.А. Булатов<sup>2</sup>, А.В. Вигдорчик<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

<sup>2</sup> Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

<sup>3</sup> Новартис Фарма. 115035, Россия, Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

**Цель.** Изучить качество жизни и приверженность терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым показано назначение флувастатина замедленного высвобождения в добавление к стандартному лечению.

**Материал и методы.** Исследование является национальным, многоцентровым. Планируется включить около 60 исследовательских центров (амбулаторные медицинские учреждения). Общее число включенных пациентов должно составить около 600. Это пациенты (мужчины и женщины) с ишемической болезнью сердца, перенесшие успешную чрескожную транслюминальную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения (Лескол Форте, Новартис) в дозе 80 мг/сут. Предполагается оценить следующие показатели эффективности и переносимости лечения: показатели качества жизни, оцененные по шкале SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения; приверженность лечению; нежелательные явления и серьезные нежелательные явления. Продолжительность наблюдения составит ориентировочно 6 мес. За это время ожидается, что пациент придет на визиты к врачу около 4 раз. По решению врача наблюдение может быть продолжено до 12 мес.

**Текущий статус исследования.** В настоящий момент исследование завершено. Включены 524 пациента, завершивших исследование, в том числе 116 пациентов, которых наблюдали в течение 12 мес. Среди включенных пациентов 414 мужчин (79%) и 110 женщин (21%).

**Ключевые слова:** чрескожная транслюминальная ангиопластика, флувастатин замедленного высвобождения, качество жизни.

РФК 2010;6(3):345-348

**Quality of life and compliance to therapy in patients following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release added to standard therapy. Protocol of the open-label observational study**

A.V. Susekov<sup>1</sup>, V.A. Bulatov<sup>2</sup>, A.V. Vigdorchik<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

<sup>2</sup> Novartis Pharmaceuticals. WSJ-27.4.37, CHBS-4002, Basel, Switzerland

<sup>3</sup> Novartis Pharma. Sadovnicheskaya ul. 82, stroen. 2, Moscow, 115035 Russia

**Aim.** To evaluate quality of life changes and compliance to therapy in patients following successful transluminal angioplasty, who have indications for fluvastatin extended release in addition to standard treatment.

**Material and methods.** This is a national observational multicenter study. An inclusion of 60 investigator centers is planned (out-patient medical centers), the total number of patients to be included is 600. Patients (men and women) with coronary heart disease following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release (Lescol Forte, Novartis) 80 mg once daily will be included in the observation. The following efficacy and safety parameters will be evaluated: quality of life assessed with SF-36 scale before and during treatment; compliance to therapy; adverse events and serious adverse events. Observation period is planned for 6 months. During this period patient is expected to make 4 visits to treating physician. According to the physician's decision, observation period can be extended to 12 months.

**Present study status.** The study is completed. 524 patients completed the observation, including 116 patients who were followed up for 12 months. There are 414 men (79%) and 110 women (21%) among patients enrolled into the study.

**Key words:** percutaneous transluminal coronary angioplasty, fluvastatin extended release, quality of life.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):345-348**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey.vigdorchik@novartis.com

Сведения об авторах:

**Сусеков Андрей Владимирович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК

**Булатов Владимир Анатольевич**, к.м.н., региональный медицинский директор (респираторное направление),  
Новартис Фарма, Базель, Швейцария

**Вигдорчик Алексей Владимирович**, к.м.н., старший медицинский советник по кардиологии, Новартис Фарма, Россия

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира. В России от ССЗ ежегодно умирают более 1 миллиона человек (818,2 смертей на 100 000 населения), из которых около половины случаев приходится на ИБС, при этом в России этот показатель в 2-2,5 раза выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [1-3]. Особенностью России является высокая смертность от ССЗ в молодом трудоспособном возрасте. Помимо этого смертность от ССЗ в России в 4 раза выше среди мужчин [4]. Основной причиной ССЗ является атеросклероз, а наиболее важным фактором риска развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. По данным исследования INTERHEART, повышение в плазме крови атерогенных липидов (АпоВ/апоА) увеличивает риск первого инфаркта миокарда более чем в 3 раза [5]. Контролируемые исследования со статинами с «твердыми» конечными точками, проведенные за последние 15 лет, показали возможность достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности как в первичной, так и во вторичной профилактике [6-14].

В последние годы отмечается рост популярности хирургических методов лечения коронарного атеросклероза. В настоящее время в мире ежегодно выполняют около 2 000 000 чрескожных коронарных вмешательств на коронарных артериях, причем более 90% из них составляют процедуры стентирования коронарных артерий [15]. Инвазивные методы лечения коронарного атеросклероза позволяют восстановить кровоток в пораженных артериях и избавить пациента от симптомов заболевания, т.е. улучшить качество его жизни [16-18]. Тем не менее, у 4-10% пациентов после коронарного вмешательства ежегодно отмечается возврат приступов стенокардии [10-11]. Krumholz Н.М. с соавторами отмечали уменьшение тяжести стенокардии у пациентов через 6 месяцев после вмешательства, однако у 19% опрошенных стенокардия сохранялась с ограничением повседневной активности [19]. Более того, несмотря на вмешательство, остается высоким риск основных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, потребность в повторной реваскуляризации).

Вместе с тем, по основным результатам исследований AVERT и COURAGE, агрессивная липидснижающая терапия может служить реальной альтернативой хирургическому лечению ИБС и атеросклероза [9, 13-14].

Флувастатин замедленного высвобождения (Лескол® Форте, Новартис) представляет собой синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. В ряде исследований изучены возможности терапии флувастатином

уменьшать выраженность коронарного атеросклероза и улучшать прогноз пациентов с ССЗ, т.е. влиять на «жесткие конечные точки» [11]. На основании результатов исследования LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), флувастатин замедленного высвобождения стал первым и на сегодняшний день единственным статином с зарегистрированным показанием «Вторичная профилактика основных серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация) у пациентов с ИБС после проведения чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛАП)» [9]. На настоящий момент в отечественной и мировой научной литературе практически отсутствуют данные по влиянию терапии флувастатином на качество жизни пациентов, перенесших ТЛАП.

## Цель и задачи исследования

Настоящее исследование является проспективным наблюдательным (non-interventional) неконтролируемым многоцентровым постмаркетинговым исследованием (Post Marketing Surveillance). Оно проводится в соответствии с определением «наблюдательные исследования» («non-interventional trials»), опубликованным в Европейской Директиве по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April).

Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществляется строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препарата только по зарегистрированным показаниям к применению и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии должно основываться только на медицинских показаниях и решении врача, но не должно быть поставлено в зависимость от решения включить пациента в исследование. Наблюдательное исследование не предполагает проведения дополнительных диагностических процедур (помимо используемых в обычной клинической практике). Интервалы визитов пациента к врачу не являются фиксированными, но должны быть выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов.

Основной целью настоящего исследования является изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым показано назначение флувастатина замедленного высвобождения 80 мг 1 раз в сутки в добавление к стандартному лечению.

В исследовании предполагается оценить следующие показатели эффективности и переносимости лечения:

- показатели качества жизни, оцененные по шкале

SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения;

- приверженность проводимому лечению;
- регистрация и оценка Нежелательных Явлений (НЯ) и Серьезных Нежелательных Явлений (СНЯ).

## Материалы и методы исследования

### Центры исследования

Исследование является национальным, много-центровым. Планируется включить около 60 исследовательских центров (амбулаторные медицинские учреждения). Предполагается, что каждый центр включит около 10 пациентов; таким образом, общее число пациентов, включенных в исследование, составит около 600.

### Критерии включения / исключения

В наблюдение будут включены пациенты (мужчины и женщины) с Ишемической Болезнью Сердца (ИБС), перенесшие успешную чрескожную транслюминальную ангиопластику, которым показано назначение флувастатина замедленного высвобождения 80 мг. В исследование не будут включаться пациенты, не предоставившие согласия на участие в исследовании, а также лица, имеющие противопоказания к назначению флувастатина (повышенная чувствительность к флувастатину или любому неактивному ингредиенту препарата, активное заболевание печени или стойкое повышение концентрации сывороточных трансаминаз неясной этиологии, беременность, период кормления грудью). Показания к назначению, противопоказания и ограничения, а также побочные действия флувастатина замедленного высвобождения представлены в Инструкции по Медицинскому Применению препарата Лескол Форте. Назначение лекарственной терапии должно быть основано исключительно на медицинских показаниях и не должно преследовать цель включения пациента в исследование. Пациенты будут принимать препарат, поставляемый в коммерческих упаковках. Компания Новартис не будет предоставлять препарат для проведения исследования, так как исследование является наблюдательным и проводится в условиях реальной клинической практики.

### Период наблюдения. Частота визитов к врачу

Продолжительность наблюдения составит ориентировочно 6 месяцев (Таблица). За это время ожидается, что пациент придет на визиты к врачу около 4 раз. По решению врача наблюдение может быть продолжено до 12 мес. Все случаи преждевременного прекращения приема флувастатина замедленного высвобождения будут документироваться с указанием даты и основной причины.

Таблица. Схема визитов в исследовании

Визит	1	2	3	4	5
Время	Мес. 0	Мес. 1	Мес. 3	Мес. 6	Мес. 12
Критерии включения / исключения	X				
Согласие пациента	X				
Краткое физикальное обследование	X	X	X	X	X
Исходные характеристики	X				
Качество жизни (SF-36)	X		X	X	X
Биохимия крови	X*		X	X	X
Приверженность		X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X

\* достаточно анализа липидов крови, выполненного в течение 1 мес. до включения в исследование

### Оценка эффективности и переносимости

Поскольку настоящее исследование является наблюдательным, все диагностические процедуры будут проводиться по решению врача в соответствии с медицинскими показаниями в рамках обычной клинической практики.

Оценка эффективности лечения будет проводиться по следующим параметрам:

- динамика от исходного уровня показателей качества жизни через 6 и 12 мес лечения;
- субъективная оценка эффективности терапии исследователем;
- субъективная оценка эффективности терапии пациентом;
- приверженность лечению через 6 и 12 мес лечения.

Оценка переносимости лечения будет проводиться по следующим параметрам:

- регистрация всех нежелательных явлений за время исследования (включая изменения лабораторных показателей) и случаев беременности.

Исходно (на Визите 1) будет получена следующая информация: исходные характеристики пациента (демографические показатели, факторы риска) включая дату рождения, пол, курение и др., диагноз, анамнез, сопутствующие заболевания, вмешательство на коронарных артериях (дата, данные ангиографии, детали выполненного вмешательства), сопутствующую терапию (включая статины), липиды крови (достаточно данных липидограммы, выполненной в течение 1 мес до даты Визита 1), трансаминазы крови, креатинфосфокиназы (достаточно данных биохимического анализа крови, выполненного в течение 1 мес до даты Визита 1). На Визите 2, который будет проводиться ори-

ентировочно через 1 мес после исходного визита, будут проведены краткое физикальное обследование, оценка приверженности лечению и регистрация нежелательных явлений. На 3 и 4 Визитах (3 и 6 мес, соответственно), а также на 5 Визите (в случае, если срок наблюдения за пациентом составит 12 мес) будут проведены краткое физикальное обследование, оценка приверженности лечению, оценка качества жизни, регистрация нежелательных явлений и оценка показателей липидов крови и сывороточных трансаминаз.

### Статистическая обработка данных

В исследовании будет применена описательная статистика для предоставления характеристик выборки пациентов на исходном и последующих визитах. Данные будут представлены в виде процентного распределения признака (пол, факторы риска и т.д.), средних значений и стандартного отклонения (показатели качества жизни, содержание липидов и т.д.). Для сравнения результатов до начала исследования и после лечения флувастатином замедленного высвобождения планируются использование t-теста для зависимых выборок, а также применение параметрических и непараметрических тестов. Для сопоставления исследуемых параметров будет производиться тестирование на нормальность распределения. Для нормально распределенных показателей будут применяться параметрические тесты. При характере распределения, от-

личающемся от нормального, будут использованы непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона и др.). Различия будут считаться статистически достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

Оценка переносимости будет выполняться на основании регистрации нежелательных явлений (с учетом тяжести, взаимосвязи с приемом препарата), а также изменений лабораторных показателей (сывороточные трансаминазы, креатинфосфокиназа). Данные по нежелательным явлениям будут представлены в виде абсолютного числа и процентного соотношения пациентов с любыми нежелательными явлениями по системам органов и конкретным нежелательным явлениям. Лабораторные данные будут суммироваться и представляться в виде сводных таблиц с указанием абсолютных значений исходно и на каждом визите, а также динамики (в абсолютных значениях и процентном выражении).

### Текущий статус исследования

В настоящий момент исследование завершено. В исследование были включены 524 пациента, завершившие участие в исследовании, из которых 116 пациентов наблюдались в течение 12 мес терапии флувастатином замедленного высвобождения. В исследовании приняли участие 414 мужчин (79%) и 110 женщин (21%). Результаты исследования будут опубликованы в ближайших номерах нашего журнала.

### Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер и профил 2002; 3: 4-8.
- Hamm C.W., Heeschen C., Falk E., Fox K.A.A. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. In Camm AJ, Lüscher T, Serruys PW (eds): The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. P. 333-365.
- Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1998 г. (статистические материалы). М., 1999.
- Здравоохранение в России. 2005. Статистический сборник. М.: Росстат; 2006.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364 (9438):937-52.
- Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1301-1307.
- Sacks F.N., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996; 335(14):1001-1009.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344(8934):1383-1389.
- Serruys P.W., de Feyter P., Macaya C. et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287(24): 3215-3222.
- Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 341(2): 70-76.
- Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В. Лескол и коронарный атеросклероз: по результатам трех контролируемых исследований (LCAS, FLARE, LIPS). Международный мед журн 2002; 5(3): 225-233.
- Robinson J.G., Smith B., Maheshwari N., Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46(10):1855-62.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. Am J Cardiol 2007; 99(2):208-12.
- Maron D.J., Boden W.E., O'Rourke R.A. et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55(13): 1348-58.
- Алекян Б.Г. Эндovasкулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития. Российские медицинские вести 2004; 4: 65-68.
- Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33(7): 2092-2197.
- Spertus J.A., Nerella R., Kettlekamp R. et al. Risk of restenosis and health status outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2005; 111(6): 768-773.
- Spertus J.A., Salisbury A.C., Jones P.G. et al. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. Circulation 2004; 110(25): 3789-3794.
- Krumholz H.M., McHorney C.A., Clark L. et al. Changes in health after elective percutaneous coronary revascularization. A comparison of generic and specific measures. Med Care 1996; 34(8): 754-759.

Поступила 07.06.2010

Принята в печать 11.06.2010

## РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА — НЕИСЧЕЗАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА, КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков\*, Д.Ю. Андрияшкина, М.С. Чурилова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета, 117997 Москва, ул. Островитянинова, 1.

**Ревматическая лихорадка — неисчезающее заболевание: состояние вопроса, клинические наблюдения**

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков\*, Д.Ю. Андрияшкина, М.С. Чурилова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета, 117997 Москва, ул. Островитянинова, 1.

Проблема своевременной диагностики и адекватного лечения больных с ревматической лихорадкой (РЛ) по-прежнему является актуальной в современной медицине в силу того, что именно хроническая ревматическая болезнь сердца продолжает занимать одно из ведущих мест в генезе приобретенных пороков сердца. Представлены 2 клинических случая заболевания острой РЛ, зарегистрированные в 2009 г в Городской клинической больнице №1 им. Н.И.Пирогова Москвы. Отмечены различные исходы заболевания при наблюдении в течение 6 и 10 мес. Также описаны основные подходы к диагностике и лечению РЛ с учетом современных отечественных и зарубежных рекомендаций.

**Ключевые слова:** острая ревматическая лихорадка, бета-гемолитический стрептококк, критерии диагностики, ревматический вальвулит, ревматический полиартрит. **РФК 2010;6(3):349–358**

**Rheumatic fever as nonvanishing disease: a problem state and clinical cases**

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, I.V. Novikov\*, D.J. Andriyashkina, M. S. Churilova

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

Early diagnostics and treatment of patients with acute rheumatic fever (RF) remains actual problem because rheumatic heart disease is still one of the main causes of acquired valvular lesions. Two cases of acute RF occurred in City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov in 2009 are presented. Different outcomes were observed during 6 and 10 months of clinical monitoring. The main approaches to diagnostics and treatment of RF are also described taking into consideration national and international guidelines.

**Key words:** acute rheumatic fever, beta-haemolytic streptococcus, diagnostic criteria, rheumatic valvulitis, rheumatic polyarthritis.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):349–358**

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

### Введение

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) — это пост-инфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки). Данное осложнение развивается у предрасположенных лиц главным образом молодого возраста (7–15 лет) в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и их перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии). Ревматическая лихорадка (РЛ) — одно из

немногих ревматических заболеваний, этиология которого бесспорно доказана [1–4]. По выражению акад. А.И. Нестерова, «без стрептококка нет ни ревматизма, ни его рецидивов» [3].

ОРЛ как заболевание была известна уже в V столетии до нашей эры. В древности врачи считали, что воспаление в суставах вызывается тем, что «какая-то ядовитая жидкость растекается по организму». Отсюда и произошло первоначальное название болезни — «ревматизм» (от греч. «ревма» — течение). Поражение сердечно-сосудистой системы рассматривали как осложнение суставного синдрома. Лишь после опубликования выдающихся работ французского врача Буйо и русского врача Г.И. Сокольского (1836 г.) ревматизм был выделен в самостоятельное заболевание, предусматривающее поражение сердца.

### Эпидемиология ревматизма

После доказательства связи РЛ со стрептококковой инфекцией была разработана и внедрена система диагностики, лечения и профилактики. Это способствовало повсеместному снижению заболеваемости РЛ к середине XX столетия. Как указывает академик РАМН В.А.Насонова, если в 1925 году заболеваемость РЛ колебалась от 1810 до 820 случаев на 100 000 насе-

Сведения об авторах:

**Шостак Надежда Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии

им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РГМУ

**Клименко Алеся Александровна**, к.м.н., ассистент той же кафедры

**Новиков Иван Владимирович**, аспирант той же кафедры

**Андрияшкина Дарья Юрьевна**, к.м.н., ассистент той же кафедры

**Чурилова Марина Сергеевна**, клинический ординатор той же кафедры

ния, то в 1996 году — 16 на 100 000 населения [5].

В 2007 году первичная заболеваемость ОРЛ в Российской Федерации составила 1,6 на 100 000 населения [6]. Безусловно, эта цифра много меньше тех, которые, по данным ВОЗ, характеризуют распространенность ОРЛ в развивающихся странах, например, 19,6 случаев на 100 000 населения Латинской Америки, или 21,2 случаев на 100 000 населения Китая [7]. Однако не следует забывать об опасности появления истинных вспышек ОРЛ. Так, в конце 80-х годов XX века разразились вспышки РЛ в Японии, США (штаты Юта, Колорадо и др.), отмеченные среди обеспеченных слоев населения, а также «поистине драматический рост стрептококковых инфекций» в развитых странах [7,8]. В 2002 г. по сравнению с предыдущим 2001 г. был отмечен подъем первичной заболеваемости (выявляемости) ОРЛ с 5,6 до 15,8 на 100 000 среди подростков в Хабаровском крае, что можно расценить как истинную эпидемическую вспышку. В Москве после 2003 года отмечалась достоверная тенденция к повышению распространенности ОРЛ [6]. Но и в целом по стране должна быть постоянной настороженность врачей в отношении возможных вспышек ОРЛ в связи с неснижающимися показателями заболеваемости (выявляемости) хронической ревматической болезни сердца (РБС). К концу последнего десятилетия прошлого века в России ежегодно диагностировалось на 2,5 тыс. больных с РБС больше, чем в начале регистрации (1994 г.) [9]. В 2006 г. ревматические пороки сердца были впервые диагностированы более чем у 10,8 тыс. больных, что оказалось почти на 20% больше по сравнению с 2001 годом [10,11]. При этом в РФ имеются территории с постоянно высокими показателями первичной заболеваемости РБС, например республики Ингушетия, Дагестан, Татарстан и Башкортостан, Чувашская республика, Оренбургская область и другие, где ежегодно впервые диагностируется от 160 до 677 ревматических пороков сердца [11]. Такая диссоциация между распространенностью ОРЛ и РБС свидетельствует о преобладании латентных, недиагностируемых форм ОРЛ и обуславливает актуальность дальнейшего изучения эпидемиологии постстрептококковых заболеваний. Таким образом, проблема ОРЛ в России XXI века не должна представляться врачам лишь в историческом аспекте.

В данной работе мы хотели бы представить 2 клинических случая ОРЛ, зарегистрированных в Городской клинической больнице №1 им. Н.И.Пирогова г. Москвы в течение одного месяца 2009 года.

## Случай 1

Больной С., 20 лет, студент, госпитализирован в клинику 23.01.2009 с жалобами на боли в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставах, но-

сящие мигрирующий характер, общую слабость.

Из анамнеза известно, что за 4,5 месяца до госпитализации больной перенес острый тонзиллофарингит, в связи с чем в течение 10 дней проводилась антибактериальная терапия (какими именно препаратами, пациент не помнил) с положительным эффектом. В дальнейшем, спустя 1,5 месяца, стал отмечать повышение температуры тела до 38°C без ознобов, потливость в ночное время, боли в коленных и голеностопных, локтевых и лучезапястных суставах, носившие мигрирующий характер, и припухание указанных суставов. По этому поводу самостоятельно применял мазь диклофенак с положительным эффектом. Через 3 месяца после появления жалоб был проконсультирован в Московском Городском Ревматологическом Центре, при обследовании отмечался повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) — 74 мг/л (норма <5 мг/л) и антистрептолизина-О (АСЛ-О) — 364 мЕ/мл (норма <250 мЕ/мл). При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена аортальная регургитация. В связи с выявленными изменениями пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.

## Объективный осмотр и лабораторные данные

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Беспокоили боли в крупных суставах. Температура тела 36,6°C. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны. При аускультации дыхание над легкими везикулярное, хрипы не выслушиваются; частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту. Перкуторные границы сердца расширены влево на 1-1,5 см. При аускультации тоны сердца приглушены, выслушивается слабый дующий систолический шум над верхушкой, связанный с I тоном, протодиастолический шум в V точке и над аортой. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 ударов в минуту, АД — 130/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется у края реберной дуги, мягкой консистенции, безболезненная. Размеры селезенки при перкуссии не увеличены. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное. При осмотре суставов видимых изменений не выявлено, движения в полном объеме, безболезненны.

В клиническом анализе крови отмечалось увеличение уровня СОЭ до 35 мм/ч, в остальном — без отклонений от нормальных значений. В иммунологическом анализе крови сохраняется увеличение СРБ до 74 мг/л, АСЛ-О до 364 мЕ/мл (норма <250 мЕ/мл), также повышены уровни серомукоида до 563 Ед (норма 80-150 Ед), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до 45 Ед (норма < 35 Ед); ревматоидный фак-

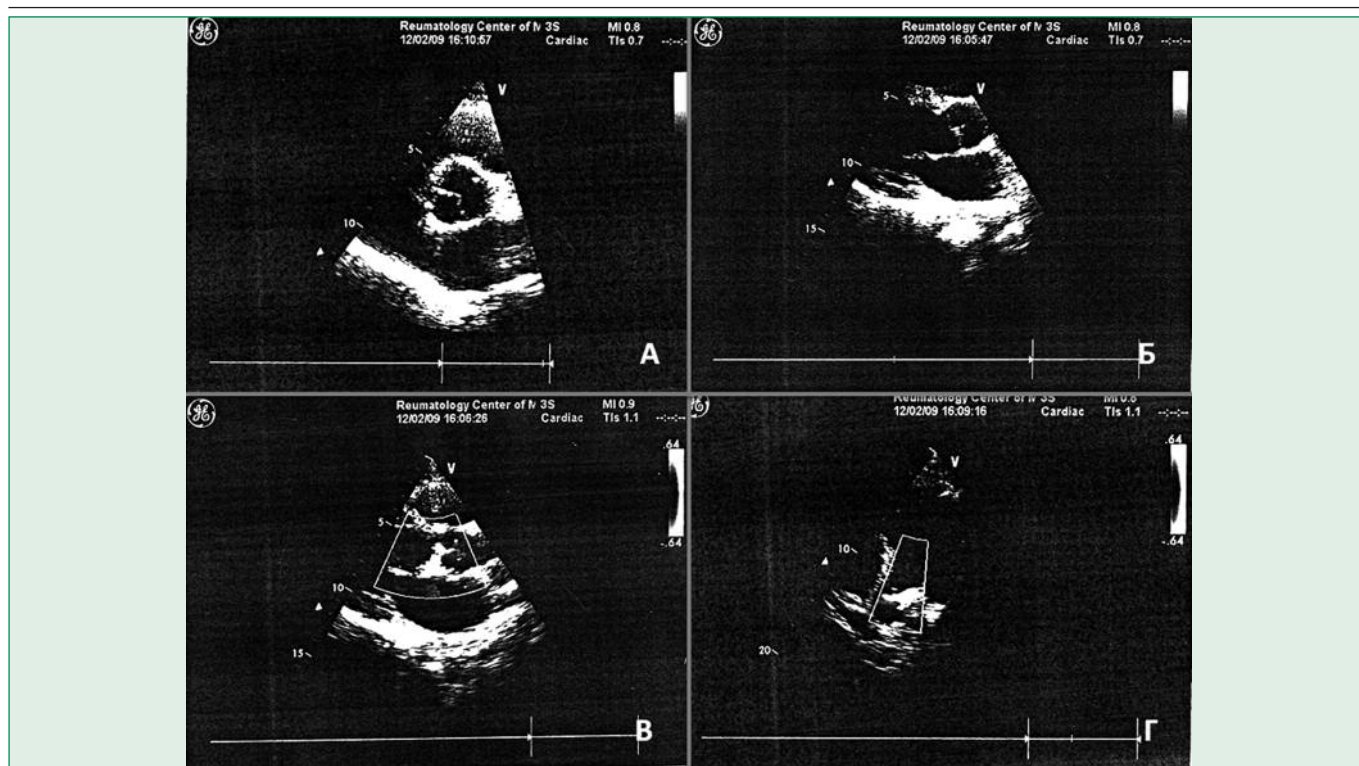


Фото 1. Больной С. А) левый парастернальный доступ по короткой оси ЛЖ на уровне аортального клапана; Б) левый парастернальный доступ по длинной оси ЛЖ; В) левый парастернальный доступ по длинной оси ЛЖ, цветной доплеровский режим; Г) апикулярная позиция длинной оси ЛЖ, цветной доплеровский режим

тор отрицательный, HLA B-27 не выявлен. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови без значимых изменений.

#### Данные инструментальных методов обследования и консультации специалистов

При рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 84 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС); гладкость зубцов Т в отведениях V5-V6.

Эхокардиография от 29.01.2009: размер левого предсердия (ЛП) — 39 мм. ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР) — 63 мм (норма до 50), конечно-систолический размер (КСР) — 35 мм (норма до 32), конечно-диастолический объем (КДО) — 201 мл, конечно-систолический объем (КСО) — 50 мл, фракция выброса (ФВ) — 75%. Размер правого предсердия (ПП) — 40 мм, правого желудочка (ПЖ) — 23 мм. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ ~ 10 мм. Створки митрального клапана не утолщены, передняя незначительно пролабирует, движение в противофазе. Степень клапанной регургитации 1+. Аортальный клапан трехстворчатый, раскрытие 25 мм, краевое уплотнение створок. Степень регургитации 2-3+. Трехстворчатый клапан: створки не утолщены. Степень регургитации 1+. Легочная артерия

(ЛА) не расширена, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 26 мм рт.ст. Заключение: недостаточность аортального клапана. Незначительная митральная и трикуспидальная регургитация. Дилатация левого желудочка.

На контрольной эхокардиограмме 12.02.2009 (фото 1) значимых изменений показателей не отмечено.

#### Течение заболевания в стационаре

Таким образом, диагноз у больного основан на следующих данных:

- хронологическая связь заболевания с перенесенным острым тонзиллофарингитом;
- признаки кардита (впервые выявленные шумы в сердце: систолический над верхушкой и протодиастолический над II и V точками аускультации; кардиомегалия — дилатация ЛЖ по данным ЭхоКГ) — один из больших критериев РЛ;
- малые критерии РЛ — артралгии, лихорадка, нарастание СРБ и СОЭ;
- увеличенные титры АСЛ-О до 364 мЕ/мл в 2 последовательных анализах.

Учитывая выраженность имеющейся клапанной регургитации, дилатацию ЛЖ и отсутствие эхокардиографической динамики на фоне проведенного антибактериального лечения, пациенту был поставлен

диагноз «Повторная ревматическая лихорадка. Кардит легкой степени тяжести (вальвулит аортального клапана). Артралгии. Ревматическая болезнь сердца: аортальная недостаточность, аортальная регургитация II-III ст.».

В связи с диагностированным кардитом больному был назначен постельный режим. Учитывая хронологическую связь заболевания с перенесенной инфекцией и повышение титра противострептококковых антител, было назначено внутримышечное введение бензилпенициллина в дозе 1 млн Ед 4 раза в сутки в течение 10 дней. На 11-й день пребывания в стационаре внутримышечно был введен экстенциллин в дозе 2,4 млн Ед. С целью противовоспалительной терапии были назначены нестероидный противовоспалительный препарат (нимесулид 100 мг по 1 таб 2 раза в сутки) в сочетании с ингибиторами протонной помпы (омепразол 20 мг 1 раз в день) для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне проводимой терапии самочувствие пациента улучшилось. В течение нескольких дней нормализовалась температура тела, постепенно исчезли болевые ощущения в суставах, экссудативные явления не рецидивировали. В клиническом анализе крови отмечено снижение СОЭ до 13 мм/ч, уровня СРБ — до 24 мг/л и нормализация уровня АСЛ-О (<250 МЕ/мл). В удовлетворительном состоянии пациент был выписан из стационара под наблюдение ревматолога по месту жительства. Было рекомендовано применение экстенциллина 2,4 млн Ед 1 раз в месяц для профилактики рецидивов РЛ, ЭхоКГ-контроль не реже одного раза в полгода.

#### Обследование в динамике

При контрольном визите в клинику 19.05.2009 жалоб не предъявляет. Перкуторные границы сердца расширены влево на 1-1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны, протодиастолический шум на аорте и в V точке, проводящийся на верхушку. ЧСС 96 в минуту, АД — 160/50 мм рт.ст., выслушиваются «бесконечные» тоны Короткова. Живот мягкий, безболезненный. Видимых изменений со стороны суставов не выявлено, движения в полном объеме, безболезненны. В иммунологическом анализе крови СРБ и серомукоид отрицательные, АСЛ-О <250 МЕ/мл, ЦИК 28 Ед. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 105 в минуту, за сутки зафиксировано 6 эпизодов синусовой тахикардии с ЧСС до 153 в минуту, эпизодов депрессии сегмента ST не выявлено.

По данным ЭхоКГ, сохраняется дилатация ЛЖ, створки аортального клапана неравномерно уплотнены, степень регургитации 2+. В остальном без существенной динамики.

При повторной ЭхоКГ от 16.11.2009 (через 10 месяцев после первого обследования): появление признаков гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина МЖП и задней стенки ЛЖ ~ 12 мм). Створки аортального клапана незначительно утолщены, неравномерно уплотнены, степень регургитации 3+.

Таким образом, в течение 10 месяцев наблюдения у пациента сохранялись уплотнение, а затем и утолщение створок аортального клапана, высокая степень аортальной регургитации и дилатация ЛЖ, а в дальнейшем появились и признаки его гипертрофии. Это позволяет подтвердить ранее сделанный вывод о том, что клинически манифестирующему эпизоду РЛ, послужившему поводом для госпитализации, предшествовало латентное течение заболевания, приведшее к формированию аортального порока сердца еще на догоспитальном этапе.

#### Случай 2

Больная Д., 26 лет, студентка. В детстве часто болела ангинами. В 2007 году был поставлен диагноз хронический тонзиллит с рецидивами заболевания до 2 раз в году. В том же году при амбулаторном обследовании выявлялось повышение титров АСЛ-О до 755 МЕ/мл. В ноябре 2008 года отмечался эпизод повышения температуры тела, боли в горле, сухого кашля; лечилась по месту жительства с диагнозом ОРВИ, хронический фарингит, хронический тонзиллит — проводилась местная терапия антисептиками, физиотерапия, промывание лакун миндалин. 06.02.2009 отметила внезапное появление покраснения и выраженной болезненности правого локтевого сустава. В травматологическом пункте по месту жительства была выполнена рентгенография локтевого сустава, данных за костную травму не получено. 07.02.2009 хирургом поликлиники в связи с сохраняющимися болями в суставе рекомендовано внутримышечное введение мелоксикама 15 мг №3. После курса инъекций боль и припухлость в области правого локтевого сустава уменьшились, но стали беспокоить периодические боли в левом локтевом и коленных суставах, «перебои в сердце». 12.02.2009 выполнено УЗИ локтевого сустава — данных за повреждение мягких тканей сустава не получено, отмечены признаки тендинита и эпикондилита. В биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено, уровень СРБ 3,53 мг/л, АСЛ-О 647 МЕ/мл. 16.02.2009 проведено эхокардиографическое исследование, при котором выявлено уплотнение и утолщение передней створки митрального клапана, краевое уплотнение створок аортального клапана, митральная, аортальная и трикуспидальная регургитация I степени. 19.02.2009 в связи с выявленными изменениями была госпитализирована в терапевтическое отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.

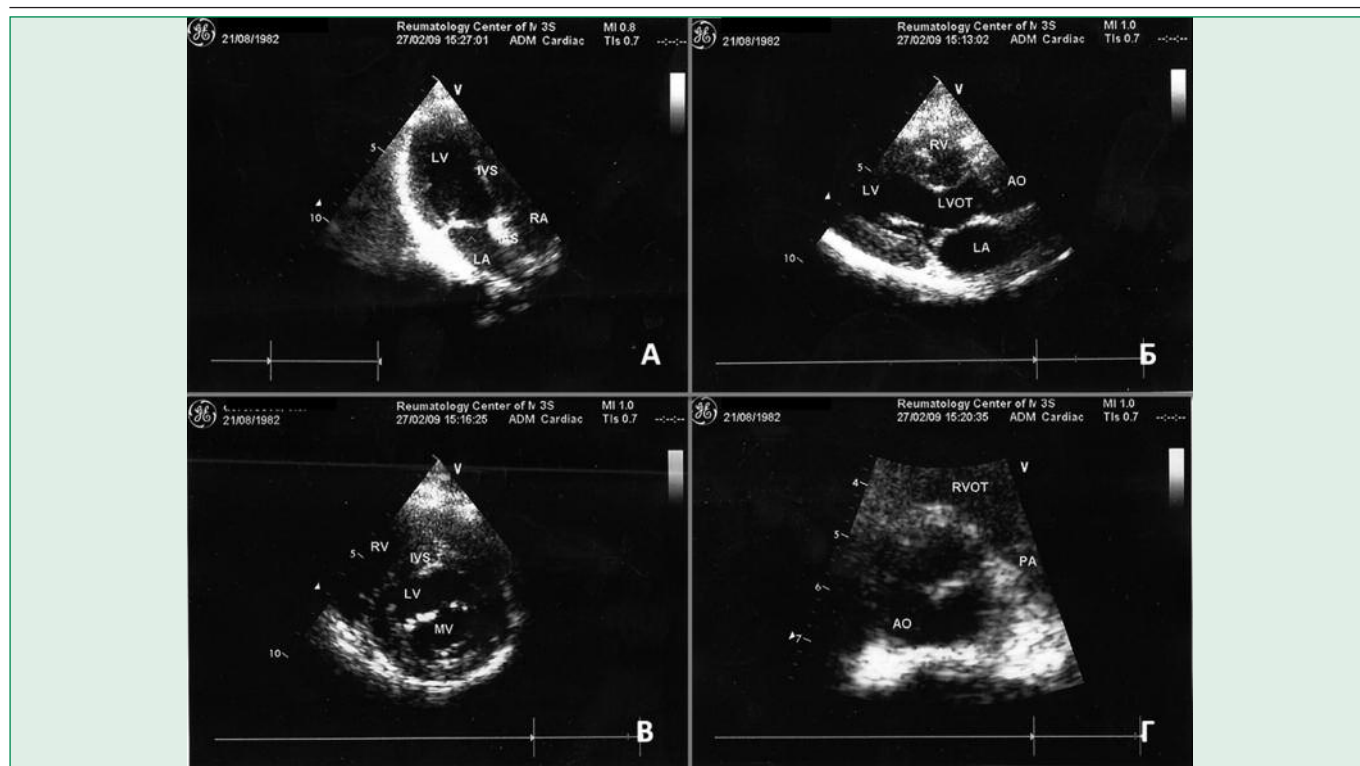


Фото 2. Больная Д. А) апикальная позиция двухкамерного сердца; Б) левый парастеральный доступ по длинной оси ЛЖ; В) левый парастеральный доступ на уровне митрального клапана; Г) левый парастеральный доступ по короткой оси ЛЖ на уровне аортального клапана

#### Объективный осмотр и данные лабораторных исследований в клинике

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД 17 в мин. Перкуторные границы сердца не расширены. При аускультации I тон над верхушкой ослаблен, там же выслушивается систолический шум. ЧСС 82 удара в минуту, ритм правильный, АД — 110/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Границы печени перкуторно не расширены. Отмечались гиперемия кожи над правым локтевым суставом, а также боли при движениях в нем. При осмотре других суставов видимых изменений с их стороны не выявлено, движения в суставах в полном объеме, безболезненны.

В общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи патологических изменений не отмечено. В иммунологическом анализе крови уровень СРБ 0 мг/л, АСЛ-О 413 мЕ/мл, ЦИК 15 Ед, антитела к ДНК и ревматоидный фактор не выявлены. При электрофорезе белковых фракций: альбумины — 51,5% (норма 54-65%), альфа-1-глобулины — 3,0% (норма 3,5-6,0%), альфа-2-глобулины — 10,0% (норма 6,9-10,5%), бета-глобулины — 15,1% (норма 7,3-12,5%), гамма-глобулины — 20,4% (норма 12,8-19%).

#### Данные инструментальных методов обследования и консультации специалистов

При рентгенографии органов грудной клетки и околоносовых пазух патологических изменений не выявлено.

ЭКГ: синусовая брадикардия, вертикальное положение ЭОС. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: за время проведения исследования регистрировался синусовый ритм с ЧСС 52-136 в мин (в среднем, 94 в мин), 71 эпизод синусовой тахикардии и 1 эпизод синусовой брадикардии, депрессии сегмента ST не выявлено.

Фонокардиография: на верхушке I тон слабее II-го; усиление II тона над легочной артерией. В положении на левом боку амплитуда тонов увеличивается. В точке Боткина-Эрба регистрируется непостоянный систолический щелчок. Регистрируется низкоамплитудный систолический шум непостоянной формы и продолжительности с максимумом в точке Боткина-Эрба. В положении на левом боку амплитуда и продолжительность его увеличивается.

ЭхоКГ в клинике (фото 2): переднезадний размер ЛП — 23 мм, КДР ЛЖ — 43 мм, КСР ЛЖ — 29 мм, ФВ ЛЖ — 61%. Незначительная дилатация ПП и ПЖ, ЛА не расширена, расчетное СДЛА 23 мм рт.ст. Створки и хорды митрального клапана, головки папиллярных мышц неравномерно уплотнены; хорды миксоматозно из-

менены. Диаметр фиброзного кольца 24 мм, пиковый градиент давления 2,6 мм рт.ст., регургитация 1,5-2+. Аортальный клапан трехстворчатый, краевое неравномерное уплотнение створок, фиброзное кольцо 25 мм. Пиковый градиент давления ЛЖ/аорта 9 мм рт.ст., регургитация 1+. Клапан легочного ствола пролабирует, фиброзное кольцо 20 мм, систолический градиент давления ПЖ/ЛА 4 мм рт.ст., регургитация 2+. Трикуспидальный клапан неравномерно уплотнен, фиброзное кольцо 28 мм, регургитация 1+. Заключение: недостаточность аортального и митрального, и небольшая — трикуспидального и легочного клапанов.

При осмотре ЛОР-врача выявлены признаки хронического тонзиллита токсико-аллергической формы II степени. Рекомендованы тонзилэктомия в плановом порядке, местная терапия антисептиками.

Таким образом, клинический диагноз был сформулирован следующим образом: «Острая ревматическая лихорадка, кардит легкой степени тяжести (вальвулит аортального и митрального клапанов), артрит правого локтевого сустава в стадии стихания. Хронический тонзиллит».

#### Течение заболевания в стационаре

Больной были назначены постельный режим, внутримышечное введение бензилпенициллина в дозировке 1 млн Ед 4 раза в день сроком 10 дней, с целью противовоспалительной терапии — мелоксикам 15 мг в/м 1 раз в сутки. На 11 день пребывания в стационаре внутримышечно был введен экстенциллин в дозировке 2,4 млн Ед.

На фоне проводимого лечения самочувствие пациентки улучшилось: перестали беспокоить боли в суставах, исчезли локальные явления артрита правого локтевого сустава, сохранялась лишь небольшая общая слабость. На серии ЭКГ без динамических изменений. При проведении контрольной рентгенографии органов грудной клетки — корни легких структурны, не расширены.

В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана из стационара под наблюдение ревматолога, ЛОР-врача по месту жительства. Рекомендовано проведение профилактики рецидивов РЛ препаратами экстенциллина 2,4 млн Ед 1 раз в месяц, контрольной ЭхоКГ не реже 1 раза в полгода.

#### Обследование в динамике

При контрольном визите пациентки в клинику через 2 месяца (04.06.2009) жалоб не предъявляет. Тоны сердца приглушены, слабый протодиастолический шум над аортой. ЧСС 76 ударов в минуту, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. При осмотре суставов видимых изменений не выявлено, движения в полном объеме, безболезненны.

При ЭхоКГ створки митрального клапана уплотнены, движение их противофазное, пролапс передней створки, регургитация 1+. Незначительный краевой фиброз створок аортального клапана, регургитация 1+.

Даны рекомендации продолжить антибактериальную профилактику рецидивов РЛ, повтор ЭхоКГ через 6 месяцев.

При очередном визите в клинику 02.10.09 состояние пациентки без существенной динамики. Жалоб не предъявляет. По рекомендации ЛОР-врача амбулаторно выполнена тонзилэктомия. При ЭхоКГ признаков утолщения створок митрального клапана не определяется, движение противофазное, пролапс передней створки до 4 мм, без регургитации. Аортальный клапан — сохраняется незначительный краевой фиброз створок, минимальная аортальная регургитация (0-1+).

Таким образом, у пациентки в течение 6 месяцев после выписки из стационара исчезли явления вальвулита митрального клапана без формирования митрального порока сердца. В то же время за этот период сформировалась недостаточность аортального клапана с трансформацией краевого уплотнения аортальных створок в краевой фиброз с незначительной аортальной регургитацией.

Даны рекомендации по продолжению профилактического введения экстенциллина 2,4 млн Ед в/м 1 раз в месяц.

#### Обсуждение

Приведенные нами клинические наблюдения еще раз указывают на тот факт, что практикующим врачам не следует забывать диагноз РЛ. По выражению американского ревматолога F.W.Denny, «мы воспитали целое поколение врачей, которые не знают острой ревматической лихорадки» [12]. Однако вопросы своевременной и точной ее диагностики по-прежнему сохраняют свою значимость. Формулировку диагноза заболевания осуществляют на основе национальной классификации ревматической лихорадки (таблица 1). В настоящее время для диагностики ОРЛ применяют критерии Киселя–Джонса, видоизмененные с учетом последних рекомендации ВОЗ и модификаций, предложенных Ассоциацией ревматологов России (АРР) в 2003 г. (таблица 2).

Первым «большим» диагностическим критерием и ведущим синдромом ОРЛ является кардит, определяющий тяжесть течения и исход заболевания. Международные критерии кардита включают:

- органический шум (шумы), ранее не выслушавшиеся, или динамику ранее существовавших шумов;
- увеличение сердца (кардиомегалия);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у молодых;
- шум трения перикарда или признаки выпота в по-

Таблица 1. Классификация ревматической лихорадки (APP, 2003)

Клинический вариант	Клинические проявления		Исход	ХСН	
	основные	дополнительные		Стадия*	ФК**
Острая ревматическая лихорадка	Кардит (вальвулит)	Лихорадка	Выздоровление	I	I
	Артрит	Артралгии	Хроническая	IIA	II
Повторная ревматическая лихорадка	Хорея	Абдоминальный	ревматическая	IIБ	III
	Кольцевидная эритема	синдром	болезнь сердца:	III	IV
	Подкожные	Серозиты	— без порока		
	ревматические узелки		сердца***		
			— порок		
			сердца****		

\* по классификации Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко; \*\* ФК по NYHA; \*\*\* наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью ЭхоКГ; \*\*\*\* при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный антифосфолипидный синдром, кальциноз клапана дегенеративного генеза и др.)

Таблица 2. Критерии диагностики ОРЛ (в модификации APP, 2003)

“Большие” критерии	“Малые” критерии	Данные, подтверждающие предшествовавшую А-стрептококковую инфекцию
Кардит	Клинические:	Позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева, или положительный тест быстрого определения А-стрептококкового антигена
Полиартрит	— артралгии	
Хорея	— лихорадка ( $>38^{\circ}\text{C}$ )	Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител (АСЛ-О, анти-ДНКазы В)
Кольцевидная эритема	Лабораторные:	
Подкожные ревматические узелки	— повышенные острофазовые параметры: СОЭ ( $>30\text{мм/ч}$ ), СРБ ( $\geq 2$ норм)	
	Инструментальные:	
	— удлинение интервала PR ( $>0,2\text{с}$ ) на ЭКГ	
	— признаки митральной и/или аортальной регургитации при доплер-ЭхоКГ	

Наличие двух “больших” критериев или одного “большого” и двух “малых” в сочетании с данными, документированно подтверждающими предшествующую инфекцию стрептококками группы А, свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ

Особые случаи: 1. изолированная (“чистая”) хорея — при исключении других причин (в том числе PANDAS — Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Diseases Associated with Streptococcal Infection); 2. поздний кардит — растянутое во времени ( $>2\text{мес}$ ) развитие клинических и инструментальных симптомов вальвулита при исключении других причин; 3. повторная ОРЛ на фоне хронической ревматической болезни сердца (или без нее)

лость перикарда.

Основополагающий компонент кардита — вальвулит (преимущественно митрального, реже аортального клапанов), возможно в сочетании с миоперикардитом, проявляющийся органическим сердечным шумом, который может с трудом выслушиваться при тахикардии, ХСН из-за низкого систолического объема и при перикардите из-за шума трения перикарда или выпота.

Симптомы ревматического вальвулита:

- дующий, связанный с I тоном систолический шум на верхушке сердца (отражает митральную регургитацию у пациентов с вальвулитом митрального клапана);
- непостоянный низкочастотный мезодиастолический шум в митральной области (шум Керри-Кумбса, формируется в результате быстрого сброса крови из предсердия в желудочек во время диастолы; его наличие делает диагноз митрального вальвулита достоверным);
- высокочастотный убывающий протодиастолический шум, выслушиваемый вдоль левого края грудины (отражает аортальную регургитацию при вальвулите

аортального клапана).

Поражение сердца в виде миоперикардита при отсутствии вальвулита повсеместно признается маловероятным при ОРЛ и является показанием для проведения тщательной дифференциальной диагностики с миокардитами другой (в первую очередь, вирусной) этиологии.

На ЭКГ при ревмокардите нередко выявляются нарушения ритма (тахи- или брадиаритмия, миграция водителя ритма, иногда экстрасистолия, мерцательная аритмия), замедление атриовентрикулярной проводимости преимущественно I степени, нарушения реполяризации желудочков, удлинение электрической систолы. На фонокардиограмме (ФКГ) регистрируют уменьшение амплитуды I тона на верхушке, появление III и IV тонов, систолического и/или диастолического шума над соответствующими точками регистрации.

Рентгенологически помимо не всегда выраженного увеличения сердца определяются признаки снижения тонической и сократительной функции миокарда, может иметь место митральная (при вальвулите мит-

рального клапана) или аортальная (при поражении аортального клапана) конфигурация сердца.

Развитие ревмокардита может сопровождаться недостаточностью кровообращения, как правило не превышающей I стадии.

Во избежание гипердиагностики ОРЛ необходимо иметь в виду особенности сердечно-сосудистой системы в зависимости от возрастного периода. Так, при аускультации здоровых подростков нередко выявляют функциональные шумы, обусловленные несоответствием (уменьшением) просвета магистральных сосудов объему полостей сердца — они отличаются от органических отсутствием связи с первым тоном, меньшей длительностью и более мягким тембром, локализуются обычно во II–III межреберье слева от грудины. Примерно в 30% случаев выявляются дополнительные III и реже IV тоны. К особенностям ЭКГ подросткового возраста относятся синусовая брадикардия, особенно у юношей, миграция водителя ритма по предсердиям, нарушение проведения возбуждения по правой ножке пучка Гиса и реполяризации желудочков в виде высоких зубцов Т в грудных отведениях.

На фоне ярко выраженного артрита или малой хореи клиническая симптоматика кардита при ОРЛ может быть выражена слабо. Подобную диссоциацию клинических проявлений описывали в свое время В.Н. Анохин [2] и G.H. Stollerman [4]. В связи с этим возрастает диагностическая значимость эхокардиографического исследования с использованием доплеровской техники, позволяющего оценить анатомическую структуру сердца и состояние внутрисердечного кровотока, в том числе выявить митральную или аортальную регургитацию как ранний признак вальвулита. С учетом этого данные ЭхоКГ-исследования включены в состав «малых» модифицированных диагностических критериев ОРЛ [13–16]. ЭхоКГ-критериями ревматического эндокардита митрального клапана являются [16]:

- булавовидное краевое утолщение митральной створки;
- гипокинезия задней митральной створки;
- митральная регургитация;
- преходящий куполообразный диастолический изгиб передней митральной створки.

Для ревматического эндокардита аортального клапана характерны:

- краевое утолщение створок клапана;
- преходящий пролапс створок;
- аортальная регургитация.

Изолированное поражение аортального клапана без признаков митральной регургитации нехарактерно для острого ревматического кардита, но не исключает его наличия.

Необходимо отметить, что эхокардиографические критерии, рекомендованные ВОЗ для диагностики РЛ

[17], не включают в себя морфологических признаков клапанного поражения, а фокусируются на степени выраженности клапанной регургитации:

- протяженность струи регургитации >1 см;
- регургитация должна быть зафиксирована как минимум в 2 позициях;
- в цветном доплеровском режиме скорость мозаичного объема регургитации составляет не менее 2,5 м/с;
- регургитация сохраняется на протяжении всей систолы (митральный клапан) или диастолы (аортальный клапан).

Такой подход критикуется рядом авторов [18,19], т.к. отсутствие учета морфологических изменений клапанов приводит к снижению чувствительности метода ЭхоКГ в диагностике РЛ. Так, в Национальных Рекомендациях Новой Зеландии по диагностике, лечению и вторичной профилактике РЛ от 2006 года [18] перечислены признаки, позволяющие уточнить ревматический генез клапанного поражения, — это комбинация митрального и аортального поражения, направленность струи митральной регургитации кзади (пролапс передней створки клапана), множественные струи митральной регургитации, значительное утолщение створок клапанов, деформация передней митральной створки в виде «локтя» или «собачьей ноги». Кроме того, и в Новозеландских, и в Австралийских Национальных Рекомендациях по РЛ содержится указание на то, что эхокардиографические признаки субклинически протекающего вальвулита могут служить «большим» диагностическим критерием РЛ (даже в отсутствие характерного шума) у лиц, проживающих в сообществах с высоким уровнем распространенности РЛ (аборигены Австралии и Новой Зеландии) [19,20].

Для выбора стратегии лечения больных с РЛ при наличии кардита в международной практике используется классификация кардита по степени тяжести: при наличии только 1-го критерия (органический шум) речь идет о кардите легкой степени, при добавлении второго критерия (кардиомегалия) — о кардите средней степени и при сочетании 3 или всех 4 критериев — о тяжелом кардите [21].

Ревматический полиартрит, наблюдаемый в 60–100% случаев заболевания, представляет собой мигрирующий полиартрит преимущественно крупных и средних суставов (коленных, голеностопных, реже — локтевых, плечевых, лучезапястных). Как правило, сочетается с кардитом и редко (10–15% случаев) протекает изолированно. Изолированный ревматический полиартрит и в частности постстрептококковый артрит как его субтип чаще встречаются в старшей возрастной группе, а не в детском и подростковом периоде. Преобладающая форма поражения в последние годы

— преходящий олигоартрит и реже — моноартрит. Отличается быстрой регрессией воспалительных изменений в суставах под влиянием противовоспалительной терапии. В отдельных случаях возможны атипичные проявления суставного синдрома — поражение мелких суставов кистей и стоп, асимптомные сакроилеиты, чаще у мужчин молодого возраста.

В 10–15% случаев выявляется только артралгия (мигрирующая боль в крупных суставах различной интенсивности), которая в отличие от артрита не сопровождается болезненностью при пальпации и другими симптомами воспаления. По сравнению с мигрирующим полиартритом она имеет меньшую специфичность для ОРЛ и поэтому относится к «малым» диагностическим критериям заболевания.

В отдельных случаях возможно поражение суставов по типу постстрептококкового артрита, который развивается после относительно короткого (2–4 дня) латентного периода от момента перенесенной БГСА-инфекции глотки, персистирует в течение более длительного времени (около 2 мес), протекает без кардита и недостаточно оптимально реагирует на терапию противовоспалительными препаратами. В то же время, у части пациентов, у которых первый эпизод заболевания протекал по типу стойкого рецидивирующего моноартикулярного поражения с недостаточным эффектом от терапии салицилатами, в дальнейшем при динамическом наблюдении методом ЭхоКГ выявляются признаки ревматического вальвулита [17,22,23]. Таким образом, больных с постстрептококковым артритом, формально удовлетворяющим критериям Джонса, при условии исключения артритов другого генеза на первоначальном этапе следует рассматривать как пациентов с ОРЛ со всеми вытекающими последствиями, касающимися лечения и профилактики [17]. При этом пациент должен находиться на диспансерном учете у ревматолога не менее 5 лет с обязательным периодическим контролем анализов крови и данных ЭхоКГ-исследования.

Диагноз ОРЛ обязательно должен быть подкреплён лабораторными исследованиями, подтверждающими активную БГСА-инфекцию, предшествовавшую развитию заболевания. В этом отношении наиболее надёжны серологические исследования, позволяющие выявить повышенные или (что важнее) повышающиеся показатели (титры) противострептококковых антител — антистрептолизина-О (АСЛ-О) и антидезоксирибонуклеазы В (анти-ДНКазы В). Как правило, титры указанных противострептококковых антител начинают повышаться к концу 2-й недели после перенесенного БГСА-тонзиллита/фарингита, достигают максимума к 3–4-й неделе и сохраняются на этом уровне в течение 2–3 месяцев с последующим снижением до исходных значений.

Обнаружение одного большого и двух малых диагностических критериев в сочетании с данными, документированно подтверждающими предшествующую инфекцию БГСА, у обследованных нами больных свидетельствовало о высокой вероятности ревматической лихорадки. Окончательный диагноз был установлен после тщательной дифференциальной диагностики и динамического наблюдения за больными с оценкой результатов проводимой терапии.

Лечение РЛ основывается на раннем назначении комплексной терапии, направленной на подавление стрептококковой инфекции и активности воспалительного процесса, предупреждение развития или прогрессирования порока сердца.

Немедикаментозное лечение ОРЛ включает соблюдение постельного режима в течение 2–3 недель после начала болезни и диету, обогащённую белком и витаминами с ограничением поваренной соли. Медикаментозное лечение ОРЛ включает в себя этиотропную и противовоспалительную терапию, а также лечение застойной сердечной недостаточности при ее наличии.

Этиотропная (противомикробная) терапия, направленная на эрадикацию БГСА из глотки, осуществляется препаратами пенициллинового ряда (бензилпенициллин, амоксициллин, феноксиметилпенициллин) у взрослых и подростков по 500 000–1 000 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно, у детей по 100 000–150 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней с последующим переходом на применение дюрانتной формы пенициллина (бензатин бензилпенициллин) [24]. В случаях непереносимости препаратов пенициллина показано назначение одного из антибиотиков из групп макролидов (спирамицин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин) или линкозамидов (линкомицин) [24].

Патогенетическое (противовоспалительное) лечение ОРЛ заключается в применении глюкокортикоидов (ГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

ГК применяют при ОРЛ, протекающей с тяжелым кардитом и/или полисерозитами. Ассоциация ревматологов России рекомендует назначение преднизолона взрослым и подросткам в дозе 20–40 мг/сутки, детям — 0,7–0,8 мг/кг в один прием утром после еды [24]. За рубежом авторы предпочитают использовать более высокие дозы ГК — 1–2 мг преднизолона/кг/сутки [18,20,25], максимум 80 мг/сутки [18]. Терапию продолжают до достижения терапевтического эффекта (в среднем в течение 2 недель), затем дозу постепенно снижают (на 2,5 мг каждые 5–7 дней) вплоть до полной отмены. Общая длительность курса составляет 1,5–2 месяца по отечественным данным [24] и до 3 месяцев по данным зарубежной литературы [25]. НПВП на-

значают при слабо выраженном кардите, ревматическом артрите без вальвулита, минимальной активности процесса ( $\text{СОЭ} < 30 \text{ мм/ч}$ ), после стихания высокой активности и отмены ГК [24].

По окончании этиотропного лечения начинается этап вторичной профилактики рецидивов РЛ. С этой целью используют препараты пенициллина пролонгированного действия, первое введение которых осуществляют еще в период стационарного лечения. Бензатина бензилпенициллин — основное лекарственное средство, применяемое для вторичной профилактики ОРЛ, — внутримышечно 1 раз в месяц (взрослым и подросткам 2 400 000 ЕД; детям при массе тела менее 25 кг — 600 000 ЕД; детям при массе тела более 25 кг — 1 200 000 ЕД) [24]. Длительность вторичной профилактики для каждого пациента устанавливается индивидуально. Как правило, она должна составлять [25]:

- для больных, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорей), — не менее 5 лет после атаки или до 18-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с излеченным кардитом без порока сердца — не менее 10 лет после атаки или до 25-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных со сформированным пороком сердца (в том числе оперированным) — пожизненно.

## Литература

1. Анохин В.Н., Новиков Ю.И., Стулова М.А. Современные представления о патогенезе ревматизма. Вопросы ревматизма 1980;2:3-7.
2. Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Течение и исходы ревматического кардита (клинико-эхокардиологическое исследование). Ревматология 1986;4:3-10.
3. Нестеров А.И. Ревматизм. М.: Медицина; 1973.
4. Stollerman G.H. Rheumatic fever in the 21st century. Clin Infect Dis 2001;33(6): 806-814.
5. Насонова В.А. Ревматическая лихорадка (ревматизм) в XX веке. Терапевтический архив 1998;9:41-44.
6. Аксенова А.В., Брико Н.И., Клейменов Д.А. Динамика эпидемиологических показателей острой ревматической лихорадки в Москве и Российской Федерации с 1996 г. по 2007 г. Вестник РГМУ 2009;7:10-15.
7. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. Geneva, World Health Organisation, 2005. Available on [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_FCH\\_CAH\\_05.07.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_FCH_CAH_05.07.pdf)
8. Burge D.J., DeHoratius R.J. Acute Rheumatic Fever. Cardiovasc Clin 1993;23: 3-23.
9. Белов Б.С., Гришаева Т.П. Острая ревматическая лихорадка: современные подходы к первичной и вторичной профилактике. Лечащий врач 2007;6: 99-101.
10. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;4:4-13.
11. Заболеваемость населения России в 2006 году. Статистические материалы. Часть I. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М.: 2007.
12. Denny F.W. T. Duckett Jones and Rheumatic Fever in 1986. T. Duckett Jones Memorial Lecture. Circulation 1987;76(5):963-970.
13. Ferrieri P. and for the Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria Workshop. Circulation 2002;106(19):2521-2523.
14. Working Group on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Indian Pediatrics 2008;45(7):565-573.
15. Olivier C. Rheumatic fever — is there still a problem? J Antimicrob Chemother 2000;45 Suppl:13-21.
16. Шостак Н.А. Ревматический кардит: клинико-морфологическая диагностика, лечение, профилактика. Врач 2004;4:5-9.
17. Report of a WHO Expert Consultation WHO Technical Report Series, № 923. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Geneva, 2004. Available on [http://www.who.int/entity/cardiovascular\\_diseases/resources/en/cvd\\_trs923.pdf](http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/resources/en/cvd_trs923.pdf)
18. New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. Diagnosis, Management and Secondary Prevention. The National Health Foundation of New Zealand, 2008. Available on <http://www.nhf.org.nz/files/Rheumatic%20fever%20guideline%201.pdf>
19. Marjion E., Celermajer D.S., Tafflet M. et al. Rheumatic Heart Disease Screening by Echocardiography: The Inadequacy of World Health Organization Criteria for Optimizing the Diagnosis of Subclinical Disease. Circulation 2009;120:663-668.
20. Carapetis J.R., Brown A., Wilson N.J., Edwards K.N.; Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. The Medical Journal of Australia 2007;186(11): 581-586.
21. Taranta A. Rheumatic fever: Clinical aspects. In: Hollander J.L., McCarty D.J., Jr, eds. Arthritis and Allied Conditions. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972.
22. Абельдяев Д.В., Шостак Н.А., Карпова Н.Ю. и соавт. Постстрептококковый артрит. Научно-практическая ревматология 2003;4:77-82.
23. Schaffer F.M., Agarwal R., Helm J et al. Poststreptococcal reactive arthritis and silent carditis: a case report and review of the literature. Pediatrics 1994;93(5):837-839.
24. Насонов Е.Л., редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
25. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.

Поступила 18.05.2010

Принята в печать 07.06.2010

# К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ВВЕДЕНИЯ АМИОДАРОНА ПАЦИЕНТАМ С СИНДРОМОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Д.А. Кужель<sup>1,2\*</sup>, Г.В. Матюшин<sup>1</sup>, Е.А. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Красноярская краевая больница №2. 660097, Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 43

**К вопросу о безопасности введения амиодарона пациентам с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и фибрилляцией предсердий**

Д.А. Кужель<sup>1,2\*</sup>, Г.В. Матюшин<sup>1</sup>, Е.А. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Красноярская краевая больница №2. 660097, Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 43

Амиодарон считается одним из ведущих антиаритмических препаратов в лечении фибрилляции предсердий. Однако применение амиодарона у пациентов с фибрилляцией предсердий и синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта может привести к развитию фибрилляции желудочков. Назначение амиодарона таким пациентам должно сопровождаться высокой степенью готовности к оказанию реанимационных мероприятий. Это подтверждает клинический случай, приведенный в статье.

**Ключевые слова:** амиодарон, фибрилляция предсердий, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, фибрилляция желудочков.

**РФК 2010;6(3):359-362**

**Safety of amiodarone usage in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation**

D.A. Kuzhel<sup>1,2\*</sup>, G.V. Matyushin<sup>1</sup>, E.A. Savchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Territory Hospital N2. Karla Marxa ul. 43, Krasnoyarsk, 660097 Russia

Amiodarone is one of the basic antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation treatment. However application of amiodarone in patients with atrial fibrillation and Wolff-Parkinson-White syndrome can induce ventricular fibrillation. Amiodarone usage in these patients should be accompanied by readiness for performance of resuscitation. This is confirmed by clinical case presentation.

**Key words:** amiodarone, atrial fibrillation, Wolff-Parkinson-White syndrome, ventricular fibrillation.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):359-362**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ofdkkb2@mail.ru

## Введение

Амиодарон по праву считается ведущим антиаритмическим средством в лечении фибрилляции предсердий (ФП). Особенно эффективным амиодарон является в профилактике пароксизмов ФП, где превосходит другие известные антиаритмические препараты I группы и соталол [1]. Преимущество амиодарона заключается в том, что препарат (с его активным метаболитом дезэтиламиодароном) блокирует как натриевые, так и калий/кальциевые каналы, с чем связана его относительно низкая частота проаритмических осложнений, а также отсутствие отрицательного инотропного эффекта [2, 3].

Сведения об авторах:

**Кужель Дмитрий Анатольевич**, к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики КГМУ, зав. отделением функциональной диагностики Красноярской краевой больницы №2, главный внештатный специалист по функциональной диагностике министерства здравоохранения администрации Красноярского края

**Матюшин Геннадий Васильевич**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики КГМУ

**Савченко Елена Александровна**, к.м.н., доцент той же кафедры

Особую подгруппу больных с ФП представляют пациенты, имеющие дополнительный путь атрио-вентрикулярного (АВ) проведения (пучок Кента), то есть лица с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). ФП в этой группе пациентов представляет потенциально жизнеугрожающую аритмию. Если пучок Кента имеет короткий антероградный рефрактерный период, то быстрое АВ проведение во время пароксизма мерцательной аритмии может привести к быстрому желудочковому ответу с последующим переходом в фибрилляцию желудочков [4].

Считается, что около трети пациентов с синдромом WPW имеют ФП. Дополнительный путь проведения, как представляется, играет определенную патофизиологическую роль в развитии этой аритмии, учитывая молодую возраст дебюта ФП и отсутствие органических сердечных заболеваний. Возникновение дополнительного пути проведения сопровождается мутацией гена АМФ-киназы. Это связано с увеличением симпатического тонуса, которое может провоцировать пароксизмы наджелудочковой тахикардии [4-6].

Хотя ФП является частым осложнением синдрома

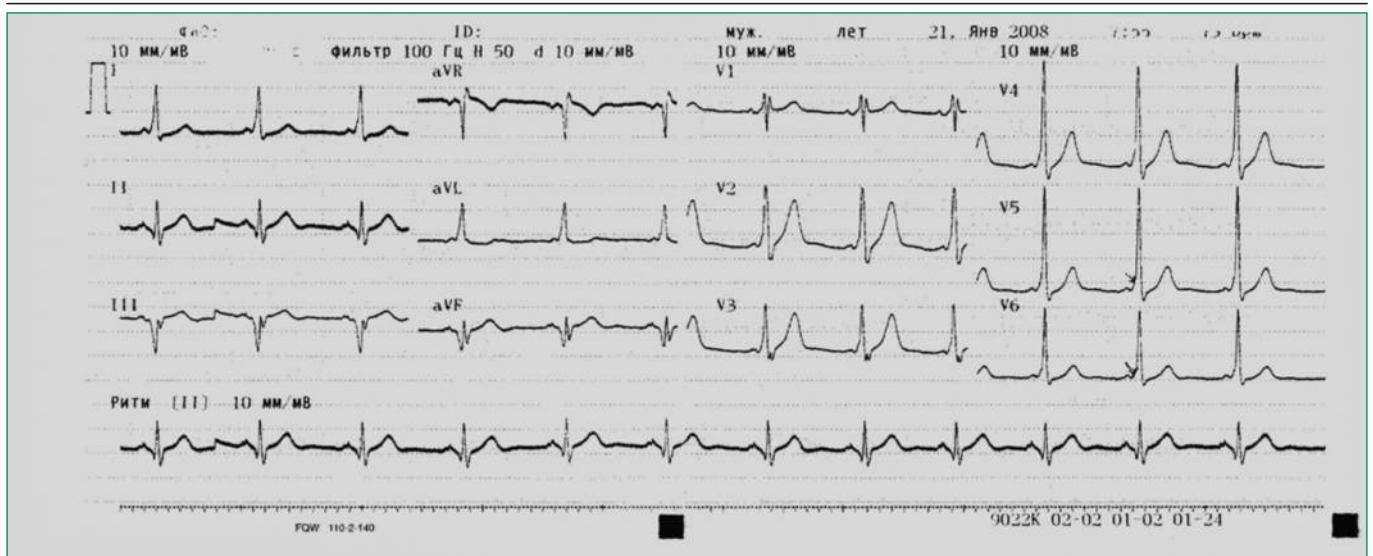


Рисунок 1. Исходная ЭКГ пациента Ю. с синдромом WPW во время синусового ритма, зарегистрированная за 10 месяцев до пароксизма ФП

WPW, считается, что внезапная смерть относительно редко встречается в этой группе пациентов. Однако у половины пациентов с синдромом WPW, перенесших фибрилляцию желудочков, внезапная смерть была первым клиническим проявлением патологии путей проведения [4, 5]. Кроме того, ФП при синдроме WPW наряду с первичными сердечными аритмиями (каналопатиями) является одной из вероятных причин так называемой «необъясненной» внезапной смерти, в том числе у детей и профессиональных спортсменов [7, 8]. Ретроспективно у лиц с синдромом WPW, перенесших внезапную смерть, был выделен ряд признаков, позволяющих выявить группу риска. К последним относятся:

- 1) пациенты с коротким интервалом R-R менее 250 мс во время спонтанной или спровоцированной ФП;
- 2) лица, имеющие в анамнезе эпизоды симптомной тахикардии;
- 3) пациенты, имеющие несколько добавочных путей проведения;
- 4) пациенты с аномалией Эбштейна;
- 5) лица, имеющие семейную форму синдрома WPW [1, 4].

Терапия пациентов с ФП и синдромом WPW представляет известные затруднения, поскольку использование «традиционных» препаратов, урежающих ЧСС при ФП, таких как сердечные гликозиды, недигидропиридиновые антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы, считается нецелесообразным и даже опасным, поскольку эти средства, блокируя АВ узел, могут ухудшать проведение по пучку Кента и вызывать фибрилляцию желудочков [1, 4]. У лиц с короткими интервалами R-R (менее 250 мс) во время ФП с нестабильной гемодинамикой необходимо проведение немедленной кардиоверсии с целью восстановления

синусового ритма и предотвращения фибрилляции желудочков. У лиц со стабильной гемодинамикой считается целесообразным восстановить синусовый ритм с помощью лекарственной терапии. Препаратами выбора в этом случае являются новокаинамид и ибутилид [1, 9]. Помимо назначения этих препаратов возможным в этой ситуации считается внутривенное введение флекаинида, хинидина и дизопирамида [1, 4, 9]. Внутривенное введение амиодарона для прекращения ФП у лиц с синдромом WPW, не сопровождающейся короткими интервалами RR и стабильной гемодинамикой, считается также допустимым [1, 4, 9]. Тем не менее, в настоящее время имеется немало сообщений о развитии фибрилляции желудочков на фоне введения амиодарона больным ФП и синдромом WPW [10-16]. В качестве иллюстрации приводим следующий случай.

## Описание случая

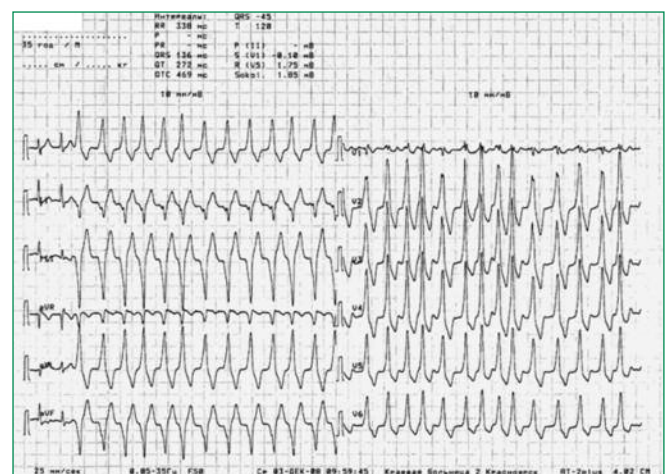


Рисунок 2. ЭКГ пациента Ю. на фоне пароксизма ФП от 03.12.2009 г.

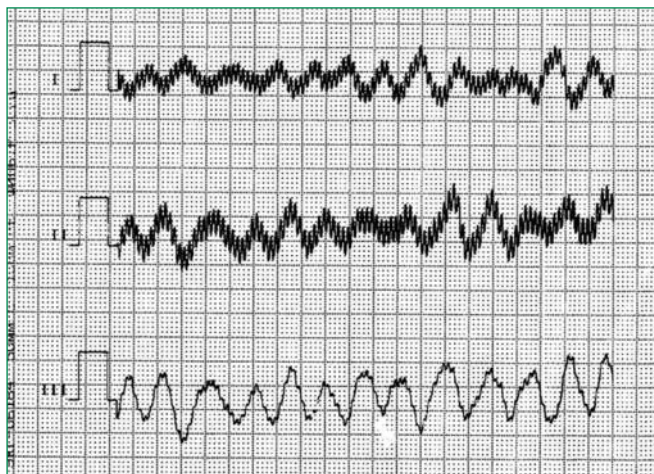


Рисунок 3. Трепетание желудочков во время внутривенного введения амиодарона

03.12.2008 года в отделение функциональной диагностики КГБУЗ Красноярская краевая больница №2 обратился пациент Ю. 35 лет с просьбой снять ЭКГ. Пациент предъявлял жалобы на частое, неритмичное сердцебиение в течение нескольких часов. Пациент не испытывал головокружения, в анамнезе не было синкопальных эпизодов. На снятой ЭКГ был зарегистрирован пароксизм ФП на фоне синдрома WPW (рис. 1-2). Средняя ЧСС во время пароксизма составила 178 в минуту, минимальный интервал RR на ЭКГ — 250 мс. неотложной помощью пациент был доставлен в отделение реанимации МУЗ Городской больницы №20 г. Красноярск. При поступлении кожные покровы чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. При аускультации тоны сердца аритмичные с частотой 166 в минуту, АД 124/72 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не уве-

личена. С целью восстановления синусового ритма пациенту было начато внутривенное введение 450 мг амиодарона со скоростью 3-3,5 мг в минуту. Через 40 минут на фоне введения амиодарона пациент потерял сознание, при этом на ЭКГ наблюдалось трепетание желудочков (рис. 3). После проведения электрической кардиоверсии больной был успешно реанимирован с восстановлением синусового ритма (рис. 4). Корригированный интервал QT после восстановления синусового ритма составил 400 мс. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно, рецидивов ФП не наблюдалось. Пациент был переведен в отделение нарушений ритма Краевой клинической больницы г. Красноярск, где успешно была выполнена процедура радиочастотной абляции пучка Кента.

### Обсуждение

Механизм антиаритмического действия амиодарона у пациентов с синдромом WPW заключается в способности увеличивать эффективный рефрактерный период в дополнительном пути проведения и таким образом блокировать проведение по пучку Кента. Механизм негативного эффекта амиодарона у лиц с синдромом WPW и ФП в основном связывают с бета-адреноблокирующим свойством препарата, которое вызывает угнетение проведения по АВ узлу и парадоксальную стимуляцию проведения по дополнительному пути проведения [13]. Кроме того, имеющиеся альфа-адреноблокирующие свойства на фоне быстрого в/в введения препарата могут провоцировать снижение АД и вызывать бета-адренергическую стимуляцию, которая сокращает эффективный рефрактерный период дополнительного пути и усиливает проведение через пучок Кента [3, 14, 16]. В описанном

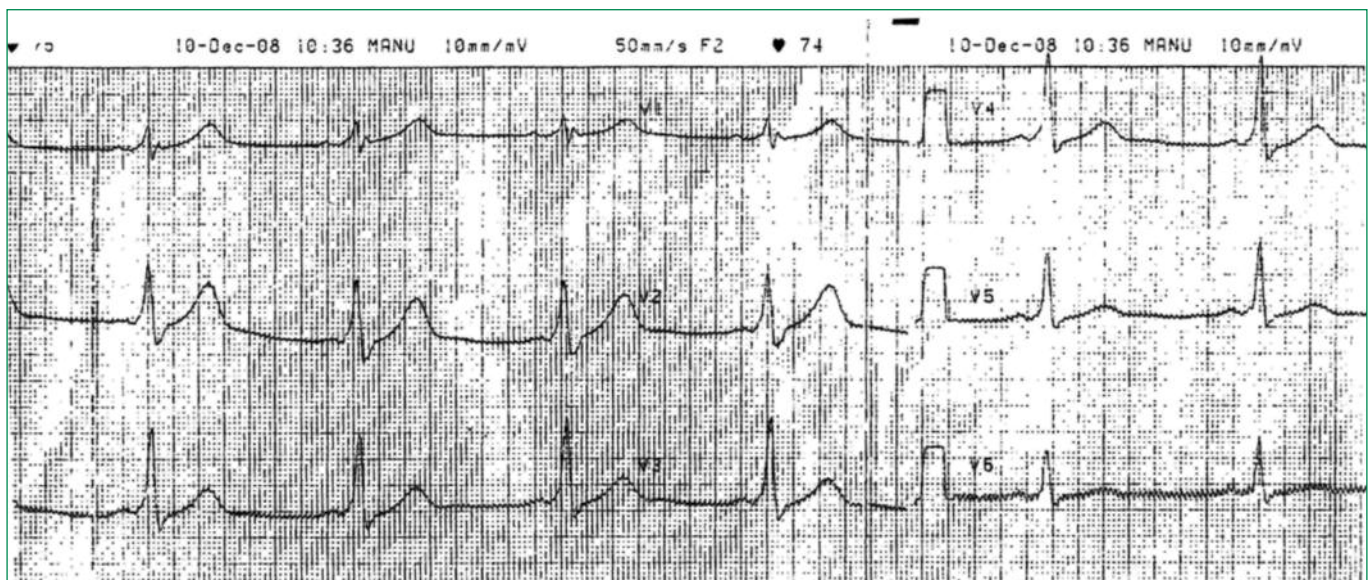


Рисунок 4. ЭКГ после электрической кардиоверсии

случае внутривенное введение амиодарона пациенту с ФП и короткими интервалами RR на фоне преждевременного возбуждения желудочков привело к ускорению проведения по дополнительному пути проведения и развитию фибрилляции желудочков.

## Заключение

Таким образом, амиодарон остается ведущим антиаритмическим препаратом в профилактике фибрилляции предсердий. Несмотря на то, что амиодарон остается разрешенным к применению препаратом у лиц

с синдромом WPW и стабильной гемодинамикой на фоне пароксизма ФП, приоритет в купировании аритмии должен оставаться за новокаиномидом и ибути-лидом. Особое внимание необходимо уделять лицам с короткими интервалами RR во время приступа ФП, у которых внутривенное введение амиодарона может вызвать развитие фибрилляции желудочков. При внутривенном введении амиодарона лицам с ФП на фоне синдрома WPW необходимо сохранять высокую степень готовности к оказанию реанимационных мероприятий.

## Литература

1. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7):e257-e354.
2. Roden D.M. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart* 2000;84(3):339-46.
3. Zimetbaum P. Amiodarone for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356(9):935-41.
4. Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--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 Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;108(15):1871-909.
5. Basson C.T. A molecular basis for Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344(24):1861-4.
6. Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S.-L. et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823-31.
7. Basavarajiah S., Shah A., Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes. *Heart* 2007;93(3):287-9.
8. Wren C. Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2002;88(4):426-31.
9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4(4 Приложение 1):1-30.
10. Boriani G., Biffi M., Frabetti L. et al. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996;131(6):1214-6.
11. Feld G.K., Nademanee K., Stevenson W. et al. Clinical and electrophysiologic effects of amiodarone in patients with atrial fibrillation complicating the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1988;115(1 Pt 1):102-7.
12. Kappenberger L.J., Fromer M.A., Steinbrunn W., Shenasa M. Efficacy of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome with rapid ventricular response via accessory pathway during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1984;54(3):330-5.
13. Perticone F., Cuda G., Spadea F. et al. Malignant ventricular arrhythmia in the Wolff-Parkinson-White syndrome during amiodarone treatment. *Clin Cardiol* 1987;10(8):477-80.
14. Schützenberger W., Leisch F., Gmeiner R. Enhanced accessory pathway conduction following intravenous amiodarone in atrial fibrillation. A case report. *Int J Cardiol* 1987;16(1):93-5.
15. Tijnelis M.A., Herbert M.E. Myth: Intravenous amiodarone is safe in patients with atrial fibrillation and Wolff-Parkinson-White syndrome in the emergency department. *CJEM* 2005;7(4):262-5.
16. Vitale P., De Stefano R., Auricchio A. Possible danger of rapid intravenous amiodarone in re-entry tachycardia in subjects with Wolff-Parkinson-White syndrome (in Italian). *G Ital Cardiol* 1986;16(11):969-74.

Поступила 07.01.2010

Принята в печать 18.03.2010

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

С.Н.Терещенко\*, И.В.Жиров

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

### Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи

С.Н.Терещенко\*, И.В.Жиров

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

Обсуждаются вопросы организации медицинской помощи на догоспитальном этапе у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и подъемом сегмента ST. Приведен алгоритм диагностики и оказания неотложной помощи пациенту с ОКС и подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе. Указаны необходимые методы обследования, лекарственные препараты и их дозы. Подчеркнута значимость реперфузионной терапии как ключевого аспекта лечения пациентов данной группы. Обсуждаются преимущества и недостатки каждого из методов реперфузионной терапии и алгоритм их выбора.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, догоспитальный этап, тромболитическая терапия.

**РФК 2010;6(3):363–369**

### Treatment of the acute coronary syndrome with ST segment elevation at the pre-hospital care

S.N. Tereshchenko\*, I.V. Zhiron

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

Details of pre-hospital medical care organization in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation are discussed. The algorithm of pre-hospital diagnostics and emergency cardiac care to these patients is presented. The necessary methods of examination, drugs and their dosages are specified. The importance of reperfusion as a key approach to ACS patients treatment is emphasized. Advantages and disadvantages of reperfusion therapeutic methods and algorithm of their choice are presented.

**Key words:** acute coronary syndrome, myocardial infarction, pre-hospital cardiac care, thrombolytic therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):363–369**

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

### Введение

Под термином острый коронарный синдром (ОКС) со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ понимают любую группу клинических признаков на фоне имеющихся подъемов сегмента ST амплитудой  $\geq 1$  мм на ЭКГ в течение не менее 20 минут, позволяющих заподозрить коронарную катастрофу [1–3].

Следует сразу отметить, что термин ОКС не является диагнозом. Установление ОКС дает возможность специалисту распознать наличие коронарной катастрофы, требует проведения четкого комплекса лечебно-диагностических методик и диктует необходимость госпитализации пациента в профильный стационар.

Наряду с повреждением атеросклеротической бляшки с последующим внутрикоронарным тромбозом причинами ОКС могут являться резко возросшая потребность миокарда в кислороде (интоксикация кокаином, патология щитовидной железы, анемия), коронарный вазоспазм и более редкие причины (например, диссекция коронарных артерий у беременных). Вместе с тем, более 95% ОКС со стойким подъемом сегмента ST связаны именно с процессами нарушения целостности оболочки бляшки.

### Вопросы организации медицинской помощи на догоспитальном этапе у пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST

Известно, что почти 50% неблагоприятных исходов при различных формах ОКС происходят в первые часы заболевания. Таким образом, грамотная схема обследования и лечения пациента в ранние сроки ОКС является краеугольным камнем успешности терапии. Лечение больного представляет собой единый процесс, начинающийся на догоспитальном этапе и продол-

Сведения об авторах:

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК, зав. кафедрой скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета, председатель секции неотложной кардиологии ВНОК

**Жиров Игорь Витальевич**, д.м.н., ст.н.с. того же отдела, ученый секретарь секции неотложной кардиологии ВНОК

жающийся в стационаре. Для этого бригады скорой медицинской помощи и стационары, куда поступают больные с ОКС, должны работать по единому алгоритму, основанному на единых принципах диагностики и лечения, и единому пониманию тактических вопросов. В связи с этим использовавшаяся ранее двухступенчатая система оказания медицинской помощи (линейная бригада — специализированная бригада) вела к неоправданной задержке оказания соответствующей медицинской помощи. Любая бригада, поставив данный диагноз, определив показания и противопоказания к соответствующему лечению, должна купировать болевой приступ, начать антитромботическое лечение, включая введение тромболитиков (если не планируется первичная ангиопластика), а при развитии осложнений — нарушений ритма сердца или острой сердечной недостаточности — необходимую терапию, включая мероприятия по сердечно-легочной реанимации.

На догоспитальном этапе специалисту необходимо решать сразу несколько практических задач — это оказание неотложной помощи, оценка риска развития осложнений и их предотвращения, госпитализация пациента в целевой стационар. Все это проводится в условиях дефицита времени и рабочих рук, в стрессовых условиях. Соответственно, требуется наличие четких лечебно-диагностических алгоритмов, а также соответствующее оснащение бригады (Таблица 1).

Необходимо помнить, что даже подозрение на наличие ОКС является абсолютным показанием для госпитализации пациента в стационар.

### Обследование пациента с ОКС и подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе

Не вызывает сомнений, что проведение полного обследования пациента с данным диагнозом на догоспитальном этапе затруднено по объективным причинам. Вместе с тем, предлагаемый алгоритм является практически выполнимым, он необходим для выработки правильной тактики лечения, а также для подготовки пациента к терапии на госпитальном этапе (Таблица 2).

### Лечение ОКС с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе

Считаем целесообразным отразить алгоритм лечения в последовательности, которая встречается на догоспитальном этапе наиболее часто.

#### Обезболивание

Проведение обезболивания является неотъемлемой частью комплексной терапии ОКС не только по этическим соображениям, но также вследствие избыточной симпатической активации при ноцицептивном раз-

**Таблица 1. Образец оснащения бригады скорой медицинской помощи для оказания помощи пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST [1]**

1. Портативный электрокардиограф с автономным питанием
2. Портативный аппарат для электроимпульсной терапии с автономным питанием и возможностью мониторинга сердечной деятельности
3. Набор для проведения сердечно-легочной реанимации (СЛР) включая аппарат для проведения ручной искусственной вентиляции легких
4. Оборудование для инфузионной терапии включая инфузоматы и перфузоры
5. Набор для установки внутривенного катетера
6. Кардиоскоп
7. Кардиостимулятор
8. Система для дистанционной передачи ЭКГ
9. Система мобильной связи
10. Отсос
11. Лекарства, необходимые для базовой терапии острого инфаркта миокарда

**Таблица 2. Предварительный алгоритм диагностических манипуляций на догоспитальном этапе у пациента с ОКС и подъемом сегмента ST**

1. Определение ЧДД, ЧСС, АД, насыщения крови O <sub>2</sub>
2. Регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях
3. Мониторирование ЭКГ на всем этапе лечения и транспортировки пациента
4. Обеспечение готовности к возможной дефибрилляции и СЛР
5. Обеспечение внутривенного доступа
6. Короткий прицельный анамнез, физикальное обследование
ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений

дражении. Это приводит к усилению вазоконстрикции, усилению потребности миокарда в кислороде, повышению нагрузки на сердце. При неэффективности применения аэрозольных форм нитратов рекомендуется безотлагательное внутривенное введение морфина гидрохлорида 2-4 мг + 2-8 мг каждые 5-15 мин или 4-8 мг + 2 мг каждые 5 мин или по 3-5 мг до купирования боли. При систолическом артериальном давлении (АД) выше 90 мм рт.ст. следует начать внутривенную инфузию нитроглицерина в дозе 20-200 мкг/минуту. В случае выраженной тревожности европейскими авторами считается показанным внутривенное введение небольших доз бензодиазепинов [2], однако в большинстве случаев применение опиоидных анальгетиков позволяет добиться удовлетворительных результатов.

**Респираторная поддержка**

Одновременно с обезболиванием всем пациентам с ОКС требуется проведение респираторной поддержки. Ингаляция увлажненного кислорода со скоростью 2-4 л/мин сопряжена с уменьшением потребности миокарда в кислороде и выраженности клинической симптоматики. В ряде случаев рекомендуется проведение неинвазивной масочной вентиляции, особенно в режиме положительного давления к концу выдоха (ПДКВ). Такой режим вентиляции особенно показан при наличии сердечной недостаточности, он сопряжен с гемодинамической разгрузкой малого круга кровообращения и коррекцией гипоксемии. Неинвазивная масочная вентиляция также снижает необходимость в интубации трахеи и проведении искусственной вентиляции легких, что важно, поскольку механическая вентиляция сама по себе способна неблагоприятно менять параметры гемодинамики у пациента с ОКС.

**Ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ЦОГ-2**

Абсолютно всем пациентам с ОКС как можно раньше следует принять нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) — 160-325 мг некишечнорастворимых форм под язык. Допустимой альтернативой является использование внутривенной формы АСК (250-500 мг) и АСК в виде ректальных суппозиторов. Противопоказаниями к применению нагрузочной дозы являются активные желудочно-кишечные кровотечения, известная гиперчувствительность к АСК, тромбоцитопения, тяжелая печеночная недостаточность. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 приводит к повышению риска смерти, рецидивов ОКС, разрывам миокарда и другим осложнениям. При возникновении ОКС все препараты из групп НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 следует отменить [2].

В дальнейшем неопределенно долгое время все пациенты должны получать низкие дозы АСК (75-160 мг) каждый день.

**Клопидогрел**

Добавление клопидогрела к АСК на догоспитальном этапе значительно улучшает клинические исходы, уменьшает заболеваемость и смертность пациентов с ОКС. Дозировка клопидогрела различается в зависимости от типа ОКС и вида проводимого лечения (Таблица 3).

В дальнейшем дозировка клопидогрела составляет 75 мг. Длительность двойной антитромбоцитарной терапии (АСК плюс клопидогрел) также различается в зависимости от типа ОКС и подхода к лечению (инвазивный/неинвазивный) и составляет 4-52 недели (как минимум 4 недели, в идеале — 1 год).

**Таблица 3. Нагрузочные дозы клопидогрела (по [1-3], с изменениями)**

Различные клинические сценарии	Нагрузочная доза
Проведение первичной ЧКВ однозначно возможно	Как минимум 300 мг, желательно 600 мг
Проведение тромболитической терапии	
– до 75 лет	300 мг
– 75 лет и старше (если не планируется первичная ТБА)	75 мг
Без реперфузионной терапии	
– до 75 лет	300 мг
– 75 лет и старше	75 мг

**Реперфузионная терапия ОКС с подъемом сегмента ST**

Значимость реперфузионной терапии в случае наличия у пациента с ОКС элевации сегмента ST сложно переоценить. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на ЭКГ [1] указано, что основой лечения острого ИМ является восстановление коронарного кровотока — коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и в конечном итоге к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Поэтому все больные ИМпST должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока [1].

Для оценки значимости раннего начала реперфузионной терапии введено понятие «золотого часа»: ее проведение в первые 2-4 часа способно полностью восстановить кровоток в зоне ишемии и привести к разрыву так называемого «прерванного» или «абортированного» инфаркта миокарда.

До настоящего времени существуют два способа проведения реперфузионной терапии — интервенционное вмешательство (ЧКВ) или тромболитическая терапия (ТЛТ).

Следует отметить, что эти два способа реперфузии могут эффективно сочетаться друг с другом, что привело к возникновению термина «фармакоинвазивная стратегия реперфузии» (Рисунок).

Таким образом, наиболее актуальным на догоспитальном этапе является выбор первоначального метода реперфузии. Ниже представлены критерии его выбора (по [1-3], с изменениями):

Инвазивная стратегия предпочтительна, если:

- имеются круглосуточная ангиографическая лаборатория и опытный исследователь, выполняющий не менее 75 первичных ЧКВ в год, а время от первого контакта с медицинским персоналом до раздувания баллона в КА не превышает 90 мин; у больного тяжелые осложнения ИМ: кардиогенный

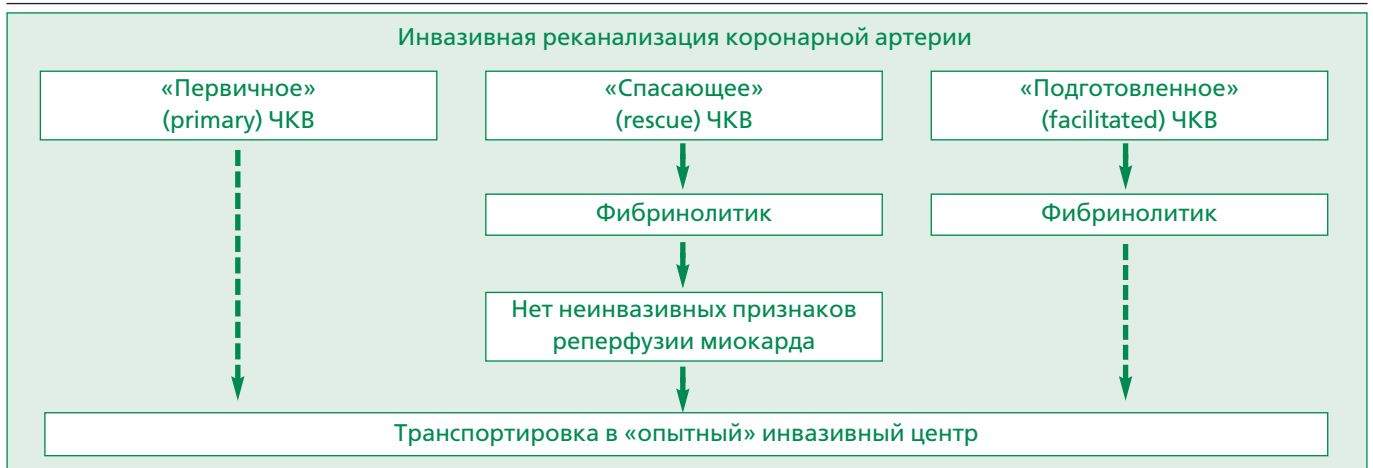


Рисунок. Варианты проведения реперфузионной терапии ([1], адаптировано Терещенко С.Н.)

шок, острая сердечная недостаточность, угрожающие жизни аритмии;

- имеются противопоказания к тромболитической терапии (ТЛТ): высокий риск кровотечений и геморрагического инсульта;
- поздняя госпитализация больного: длительность симптомов ИМпСТ >3 часов;
- имеются сомнения в диагнозе ИМ или предполагается отличный от тромботической окклюзии механизм прекращения кровотока по КА.

Соответственно, выбор в пользу ТЛТ происходит в случае, если:

- давность инфаркта миокарда не более 3 часов;
- проведение ЧКВ невозможно (нет доступной ангиографической лаборатории или лаборатория занята, есть проблемы с сосудистым доступом, нет возможности доставить больного в ангиографическую лабораторию или недостаточен навык ис-

следователя);

- ЧКВ не может быть проведена в течение 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом, а также когда ожидаемое время задержки между первым раздуванием баллона в КА и началом ТЛТ превышает 60 мин.

По данным многочисленных исследований, начало реперфузионной терапии в ранние сроки лечения позволяет значимо улучшить клинические исходы заболевания [2,4]. В связи с этим краеугольным камнем успешной терапии является возможность проведения догоспитальной ТЛТ.

Проведение на догоспитальном этапе ТЛТ влечет за собой значимое улучшение прогноза и клинических исходов для пациента. Показаниями к проведению ТЛТ являются:

- время от начала ангинозного приступа не превышает 12 часов;

Таблица 4. Противопоказания к проведению ТЛТ [1]

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ранее перенесенный геморрагический инсульт или НМК неизвестной этиологии</li> <li>• ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев</li> <li>• опухоль мозга, первичная и метастатическая</li> <li>• подозрение на расслоение аорты</li> <li>• наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации)</li> <li>• существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца</li> <li>• изменение структуры мозговых сосудов, например артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе</li> <li>• АГ – в момент госпитализации – АД сис. &gt;180 мм рт.ст., диаст. &gt;110 мм рт.ст)</li> <li>• ишемический инсульт давностью более 3-х месяцев</li> <li>• деменция или внутричерепная патология, не указанная в «Абсолютных противопоказаниях»</li> <li>• травматическая или длительная (более 10 мин) сердечно-легочная реанимация или оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3-х недель</li> <li>• недавнее (в течение предыдущих 2-4-х недель) внутреннее кровотечение</li> <li>• пункция сосуда, не поддающегося прижатию</li> <li>• для стрептокиназы – введение стрептокиназы более 5 суток назад или известная аллергия на нее</li> <li>• беременность</li> <li>• обострение язвенной болезни</li> <li>• прием антикоагулянтов непрямого действия (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения)</li> </ul>

Таблица 5. Схема применения различных тромболитических средств [1]

Алтеплаза	Внутривенно 1 мг/кг массы тела (но не более 100 мг): болюс 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг массы тела за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 минут (общая продолжительность инфузии 1,5 часа)
Проурокиназа	Внутривенно: болюс 2000000 МЕ и последующая инфузия 4000000 МЕ в течение 30-60 мин
Стрептокиназа	Внутривенно инфузионно 1500000 МЕ за 30-60 минут)
Тенектеплаза	Внутривенно болюсом: 30 мг при массе <60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг; 45 мг при 80-90 кг и 50 мг при массе тела >90 кг

Таблица 6. Характеристика «идеального» препарата для тромболитической терапии ([3] с дополнениями и исправлениями авторов)

• Быстрое начало действия
• Высокая эффективность в пределах 60-90 мин с улучшением кровотока (степень 3 по шкале TIMI)
• Низкая частота побочных эффектов (особенно кровотечения и инсульта)
• Низкая частота повторных окклюзий
• Простота введения (болюс в сравнении с длительной инфузией)
• Простой режим дозирования
• Хороший прогноз в долгосрочном периоде
• Экономия ресурсов (финансовых, трудовых, бюджетных)

- на ЭКГ отмечается подъем сегмента ST  $\geq 0,1$  mV как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей или появляется блокада ЛНПГ;
- введение тромболитиков оправданно в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T).

Противопоказания к ТЛТ представлены в таблице 4.

Достаточно актуальным является вопрос, посвященный возможной модификации алгоритма ТЛТ на догоспитальном этапе. Эта тема является предметом достаточно бурных обсуждений. Наиболее общепринятой является точка зрения, согласно которой ТЛТ на догоспитальном этапе следует ограничить первыми 6 часами от момента начала клинической симптоматики, а имеющиеся относительные противопоказания целесообразно считать абсолютными.

Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе облегчается созданием специальных опросников, заполнение которых дает возможность специалисту точнее решить вопрос о возможности/невозможности ТЛТ в каждом конкретном случае. Разработанные опросники основаны на указании показаний и противопоказаний к ТЛТ, при этом любое сомнение или отрицательный ответ говорят в пользу отказа от догоспитальной ТЛТ.

Вариант опросника, рекомендованный для догос-

Таблица 7. Сравнительные эффективность и безопасность тенектеплазы и алтеплазы (по результатам исследования ASSENT-2 [3] с дополнениями и исправлениями авторов)

	Алтеплаза, n = 8488	Тенектеплаза, n=8461	p
Смерть на 30 дней	6,18%	6,165	НД
Внутрибольничные ВЧК	0,94%	0,93%	НД
Внутрибольничные массивные кровотечения	5,94%	4,66%	0,0002
Переливания крови	5,49%	4,25%	0,0002

питального этапа оказания медицинской помощи и разработанный в ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, представлен в приложении 1.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано четыре препарата для проведения ТЛТ при ОКС с подъемом сегмента ST. В таблице 5 представлена информация о дозах и способах введения различных тромболитиков.

Требования к «идеальному» тромболитическому препарату приведены в таблице 6.

На наш взгляд, для ТЛТ на догоспитальном этапе наиболее значимыми являются эффективность, безопасность и простота применения препарата. В этой связи наиболее перспективным является использование на догоспитальном этапе тенектеплазы — генетически модифицированной формы тканевого активатора плазминогена человека.

Тенектеплаза по своей эффективности не уступает тканевому активатору плазминогена (алтеплазе), а по своей безопасности превосходит ее (Таблица 7).

При этом в группе наибольшего риска (женщины, пожилые, масса тела менее 60 кг) на фоне введения тенектеплазы наблюдали снижение риска инсульта на 57%.

Чрезвычайно простой подбор дозы, основанный на массе тела, простота ТЛТ тенектеплазой — внутривенное болюсное введение 6-10 мл препарата — являются дополнительным клиническим преимуществом в условиях дефицита времени, рабочих рук и повы-

Таблица 8. Показания и противопоказания к назначению внутривенных бета-блокаторов у пациентов с ОКС на догоспитальном этапе [1,2]

Показания	Противопоказания
– тахикардия	– сердечная недостаточность
– рецидивирующая ишемия	– нарушения AV-проводимости
– тахиаритмии	– выраженные бронхообструктивные заболевания легких
– артериальная гипертония	– повышенный риск развития кардиогенного шока

шенного стресса, характерных для оказания помощи на догоспитальном этапе.

Обязательным моментом перед проведением ТЛТ являются возможность мониторинга состояния пациента и способность своевременного выявления и коррекции возможных осложнений.

## Антитромботическая терапия

### Гепарины

Являются стандартным звеном антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС. Введение нефракционированного гепарина рекомендуется начинать с внутривенного болюсного введения (не более 5000 ЕД при ОКС без подъема сегмента ST и 4000 ЕД при ОКС с подъемом сегмента ST) с дальнейшим переходом на внутривенную инфузию со скоростью 1000 ЕД/час и контролем активированного частичного тромбопластинового времени через каждые 3-4 часа.

Использование низкомолекулярных гепаринов позволяет избежать лабораторного контроля, облегчает схему гепаринотерапии. Среди представителей группы наиболее изученным является эноксапарин. Показано, что сочетанное применение эноксапарина и тромболитической терапии сопряжено с дополнительными клиническими преимуществами для пациента. Кроме того, если предполагается проведение антикоагулянтной терапии более 48 часов, то использование нефракционированного гепарина сопряжено с высоким риском формирования тромбоцитопении.

Эноксапарин при неинвазивной стратегии лечения ОКС применяют по следующей схеме: внутривенный болюс 30 мг, далее подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут-

ки до 8-го дня болезни. Первые 2 дозы для подкожного введения не должны превышать 100 мг. У лиц старше 75 лет начальная внутривенная доза не вводится, а поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг один раз в сутки [1,2].

При инвазивном подходе к лечению ОКС для введения эноксапарина необходимо помнить следующее: если после подкожной инъекции 1 мг/кг прошло не более 8 ч, дополнительное введение не требуется. Если этот срок составляет 8-12 часов, то непосредственно перед процедурой следует ввести эноксапарин внутривенно в дозе 0,3 мг/кг.

### Фондапаринукс

В национальном шотландском руководстве по лечению ОКС [4] приводятся указания на необходимость немедленного введения фондапаринукса после установления электрокардиологических признаков ОКС: пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, которым не будет проводиться реперфузионная терапия, должны немедленно получить фондапаринукс.

Данные рекомендации, впрочем, не говорят напрямую о необходимости введения на догоспитальном этапе, а лишь перефразируют слова инструкции, в которой указано: рекомендуемая доза составляет 2,5 мг однократно в сутки. Первая доза вводится внутривенно, все последующие — подкожно. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента [4].

Таблица 9. Дозы бета-блокаторов при их использовании у пациентов с ОКС на догоспитальном этапе [1-4]

Препарат	Доза
Метопролола сукцинат	В/в по 5 мг 2-3 раза с интервалом как минимум 2 мин; первый прием внутрь через 15 минут после внутривенного введения
Пропранолол	В/в 0,1 мг/кг за 2-3 приема с интервалами как минимум 2-3 мин; первый прием внутрь через 4 часа после внутривенного введения
Эсмолол	В/в инфузия в начальной дозе 0,05-0,1 мг/кг/мин с последующим постепенным увеличением дозы на 0,05 мг/кг/мин каждые 10-15 мин до достижения эффекта или дозы 0,3 мг/кг/мин; для более быстрого появления эффекта возможно первоначальное введение 0,5 мг/кг в течение 2-5 мин. Эсмолол обычно отменяют после второй дозы перорального $\beta$ -адреноблокатора, если за время их совместного использования поддерживались надлежащие ЧСС и АД

# Приложение. Контрольный лист принятия решения врачебно-фельдшерской бригадой СМП о проведении больному с острым коронарным синдромом (ОКС) ТЛТ [5]

Проверьте и отметьте каждый из показателей, приведенных в таблице. Если отмечены все квадратики в столбце «Да» и ни одного в столбце «Нет» то проведение тромболитической терапии больному показано.

При наличии даже одного неотмеченного квадратика в столбце «Да» ТЛТ терапию проводить не следует и заполнение контрольного листа можно прекратить

	«Да»	«Нет»
Больной ориентирован, может общаться	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Характерный для ОКС болевой синдром и/или его эквиваленты, продолжающиеся не менее 15-20 мин., но и не более 12 часов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
После исчезновения характерного для ОКС болевого синдрома и/или его эквивалентов прошло не более 3 ч	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Выполнена качественная регистрация ЭКГ в 12 отведениях	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
У врача/фельдшера СМП есть опыт оценки изменений сегмента ST и блокады ножек пучка Гиса на ЭКГ (тест только при отсутствии дистанционной оценки ЭКГ специалистом)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Есть подъем сегмента ST на 1 мм и более в двух и более смежных отведениях ЭКГ или зарегистрирована блокада левой ножки пучка Гиса, которой раньше у больного не было	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
У врача/фельдшера СМП есть опыт проведения ТЛТ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Транспортировка больного в стационар займет более 30 мин	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Имеется возможность получать медицинские рекомендации врача-кардиореаниматолога стационара в режиме реального времени	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В период транспортировки больного имеется возможность постоянного мониторингового контроля ЭКГ (хотя бы в одном отведении), внутривенных инфузий (в кубитальной вене установлен катетер) и срочного применения дефибриллятора	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Возраст более 35 лет для мужчин и более 40 лет для женщин	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Систолическое давление крови не превышает 180 мм рт.ст.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Диастолическое давление крови не превышает 110 мм рт.ст.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Разница уровней систолического давления крови, измеренного на правой и левой руке, не превышает 15 мм рт.ст.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В анамнезе отсутствуют указания на перенесенный инсульт или наличие другой органической (структурной) патологии мозга	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отсутствуют клинические признаки кровотечения любой локализации (в том числе желудочно-кишечные и урогенитальные) или проявления геморрагического синдрома	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о проведении больному длительной (более 10 мин) сердечно-легочной реанимации или о наличии у него за последние 2 недели внутреннего кровотечения; больной и его близкие это подтверждают	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о перенесенной за последние 3 мес. хирургической операции (в т.ч. на глазах с использованием лазера) или серьезной травме с гематомами и/или кровотечением, больной подтверждает это	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о наличии беременности или терминальной стадии какого-либо заболевания и данные опроса и осмотра подтверждают это	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о наличии у больного желтухи, гепатита, почечной недостаточности и данные опроса и осмотра больного подтверждают это	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Вывод: ТЛТ больному _____ (ФИО)		
ПОКАЗАНА ПРОТИВОПОКАЗАНА (нужное обвести, ненужное зачеркнуть)		
Лист заполнил: Врач / фельдшер (нужное обвести) _____ (ФИО)		
Дата _____ Время _____ Подпись _____		
Контрольный лист передается с больным в стационар и подшивается в историю болезни		

## Время начала анти тромботической терапии у пациента с ОКС

Следует особо подчеркнуть, что чем раньше начато анти тромботическое лечение пациента с ОКС, тем больше вероятности успешного клинического исхода. Именно поэтому применение антиагрегантов (аспирин, клопидогрел) и антикоагулянтов необходимо начинать уже на догоспитальном этапе.

## Другие лекарственные препараты

### Бета-адреноблокаторы

С целью снижения потребности миокарда в кислороде при ОКС необходимо назначение бета-адреноблокаторов. На догоспитальном этапе целесообразно применение внутривенных форм бета-блокаторов как для быстроты наступления клинического эффекта, так и для возможности быстрого уменьшения эффекта при возможном возникновении побочных эффектов (Таблицы 8,9).

### Ингибиторы АПФ

В течение первых 24 часов от развития ОКС целесообразно применение препаратов из группы блокаторов активности системы ренин-ангиотензин – ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина. Однако начало такой терапии рекомендуется после госпитализации пациента в стационар.

## Закключение

Догоспитальный этап оказания медицинской помощи пациентам с ОКС и подъемом сегмента ST является фундаментом успешного лечения и благоприятного прогноза пациента. Обучение специалистов лечебно-диагностическим алгоритмам позволит уменьшить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в Российской Федерации.

## Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. В. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспо; 2009.
2. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45.
3. Dudek D., Rakowski T., Dziewierz A. et al. PCI after lytic therapy: when and how? Eur Heart J Suppl 2008; 10(suppl J): J15-J20.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Available on <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.
5. Чазов Е.И., Бойцов С.А., Ипатов П.В. Задача крупного масштаба. Совершенствование технологии лечения ОКС как важнейший механизм снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. Современные медицинские технологии 2008;(1):35-8.

Поступила 04.06.2010

Принята в печать 11.06.2010

## ЧТО ОБЕСПЕЧИВАЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА?

Э.В. Кулешова\*

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.  
197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола?**

Э.В. Кулешова\*

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Обсуждается связь различных солей метопролола (тарtrate, сукцината и фумарата) и его лекарственных форм (с немедленным, контролируемым и замедленным высвобождением препарата) с клинической эффективностью. Подчеркивается, что фармакодинамический эффект препарата зависит только от молекулы метопролола. Этот эффект не изменяется при модификациях лекарственной формы и концентрации метопролола в плазме крови, обусловленной скоростью высвобождения действующего соединения. Анализируются данные рандомизированных клинических исследований, составивших доказательную базу для применения различных лекарственных форм метопролола при лечении больных артериальной гипертензией, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Приводятся показания к применению метопролола тарtrate и сукцината. Обсуждаются результаты исследований клинической эффективности метопролола тарtrate пролонгированного действия.

**Ключевые слова:** метопролола тарtrate, метопролола сукцинат, лекарственные формы.

**РФК 2010;6(3):370–375**

**What does provide a clinical efficacy of metoprolol?**

E.V. Kuleshova\*

Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov. Akkuratova ul. 2, Saint-Petersburg, 197341 Russia

Relationship of metoprolol clinical efficacy with its different salts (tartrate, succinate, fumarate) as well as its presentations (tablets with immediate, controlled or sustained release) is analyzed. It is highlighted that pharmacodynamic properties depend on metoprolol molecule only. These properties do not change after modification of drug presentation or metoprolol plasma concentration which depends on velocity of drug release from the tablet. Data of randomized clinical trials are discussed in regard to development of evidence base for use of different metoprolol presentations in treatment of patients with arterial hypertension, unstable angina, myocardial infarction, heart failure. Indications for tartrate and succinate salts of metoprolol are presented. Results of clinical studies on efficacy of metoprolol tartrate in long-acting drug presentations are analyzed.

**Key words:** metoprolol tartrate, metoprolol succinate, drug presentations.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):370–375**

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

### Введение

Метопролол — один из наиболее распространенных в мире селективных блокаторов адренергических бета<sub>1</sub>-рецепторов. Блокада адренергической стимуляции приводит к урежению частоты сердечных сокращений и уменьшению потребности миокарда в кислороде, а также к снижению артериального давления, хотя окончательно механизм эффекта бета-адреноблокаторов (БАБ) в последнем случае не установлен. Благодаря этим свойствам метопролол широко применяется при лечении больных ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. В последние десятилетия БАБ, как один из элементов многокомпонентной терапии, вошли в стандарты лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–5].

### Особенности фармакокинетики и фармакодинамики метопролола

Метопролол принадлежит к группе жирораство-

римых БАБ и для модификации растворимости используется в виде солей: сукцината, фумарата или тарtrate, — из которых тарtrate обладает наиболее высокой растворимостью. Присоединение солей не только улучшает растворимость метопролола, но и изменяет скорость его поступления в кровь, что обеспечивает разную скорость всасывания, распределения и выведения (фармакокинетику) в зависимости от вида соли [6].

Сначала метопролола тарtrate был использован для создания лекарственной формы с немедленным высвобождением препарата (IR), метопролола сукцинат — для лекарственных форм с контролируемым высвобождением (CR/XL ZOK — Controlled Release/Extended Release, Zero-Order-Kinetics), метопролола фумарат — для лекарственной формы с замедленным высвобождением (SR — Sustained Release).

Таблетки метопролола сукцината CR/XL (Toprol-XL, AstraZeneca, Великобритания) заключают в себе многоэлементную систему, содержащую метопролол сукцинат в виде множественных гранул с контролируемым высвобождением. Каждая из гранул функционирует как отдельная диффузионная камера, что приводит к созданию постоянной концентрации в течение

Сведения об авторах:

**Кулешова Эльвира Владимировна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории ИБС Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

всего междозового интервала. Таблетки содержат 23.75, 47.5, 95 и 190 мг метопролола сукцината, что эквивалентно 25, 50, 100 и 200 мг метопролола тартрата, соответственно.

Лекарственная форма метопролола с замедленным высвобождением (SR — Sustained Release), содержащая метопролола фумарат (или тартрат) (Lopressor OROS Novartis Pharma AG Basel, Switzerland), представляет собой таблетку, окруженную покрытием, откуда активное вещество выделяется за счет осмотического градиента (технология осмотического насоса OROS — Oral Osmotic).

Ретардная форма метопролола тартрата с замедленным высвобождением (Эгилек Ретард) изготовлена с применением технологии CD/ERT (Controlled Delivery/Extended Release Tablets) и представляет монокристаллическую структуру — матрицу, состоящую из окиси полиэтилена, которая контролирует высвобождение препарата в водной среде. Контактируя с водой, действующее вещество растворяется и проникает через гелевый слой, образующийся в таблетке. Эти процессы обеспечивают контролируемое длительное высвобождение лекарственного вещества.

Новая лекарственная форма метопролола тартрата — таблетная форма (Эгилек Ретард, Egis) — обладает преимуществами в том отношении, что каждый элемент, содержащий метопролол, высвобождает лекарственный препарат с регулируемой скоростью. Этим он отличается от препарата в виде депо, состоящего из одного элемента, как это было в матриксной форме. Такая лекарственная форма метопролола тартрата характеризуется более постоянным регулируемым высвобождением активного компонента в течение примерно 20-24 ч, в результате чего достигается более равномерная концентрация в крови и эффективные профили воздействия на протяжении всего периода воздействия введенной дозы. Еще одним преимуществом многоэлементного препарата (таблетная форма) является то, что таблетка может быть разделена на меньшие порции, сохраняющие те же свойства поглощения. Это позволяет достичь большей гибкости при выборе дозы.

При пероральном приеме обычных лекарственных форм метопролола (IR — немедленного высвобождения) в дозе 100 мг препарат быстро абсорбируется, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) составляет 722 нмоль/л, а время ее достижения ( $T_{max}$ ) — около 1,3 ч. Время полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет от 3 до 7 часов, поэтому при применении метопролола короткого действия отмечаются значительные различия между величинами  $C_{max}$  и  $C_{min}$  («пик-спад»). Это определяет высокий коэффициент флюктуации (до 470%) и колебания его гемодинамических эффектов.

После приема метопролола сукцината  $C_{max}$  составляет 136-163 нмоль/л, максимальная концентрация ( $T_{max}$ ) достигается через 3,2-7,3 часов, минимальная

концентрация составляет 40-67 нмоль/л, а коэффициент флюктуации — 79-125%.

Максимальная концентрация метопролола тартрата с замедленным выделением  $C_{max}$  составляет 207 нмоль/л, время ее достижения — 2,8 часа, минимальная концентрация — 12 нмоль/л, коэффициент флюктуации — 231% [7].

Таким образом, использование технологии замедленного высвобождения позволяет приблизить фармакокинетические характеристики препаратов метопролола тартрата к препаратам метопролола сукцината. В то же время, при растворении соли активным ингредиентом остается сам метопролол, поэтому фармакодинамический эффект препарата зависит от концентрации метопролола [6].

Известно, что метопролола тартрат имеет биодоступность на 30% более высокую, чем метопролола сукцинат, однако в течение 24 часов при использовании препаратов в эквивалентных дозах выраженность бета-блокады сравнима [8].

При сравнении концентрации в плазме и бета-блокирующего эффекта после однократного приема метопролола сукцината с замедленным высвобождением в дозе 100 и 200 мг и метопролола тартрата немедленного высвобождения в дозе 50 мг 2 раза в сутки последний обеспечивал максимальный уровень активного вещества в плазме и гемодинамический и клинический эффект, подобный тому, который наблюдался при приеме 200 мг метопролола сукцината [9].

Равная и дозозависимая степень уменьшения частоты сердечных сокращений в ответ на физическую нагрузку, гипотензивный эффект и сравнимая величина отношения пик/провал достигаются при однократном приеме метопролола сукцината в дозе 50-200 мг и такой же дозы метопролола тартрата, разделенной на 3-4 приема. При этом соотношение между концентрацией метопролола в плазме крови и урежением ЧСС не зависит от лекарственной формы метопролола [10].

Перед всасыванием соль метопролола растворяется и активным ингредиентом становится свободный метопролол, поэтому эффективность препарата определяется исключительно концентрацией активного вещества в плазме, которая связана со скоростью высвобождения действующего соединения, и фармакодинамика зависит только от химического строения его молекулы, которая не изменяется при модификациях лекарственной формы [7].

Отсутствие зависимости клинической эффективности препарата от вида соли, с которой соединено действующее вещество, и возможность замены солей позволяет изменять некоторые физические свойства препаратов без влияния на их фармакодинамику. Так, в 2007 г. компания «Сервье» выпустила препарат Престариум А, содержащий новую соль аргинина пе-

риндоприл, вместо препарата Престариум, который содержал тербутаминамовую соль периндоприла. Замена солей была произведена для увеличения срока хранения препарата и повышения его стабильности. При этом фармакокинетические исследования показали полную биоэквивалентность новой соли периндоприла в сравнении с ранее используемой [11].

### Клиническое применение: доказательная база

Доказательная база, ставшая основой для применения БАБ как класса при лечении ИБС, АГ, ХСН и нарушений ритма сердца во многом была обеспечена рандомизированными клиническими исследованиями с применением метопролола тартрата.

Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ впервые была продемонстрирована в исследовании MAPHY. Было показано, что терапия метопрололом достоверно снижает общую и смертность от сердечно-сосудистых причин преимущественно за счет предупреждения смерти от ИБС и инсульта и частоту внезапной смерти, в том числе у курящих мужчин [12].

Клинический и протективный эффект метопролола тартрата широко исследовался у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС. В клинических исследованиях APSIS и IMAGE показана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [13, 14].

Благоприятное воздействие метопролола на краткосрочный прогноз у больных нестабильной стенокардией, ранее не получавших БАБ, было продемонстрировано в исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial), в котором сравнивались влияние терапии метопрололом и нифедипином на частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) и рецидивы болей в течение первых 2-х суток после госпитализации у больных с нестабильной стенокардией [15].

При назначении метопролола в первые часы острого ИМ — внутривенно с последующим пероральным приемом (Goteborg Metoprolol Trial) — было показано уменьшение зоны повреждения и снижение частоты желудочковых аритмий, а также снижение летальности после ИМ на 36% ( $p < 0,03$ ), при этом особенно выраженный эффект отмечался у лиц с признаками сердечной недостаточности [16, 17].

Несмотря на то, что в более поздних исследованиях с внутривенным введением метопролола в раннем периоде ИМ MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) и COMMIT /CCS-2 (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) общая летальность снижалась недостоверно, было доказано достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта и фибрилляции желудочков (COMMIT /CCS-2) [18, 19].

Эти исследования позволили уточнить показания к применению БАБ, и метопролола в частности, в остром периоде инфаркта миокарда.

В соответствии с рекомендациями по лечению острого ИМ Американской коллегии кардиологов /Американской ассоциации сердца, Европейского общества кардиологов, Российских национальных рекомендаций с целью вторичной профилактики БАБ назначаются внутрь с первых суток инфаркта у больных без признаков сердечной недостаточности, высокой вероятности кардиогенного шока и противопоказаний к их применению (Класс I B) [2, 5, 20].

Эффективность БАБ при вторичной профилактике была подтверждена при анализе результатов клинических исследований, включающих более 35 000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получавших препараты этой группы. Снижение риска развития тяжелых осложнений — смерти от сердечно-сосудистых причин, внезапной смерти и повторного ИМ — составило 20-25% [21-23].

Метопролол входит в немногочисленную группу БАБ (метопролол, пропранолол, тимолол, ацебутолол, карведилол), для которых доказана способность достоверно улучшать отдаленный прогноз больных, перенесших ИМ [24-26].

В исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Study) терапия метопрололом после ИМ проводилась в течение 3 лет, впоследствии часть больных наблюдали еще в течение 2-7 лет. В группе метопролола тартрата число случаев смерти от всех причин за 3 года было на 34%, от ИБС — на 23%, несмертельных повторных ИМ — на 44%, случаев внезапной смерти — на 59% меньше, чем в группе плацебо, значительно реже также отмечались желудочковые нарушения ритма [24].

При продолжении наблюдения подтвердилось защитное действие метопролола в отношении атеротромботических осложнений, особенно у лиц, страдавших сопутствующей артериальной гипертонией. Достоверно реже регистрировались случаи смерти, повторный инфаркт миокарда, потребность в коронарном шунтировании, цереброваскулярные эпизоды, ампутация конечностей [27].

Наряду с другими липофильными БАБ метопролол рассматривается как надежное средство для лечения желудочковых аритмий, связанных с ишемией миокарда и профилактики внезапной смерти [3, 28].

Почти половина смертей после ИМ — это внезапная смерть, которая в большинстве случаев обусловлена фибрилляцией желудочков. Анализ 31 рандомизированного исследования, проведенный в 2000 г., показал, что БАБ достоверно снижают частоту внезапной смерти по сравнению с плацебо [29]. Однако не все БАБ одинаково эффективны в предупреждении внезапной смерти.

Наиболее отчетливо протективные свойства вы-

являются у БАБ с высокой липофильностью, к которым и относится метопролол. Предполагается, что липофильные БАБ проникают в мозг и тем самым поддерживают высокий парасимпатический тонус во время стресса. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного бета<sub>1</sub>-блокадой, и сохранение вагального тонуса может объяснить защитное антифибрилляторное действие метопролола [30].

Таким образом, имеется достаточное количество данных, касающихся эффективности метопролола при лечении АГ, острого ИМ и вторичной профилактики после перенесенного инфаркта. Все они были получены при использовании метопролола тартрата немедленного высвобождения.

### Тартрат и сукцинат: что лучше?

Впервые различия между солями метопролола — тартратом и сукцинатом, а также лекарственными формами метопролола — стали активно обсуждаться после исследований, посвященных применению БАБ при лечении сердечной недостаточности.

Первым БАБ, позитивное действие которого было обнаружено при сердечной недостаточности, был метопролола тартрат. С использованием этого препарата были впервые установлены гемодинамические эффекты БАБ при лечении больных сердечной недостаточностью и влияние бета-блокады на ее клинические проявления [31–35].

Влияние метопролола на прогноз больных ХСН изучалось в исследовании MDC (The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy), в котором наблюдались больные дилатационной кардиомиопатией. В группе лиц, получавших метопролола тартрат в дозе 150 мг в сутки, число пациентов, ожидающих очереди на пересадку сердца или уже подвергшихся трансплантации, было меньше по сравнению с контрольной группой. При приеме метопролола уменьшались клинические проявления ХСН и улучшались функциональные возможности больных, хотя снижение риска смерти (или потребности в пересадке сердца) на 34% со статистической точки зрения носило лишь характер тенденции ( $p=0,058$ ) [36,37].

В 1999–2003 гг. были опубликованы результаты рандомизированных исследований MERIT-HF, RESOLVD и COMET, впоследствии существенно повлиявшие на выбор препарата и лекарственной формы метопролола при лечении ХСН [38–40].

В исследованиях MERIT-HF и RESOLVD более чем у 90% пациентов использовался метопролола сукцинат в виде ретардных форм: метопролол CR/XL в MERIT-HF и метопролол CR в RESOLVD, однако влияние на прогноз метопролола сукцината в разных лекарственных формах оказалось различным. Снижение риска смерти в MERIT-HF составляло 34% ( $p=0,0062$ ), тогда как в RESOLVD было недостоверным ( $p=0,06$ ).

Еще одним исследованием, привлечшим внимание к значению лекарственной формы и соли метопролола, стало исследование COMET, в котором влияние метопролола тартрата на течение и исход у больных ХСН с фракцией выброса 35% сравнивалось с эффектом карведилола [40]. Летальность оказалась ниже в группе карведилола (34% vs 40%,  $p=0,0017$ ). Однако клиническое значение этого исследования не бесспорно. Использованные дозы метопролола тартрата (в среднем 85 мг) и режим приема не обеспечивали одинаковое с карведилолом урежение частоты сердечных сокращений, то есть запланированную одинаковую степень бета-блокады. Кроме того, кратковременный эффект метопролола немедленного высвобождения при двукратном приеме не позволял обеспечить постоянную концентрацию БАБ в сыворотке крови. Таким образом, можно полагать, что исследование COMET продемонстрировало преимущество карведилола, по-видимому в оптимальной дозировке, над конкретной лекарственной формой метопролола тартрата в неоптимальной дозе [41].

Однако именно после анализа результатов исследований MERIT-HF и COMET экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по БАБ и всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован именно метопролола сукцинат замедленного высвобождения [42–44].

Вопрос о том, одинакова ли клиническая эффективность метопролола тартрата и сукцината, достаточно широко обсуждается в литературе, и ответ на него неоднозначен.

В ряде работ были получены данные о том, что обе лекарственные формы — метопролола тартрат и метопролола сукцинат — оказывают антиангинальный и антигипертензивный эффект, однако при применении сукцината он более выражен [45–46]. Вместе с тем имеются данные о том, что при лечении больных с мягкой и умеренной формами АГ клинический эффект ретардного метопролола в дозе 100 мг/сут однократно и обычного метопролола по 50 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель одинаков [47].

При сравнении влияния метопролола сукцината и тартрата на прогноз больных, перенесших ИМ, было показано, что клиническая эффективность метопролола не зависит от соли, входящей в его состав: тартрат и сукцинат достоверно и в равной степени снижают смертность и частоту повторных инфарктов [48,49].

В исследовании Go и соавт. [50], посвященном влиянию различных БАБ на частоту повторной госпитализации при применении их в повседневной клинической практике у 7 883 больных ХСН, риск госпитализации не различался у пациентов, получавших метопролола тартрат (отношение рисков 0,95, 95% доверительный интервал 0,85 – 1,05) и карведилол (отношение рисков

0,92, 95% доверительный интервал 0,74-1,14). Однако эти данные должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку исследование не было рандомизированным и включало больных, различающиеся по возрасту, тяжести ХСН, сопутствующей патологии, что может оказывать влияние на результаты.

Эффективность метопролола тартрата пролонгированного действия к настоящему времени изучалась в ряде клинических исследований, посвященных лечению АГ.

В многоцентровом исследовании, проведенном в Украине по применению ретардной формы метопролола тартрата (ProlongER) у больных мягкой или умеренной АГ, целевое АД при монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом было достигнуто у 93,6% больных [51]. Высокая эффективность препарата у больных с аналогичными формами АГ была подтверждена также в ряде работ при кратковременной (6-8 недель) и длительной (до 48 недель) терапии [52-54]. Применение этой формы метопролола тартрата обеспечивало стойкое снижение АД в течение суток, о чем свидетельствовали данные его суточного мониторингирования [53].

Таким образом, имеются убедительные данные о клинической эффективности ретардной формы метопролола тартрата, однако способность препарата оказывать благоприятное влияние на прогноз может быть доказана лишь в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с использованием жестких конечных точек. Вместе с тем, крупномасштабные рандомизированные исследования проводятся только с оригинальными препаратами, поэтому практически нет возможности получения доказательств для оценки клинической и протективной эффективности дженериков, к которым относится и Эгилок. Альтернативой может быть оценка биоэквивалентности препаратов и проведение не обязательно крупных, но детально спланированных рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного препарата [55,56]

В перекрестном рандомизированном исследовании, включавшем 30 больных АГ, сравнивалась клиническая эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия — тартрата (Эгилок Ретард) и сукцината (Беталок ЗОК) [57].

При монотерапии ретардной формой метопролола тартрата и метопролола сукцината в течение 6 недель целевого АД удалось достичь, соответственно, у 56 и 48 % больных. Различия в эффективности двух препаратов оказались недостоверными ( $p > 0.05$ ). Побочные эффекты, не носившие характера серьезных, наблюдались чаще при лечении метопролола сукцинатом ( $p = 0,003$ ). Таким образом, было показано, что ретардная форма метопролола тартрата не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата метопролола сукцината пролонгированного действия.

## Заключение

До настоящего времени нет убедительных данных, отвечающих на вопрос, какая из солей метопролола — тартрат или сукцинат — является более эффективной. С учетом имеющихся данных рандомизированных клинических исследований Управлением по Контролю за Качеством Пищевых продуктов и Лекарственных средств США (FDA) показания к применению метопролола тартрата и сукцината определены следующим образом: метопролола тартрат (форма с немедленным высвобождением) рекомендован для лечения АГ, стенокардии и ИМ как в остром периоде, так и для длительного применения, метопролола сукцинат — для лечения АГ, стенокардии и ХСН [8,58]. Вместе с тем указывается, что при отсутствии метопролола сукцината или других обстоятельствах, вызывающих необходимость альтернативной терапии у больных АГ и стенокардией, получающих метопролол сукцинат, у стабильных пациентов может быть осуществлен переход на метопролола тартрат в той же суточной дозе, разделенной на два приема [59].

Проведенные в последние годы клинические исследования по сравнению метопролола тартрата и метопролола сукцината подтверждают преимущества лекарственных форм с замедленным высвобождением над коротко действующими препаратами. Наличие лекарственных форм метопролола тартрата с замедленным высвобождением (матриксная и пеллетная формы Эгилока Ретард) создают предпосылки для его широкого применения в лечении больных ИБС и АГ, однако для сравнения эффективности ретардных форм метопролола тартрата и сукцината нужны прямые сопоставления результатов их применения.

## Литература

1. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009.
2. Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association, Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2008;51(2):210-47
3. Priori S.G., Altiot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22(16):1374-450.

4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Card 2007;50(7):e1-e157

5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909–45.
6. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А. Метопролола тартрат и сукцинат: от различия в составе соли к клинической эффективности. *Российский кардиологический журнал* 2007;(3):81–5.
7. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата. *Фарматека* 2006;(19):14–9.
8. Product information for Toprol XL. Par Pharmaceuticals. Spring Valley, NY 10977. Feb 2008.
9. Kulkarni M.L., Mannino M.M., Freudenberger R.S., et al. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):45–50.
10. Metoprolol Succinate Official FDA information. Available on <http://www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152718.htm>
11. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007;23(5):953–60.
12. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991;17(4):579–88.
13. Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):311–6.
14. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. Angina Prognosis study in Stockholm. *Cardiologia* 1995;40(12 Suppl 1):301.
15. Lubsen J., Tijssen J.G. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60(2):18A–25A.
16. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981;2(8251):823–7.
17. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80(9B):40J–44J.
18. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6(3):199–226.
19. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622–32.
20. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. В: Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009. С. 167–230.
21. Hjalmarson A., Herlitz J., Holmberg S. et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(6 Pt 2):126–32.
22. Yusuf S., Lessem J., Jha P., Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl* 1993;11(4):S61–73.
23. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730–7.
24. Olsson G., Rehnqvist N., Sjögren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(6):1428–37.
25. Manger Cats V., van Capelle F.L.J., Lie K.J., Durrer D. The Amsterdam metoprolol trial. Effect of treatment with metoprolol on first year mortality in a single-centre study with low placebo mortality rate after myocardial infarction (Abstract). *Drugs* 1985;29(Suppl 1):8.
26. Olsson G., Wikstrand J., Warnold I. et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13(1):28–32.
27. Olsson G. Thromboatherosclerotic complications in hypertensives: Results of the Stockholm Metoprolol (secondary prevention) Trial. *Am Heart J* 1988;116(1 Pt 2):334–8.
28. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8(9):746–837.
29. Nuttall S.L., Toescu V., Kendall M.J. beta blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction [Letter]. *BMJ* 2000;320(7234):581.
30. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80(9B):35J–39J.
31. Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E., Wallentin L. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37(10):1022–36.
32. Engelmeier R.S., O'Connell J.B., Walsh R. et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985;72(3):536–46.
33. Eichhorn E.J., Heesch C.M., Barnett J.H. et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1310–20.
34. Andersson B., Caidahl K., di Lenarda A. et al. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic beta-blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94(4):673–82.
35. Andersson B., Strömblad S.O., Lomsjö M., Waagstein F. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol. *Eur Heart J* 1999;20(8):575–83.
36. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342(8885):1441–6.
37. 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1998;351(9110):1180–1.
38. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001–7.
39. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000;101(4):378–84.
40. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7–13.
41. McBride B.F., White C.M. Critical differences among beta-adrenoreceptor antagonists in myocardial failure: debating the MERIT of COMET. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):6–24.
42. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25(15):1341–62.
43. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):e1–e90.
44. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009. С. 99–166.
45. Houtzagers J.J., Smilde J.G., Creytsen G., Westergren G. Efficacy and tolerability of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional metoprolol tablets in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33 Suppl:S39–44.
46. Egstrup K., Gundersen T., Härkönen R. et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: A comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 Suppl:S45–9.
47. Carruthers G., Shearer R., Taylor W., Moore M. A comparison of a controlled release (CR/ZOK) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily, in mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990;30(2 Suppl):S61–5.
48. Herlitz J., Dellborg M., Karlsson B.W. et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(2):127–35.
49. Andersen S.S., Hansen M.L., Gislason G.H. et al. Mortality and reinfarction among patients using different beta-blockers for secondary prevention after a myocardial infarction. *Cardiology* 2009;112(2):144–50.
50. Go A.S., Yang J., Gurwitz J.H. et al. Comparative effectiveness of beta-adrenergic antagonists (atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol) on the risk of rehospitalization in adults with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;100(4):690–6.
51. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола-ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования "ProlongER"). *Российский кардиологический журнал* 2006;(2):67–72.
52. Афанасьева Н.П., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю. и др. Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола. *Российский кардиологический журнал* 2005;(1):60–4.
53. Соколова Л.А., Тихонов П.П. Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушениями суточного ритма артериального давления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(4):22–7.
54. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюшин А.В. Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2006;2(2):25–31.
55. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005;1(1):13–8.
56. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3(4):77–82.
57. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталок ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005;1(3):35–40.
58. Product information for Lopressor. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936. Feb 2008.
59. American Hospital Formulary Service. Metoprolol. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. Feb 6, 2009.

Поступила 17.05.2010  
Принята в печать 24.05.2010

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО КОЭЗИМ Q, НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

С.Г. Дзугкоев<sup>1</sup>, В.А. Метельская<sup>2\*</sup>, И.В. Можяева<sup>1</sup>, Ф.С. Дзугкоева<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания.

362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

**Влияние комплексного гомеопатического препарата, содержащего коззим Q, на показатели окислительного стресса и гемодинамики при экспериментальном сахарном диабете**

С.Г. Дзугкоев<sup>1</sup>, В.А. Метельская<sup>2\*</sup>, И.В. Можяева<sup>1</sup>, Ф.С. Дзугкоева<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания.

362019, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

**Цель.** Изучить влияние комплексного гомеопатического препарата убихинон композитум на гемодинамику, активность Na,K-АТФазы, показатели окислительного стресса и содержание метаболитов оксида азота (NO) при экспериментальном сахарном диабете.

**Материал и методы.** Экспериментальный сахарный диабет моделировали введением крысам (n=75) 5% водного раствора аллоксана из расчета 15-18 мг/100 г массы; животные без диабета составили контрольную группу (n=20). В сыворотке крови, эритроцитах, гомогенатах коркового и мозгового вещества почечной ткани исследовали показатели макро- и микрогемодинамики, активность Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы, концентрацию малонового диальдегида (МДА) и содержание метаболитов (NO) на фоне введения животным препарата убихинон композитум в течение 1 мес в дозе 0,11 мг/100 г массы животного.

**Результаты.** Показано, что экспериментальный сахарный диабет сопряжен с развитием окислительного стресса, что выражалось в активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышении уровня МДА в крови, корковом и мозговом веществе почечной ткани. Наряду с этим отмечены снижение антиоксидантного потенциала клеток, нарушение функции эндотелия — снижение уровня метаболитов NO — и неблагоприятные изменения гемодинамических показателей. Лечение препаратом убихинон композитум восстанавливало концентрацию стабильных метаболитов NO, снижало интенсивность ПОЛ в крови и почечной ткани, уменьшало гемодинамические проявления микрососудистых осложнений сахарного диабета, повышало активность Na,K-АТФазы.

**Заключение.** Показано, что под действием препарата убихинон композитум снижаются проявления микрососудистых осложнений сахарного диабета.

**Ключевые слова:** экспериментальный сахарный диабет, гемодинамика, диабетическая ангиопатия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, оксид азота.

РФК 2010;6(3):376-380

**Effect of complex homeopathic drug containing coenzyme Q on parameters of oxidative stress and hemodynamics in experimental diabetes mellitus**

S.G. Dzugkoev<sup>1</sup>, V.A. Metelskaya<sup>2\*</sup>, I.V. Mozhaeva<sup>1</sup>, F.S. Dzugkoeva<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Research. Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Science and Government of Republic of North Ossetia-Alania.

Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, 362019 Russia

<sup>2</sup> State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

**Aim.** To study the influence of complex homeopathic drug ubichinon compositum on hemodynamics, Na,K-ATPase activity, parameters of oxidative stress and serum nitric oxide (NO) metabolites concentration in experimental diabetes mellitus.

**Materials and methods.** Diabetes mellitus was induced by the administration of 5% alloxan solution to 75 rats, 15-18 mg/100 g of body weight; 20 rats without diabetes comprised control group. The parameters of macro- and microhemodynamic, lipid peroxidation, Na,K-ATPase activity, and stable NO metabolites concentration have been compared in animals with experimental diabetes mellitus under 1 month administration of ubichinon compositum (0,11 mg/100g of body weight).

**Results.** Experimental diabetes mellitus was shown to be associated with the development of oxidative stress expressed as activation of lipid peroxidation — increase of malonic dialdehyde (MDA) concentration both in serum and cortex and medulla substances of renal tissues. At the same time, the antioxidant potential as well as the endothelial function (assessed as NO metabolites concentration) were decreased as compared with control animals. Administration of ubichinon compositum for 1 month resulted in restoration of stable NO metabolites concentration and Na,K-ATPase activity, as well as reduction of lipid peroxidation in blood and renal tissues.

**Conclusion.** The administration of ubichinon compositum resulted in reduction of hemodynamic manifestations of microvascular complications of diabetes mellitus.

**Key words:** experimental diabetes mellitus, hemodynamics, diabetic angiopathies, lipid peroxidation, antioxidant potential, nitric oxide.

**Rational Pharmacother. Card.** 2010;6(3):376-380

\*Авторы, ответственные за переписку (Corresponding authors): vmetelskaya@gnicpm.ru; institutbmi@mail.ru

Сведения об авторах:

**Дзугкоев Сергей Гаврилович** — к.м.н., м.н.с. Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания

**Можяева Ирина Викторовна** — м.н.с. того же института

**Метельская Виктория Алексеевна** — д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий

**Дзугкоева Фира Соломоновна** — д.м.н., профессор, зам. директора Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и правительства Республики Северная Осетия-Алания

Микрососудистые осложнения (нефропатия, ретинопатия, нейроангиопатия), характерные для сахарного диабета (СД), развиваются вследствие эндотелиальной дисфункции. По данным литературы [1,2] и по результатам исследований в нашей лаборатории [3], в крови и почках крыс и мышей с экспериментальным сахарным диабетом увеличивается концентрация активных форм кислорода (АФК). Последние инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), играющих роль в гломерулярном и тубулярном поражении, развитии функциональных и патоморфологических изменений сосудистой стенки [1,2]. В условиях окислительного стресса нарушается биодоступность одного из важнейших вазодилатирующих факторов — оксида азота (NO). Это может быть связано с недостаточной его продукцией в сосудистом эндотелии эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) или его ускоренным распадом [4,5]. Дефицит NO может быть обусловлен и его взаимодействием с супероксиданион-радикалом ( $O_2^-$ ), которое происходит в 3 раза быстрее, чем реакция дисмутации  $O_2^-$ -супероксиддисмутазы (СОД). Образующийся при этом пероксинитрит выступает в качестве интегрального звена, объединяющего две системы активных низкомолекулярных агентов — NO и  $O_2^-$ . Исследования на митохондриях, изолированных из коркового слоя почек у крыс со стрептозотоциновым диабетом, показали снижение активности III комплекса цепи переноса электронов, окислительного фосфорилирования и образование повышенного ко-

личества  $O_2^-$ , что играет патогенетическую роль при поражении почек [6]. В то же время, в литературе имеются данные о взаимосвязи между усиленной продукцией АФК и снижением биодоступности NO [4]. Более того, есть указания на то, что ограничение продукции АФК введением липосомальной СОД сопровождается повышением уровня оксида азота и снижением АД [7]. Принимая во внимание важную роль окислительного стресса и нарушения метаболизма NO в развитии сосудистых осложнений и диабетической нефропатии, можно полагать, что необходимой составляющей патогенетической терапии этой патологии является применение антиоксидантов [8,9].

Известно, что коэнзим Q как участник цепи переноса электронов стимулирует процессы биологического окисления и окислительного фосфорилирования в клетке в условиях ишемии, реперфузии, способствует выработке клеточной энергии, а также угнетает сукцинатзависимую генерацию  $O_2^-$ . В связи с этим можно считать, что препарат убихинон композитум может использоваться для снижения окислительного стресса [10]. Вместе с тем, исследования, посвященные изучению влияния препарата убихинон композитум на состояние вазоренальной системы при экспериментальном СД на фоне окислительного стресса, отсутствуют.

Цель настоящего исследования — изучение влияния комплексного гомеопатического препарата убихинон композитум на характер изменений макро- и микрогемодинамики, активность Na,K-АТФазы, показателей

**Таблица. Показатели перекисного окисления липидов, активность ферментов антиоксидантной защиты и Na,K-АТФазы коркового и мозгового вещества почек, гемодинамические показатели в контроле у животных с экспериментальным сахарным диабетом до и после введения препарата убихинон композитум**

Показатель	Контроль	Экспериментальный сахарный диабет (исходные данные)	Экспериментальный сахарный диабет (после применения препарата)
МДА (корковый слой почек), нмоль/мг белка	3,18±0,22	4,39±0,18 <sup>aaa</sup>	3,47±0,08 <sup>bbb</sup>
МДА (мозговой слой почек), нмоль/мг белка	4,28±0,13	6,62±0,17 <sup>aaa</sup>	4,99±0,28 <sup>bbb</sup>
Активность СОД, ед	2,55±0,46	1,45±0,04 <sup>aa</sup>	1,88±0,10 <sup>bbb</sup>
Активность каталазы, мкат/л	225,6±29,1	345,3±3,3 <sup>aaa</sup>	329,5±4,8 <sup>aaa,bbb</sup>
Na,KАТФаза (корковый слой), мкмоль/Рн/мг /час	4,39±0,18	3,18±0,22 <sup>aaa</sup>	3,82±0,13 <sup>bb</sup>
Na,KАТФаза (мозговой слой), мкмоль/Рн/мг /час	6,62±0,35	4,38±0,15 <sup>aaa</sup>	5,37±0,26 <sup>bbb</sup>
NOx, мкМ	58,5±6,9	42,85±4,86 <sup>a</sup>	54,16±3,11
Средняя скорость кровотока (М)	2,52±0,076	2,14±0,064 <sup>aaa</sup>	2,63±0,22 <sup>bbb</sup>
Систолическая скорость (S)	11,34±0,26	1048±0,17 <sup>aa</sup>	11,33±0,34 <sup>bb</sup>
Диастолическая скорость (D)	6,34±0,17	6,25±0,22	5,95±0,28 <sup>bb</sup>
Индекс Гослинга Pi	7,67±0,25	9,50±0,23 <sup>aaa</sup>	8,02±0,75 <sup>bb</sup>
Градиент давления GD	0,042±0,001	0,04±0,001	0,042±0,003
Реографический индекс RI	1,49±0,036	1,572±0,03 <sup>a</sup>	1,45±0,03 <sup>aaa,bbb</sup>

a - p<0,05; aa - p<0,01; aaa - p<0,001 (по сравнению с контролем)  
b - p<0,05; bb - p<0,01; bbb - p<0,001 (по сравнению с исходными значениями)

окислительного стресса и содержание метаболитов оксида азота при экспериментальном СД.

## Материал и методы

Исследование проведено на 75 самцах крыс линии Вистар одной возрастной группы (10-14 месяцев) массой 220-250 г. Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977 г), а также принципам Хельсинкской декларации (2000 г). Контрольную группу составили интактные животные ( $n=20$ ), по возрасту и массе сопоставимые с основной группой. Аллоксановый диабет моделировали введением 5% водного раствора аллоксана, синтезированного в лаборатории кафедры биохимии СОГМА, в дозе 15-18 мг/100 г массы животного на фоне 24-48-часового голодания. Развитие диабета контролировали по уровню глюкозы крови, который определяли глюкозооксидазным методом. Модель считалась состоявшейся при повышении уровня глюкозы крови и диуреза более чем в 2 раза. Животных брали в опыт по окончании остротоксического периода действия аллоксана, т.е. спустя 14 дней с момента развития экспериментального СД.

В качестве объектов исследования использовали кровь, эритроциты, гомогенаты коркового и мозгового вещества почечной ткани. Об интенсивности ПОЛ в мембранах эритроцитов и в гомогенатах коркового и мозгового вещества почечной ткани судили по изменению концентрации конечного продукта этого процесса — малонового диальдегида (МДА), которую определяли колориметрически с тиобарбитуровой кислотой [11]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы в сыворотке крови [12] и СОД (методом аутоокисления адреналина). Содержание в плазме крови стабильных суммарных конечных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ , или  $\text{NO}_x$ ) определяли с помощью реактива Грисса в реакции диазотирования, согласно модифицированному экспресс-методу [13]. Активность Na,K-АТФазы определяли по приросту концентрации неорганического фосфора в пробе при добавлении АТФ и инкубации с гомогенатом коркового и мозгового вещества почек [14]. Удельную активность фермента рассчитывали на мг белка в час (мкмоль/РН/мг белка/час). Белок в пробах определяли по методу Lowry [15].

Макро- и микрогемодинамику исследовали ультразвуковым доплерографом ММ-Д-Ф (Санкт-Петербург, Россия). У наркотизированных животных использовали 6 основных точек локализации: брюшную аорту (БА), нижнюю полую вену (НПВ), почечную артерию (ПАпр, ПАлев), микроциркуляторное звено.

Все исследования проводили до и на фоне введе-

ния экспериментальным животным комплексного гомеопатического препарата убихинон композитум (Биологише Хайльмिटтель Хеель ГмбХ, Германия). Состав раствора в одной ампуле (2,2 мл): Ubichinonum Д10; Acidum ascorbicum Д6; Thiaminum hydrochloricum Д6; Natrium riboflavinum phosphoricum Д6; Pyridoxinum hydrochloricum Д6; Nicotinamidum Д6; Vaccinium myrtillus Д4; Colchicum autumnale Д4; Podophyllum peltatum Д4; Conium maculatum Д4; Hydrastis canadensis Д4; Acidum sarcosolicum Д6; Hydrochinonum Д8; Acidum alpha-liponicum Д8; Sulfur Д8; Manganum phosphoricum Д8; Natrium diethyloxalaceticum Д8; Trichinoylum Д10; Anthrachinonum Д10; Naphthochinonum Д10; para-Benzochinonum Д10; Adenosinum triphosphoricum Д10; Coenzymum A Д10; Galium aparine Д6; Acidum acetylosalicylicum Д10; Histaminum Д10; Nadidum Д10; Magnesium gluconicum Д10 по 22 мкл; вода для инъекций, натрия хлорид для установления изотонии. Препарат вводили подкожно в дозе 0,11 мг/100 г массы животного 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2003. Результаты представлены в виде среднего значения (Mean) и ошибки среднего (SEM). Статистическую значимость различий между двумя группами животных проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. Уровнем статистической значимости считали  $p<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При экспериментальном СД у животных развивается гипергликемия, уровень которой превышает аналогичный показатель контрольной группы почти в три раза ( $14,32\pm0,03$  против  $4,66\pm0,03$  ммоль/л;  $p<0,001$ ). У животных с экспериментальным СД по сравнению с контрольной группой повышено и содержание гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ), который отражает уровень гликемии за последние 1-3 мес ( $8,6\pm0,71\%$  против  $5,3\pm0,81\%$ ;  $p<0,001$ ).

В табл. 1 представлены данные по содержанию МДА как показателя интенсивности ПОЛ, а также активности ферментов СОД и каталазы, обеспечивающих антиоксидантную защиту организма, и концентрации суммарных стабильных метаболитов оксида азота. Развитие СД сопровождается активацией процессов ПОЛ клеточных мембран, о чем свидетельствуют статистически значимое повышение концентрации МДА в мембранах эритроцитов, снижение активности СОД и возрастание активности каталазы. Иными словами, развивается окислительный стресс, на фоне которого нарушается NO-продуцирующая функция эндотелия. Действительно, у крыс с СД концентрация суммарных метаболитов NO оказалась более низкой, чем у контрольных животных (см. табл.).

Выявленные изменения сопровождались повыше-

нием сосудистого тонуса и нарушениями микроциркуляции, о чем свидетельствуют данные, представленные в этой же таблице (показатели гемодинамики). Анализ перфузии тканей показал, что при экспериментальном СД во всех точках локации выявлено снижение средней скорости кровотока (М) в среднем на 20%. Это произошло преимущественно за счет снижения систолической скорости кровотока (S) на 15% при повышении диастолической скорости кровотока (D) на 10%. Реографические показатели характеризуются более высокими значениями индекса Гослинга, отражающего повышение упруго-эластических свойств (плотности) сосудистой стенки и снижением градиента давления в сосудах микроциркуляторного русла. Индекс Пурселло (реографический индекс RI), который отражает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), у животных с экспериментальным СД был статистически значимо выше, чем в контроле.

Снижение средней и систолической скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла отражает уменьшение скорости тканевого обмена (перфузии). Это, по данным литературы, объясняется утолщением базальных мембран сосудов, пролиферацией и набуханием эндотелиальных клеток [16, 17] и развивается уже в первые месяцы течения СД. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса (коллагена IV типа и фибронектина) [18, 19], что и ведет к утолщению базальной мембраны. Согласно нашим данным, повышение упруго-эластических свойств сосудистой стенки (PI) и общего периферического сосудистого сопротивления ОПСС (RI) свидетельствует о преобладании вазоконстрикторных влияний в микроциркуляторном русле, обусловленных сниженным содержанием метаболитов оксида азота в крови у диабетических крыс.

Нарушение гемодинамики в почечных артериях у экспериментальных животных в хронической стадии аллоксанового диабета сопровождается увеличением экскреции ионов натрия и калия с мочой вследствие снижения уровня канальцевой реабсорбции натрия и фильтрационного заряда калия. Для выяснения механизма нарушенного транспорта натрия была проведена оценка активности ион-транспортирующего фермента Na,K-АТФазы. У всех подопытных животных выявлено статистически значимое снижение активности Na,K-АТФазы в клетках коркового и мозгового слоев почечной ткани по сравнению с контролем.

Наиболее выраженное угнетение активности фермента было обнаружено в мозговом слое почечной ткани (см. табл.). Это согласуется с тем, что толстый восходящий отдел петли Генле, в котором функционирует данный фермент, локализуется в мозговом веществе почек. В условиях окислительного стресса структурная модификация липидного компонента мембраны клеток почечных канальцев, в частности ПОЛ, может из-

менять конформацию встроенной транспортной Na,K-АТФазы [20]. Действительно, нами выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между сниженной активностью Na,K-АТФазы и повышенной концентрацией МДА в корковом ( $r=-0,8$ ) и мозговом ( $r=-0,75$ ) веществе почек.

Для коррекции избыточного процесса ПОЛ, нарушений системы антиоксидантной защиты и активности Na,K-АТФазы в клетках почечной ткани крысам с экспериментальным СД в течение месяца вводили убихинон композитум.

Введение препарата сопровождалось существенным снижением концентрации МДА в корковом и мозговом веществе почечной ткани. На фоне введения улучшилась и активность ферментов антиоксидантной защиты. Активность СОД практически восстановилась до уровня контроля, а активность каталазы статистически значимо снизилась, но не достигла уровня, характерного для контрольных животных. Это, скорее всего, свидетельствует об увеличении концентрации перекиси водорода, т.к. реакция дисмутации супероксид-анион радикала, катализируемая СОД, способствует образованию перекиси водорода. Иными словами, в этих условиях выявлено компенсаторное повышение активности каталазы, катализирующей превращение перекиси водорода в молекулы воды и кислорода.

Проведен корреляционный анализ для выяснения эффективности действия антиоксидантов на процессы ПОЛ и ферменты антиоксидантной защиты. Показано наличие прямой сильной корреляционной связи между концентрацией МДА и активностью каталазы ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ) и отрицательной связи средней силы между уровнем снижения концентрации МДА и повышением активности СОД ( $r=-0,46$ ;  $p=0,03$ ). Таким образом, можно полагать, что коэнзим композитум, с одной стороны, оказывает регулирующее влияние на дыхательную цепь, угнетая образование АФК, а с другой — повышает энергообразование и активность ферментов антиоксидантной защиты клеток.

Введение животным с экспериментальным СД препарата убихинон композитум сопровождалось повышением активности Na,K-АТФазы в корковом и мозговом веществе почек. Повышению активности фермента способствовала нормализация липидного микроокружения фермента в результате ингибирования ПОЛ в мембранах клеток почечных канальцев. Нарастанию активности Na,K-АТФазы способствовало увеличение эффективности использования кислорода за счет включения коэнзима Q в цепь переноса электронов, т.е. увеличение субстрата АТФ, необходимого для активности биологического насоса.

Таким образом, изучаемый препарат положительно влиял на функциональную активность сосудистого эпителия, о чем свидетельствует повышение концент-

рации метаболитов NO в сыворотке крови животных с экспериментальным СД, в течение месяца получавших этот препарат.

Коррекция дисфункции эндотелия на фоне введения препарата убихинон композитум сопровождалась статистически значимым снижением плотности сосудистой стенки в брюшной аорте, в правой и левой почечных артериях, а также в сосудах микроциркуляторного русла. Это свидетельствует об улучшении перфузии, обусловленном снижением плотности сосудистой стенки и повышением средней и систолической скоростей кровотока. В пользу этого также свидетельствует и обнаруженная отрицательная корреляционная связь средней силы между концентрацией метаболитов NO и скоростью кровотока ( $r=0,41$ ;  $p=0,03$ ).

## Заключение

Окислительный стресс при экспериментальном СД сопровождается дефицитом оксида азота, обусловленным, по-видимому, снижением биодоступности этой сигнальной молекулы за счет ее инактивации при

взаимодействии с супероксид анионом ( $O_2^-$ ) и образования пероксинитрата, обладающего более высокой реакционной способностью, чем NO и  $O_2^-$ . Химические реакции с его участием вызывают повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, мутации различных генов и запускают апоптоз. Убихинон композитум, обладающий антиоксидантной активностью, ингибирует процессы ПОЛ, способствует генерации оксида азота и, соответственно, усилению дилатации сосудов микроциркуляторного русла, о чем свидетельствуют полученные нами данные о снижении сосудистого сопротивления и плотности сосудистой стенки. Более того, на фоне применения препарата убихинон композитум вследствие нормализации липидного матрикса в клетках почечных канальцев происходит более полное восстановление кислорода в дыхательной цепи, увеличение синтеза АТФ — субстрата, необходимого для функционирования натрий-транспортирующего фермента. Таким образом, под действием препарата убихинон композитум снижаются проявления микрососудистых осложнений СД, включая вазоренальную патологию.

## Литература

1. Davila-Esqueda M.E., Vertiz-Hernandez A.A., Martinez-Morales F. Comparative analysis of the renoprotective effects of pentoxifylline and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Ren Fail* 2005;27(1):115-22.
2. de Haan J.B., Stefanovic N., Nikolic-Paterson D. et al. Kidney expression of glutathione peroxidase-1 is not protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(3):F544-51.
3. Дзугоева Ф.С., Кастуева Н.Э., Каряева Э.А., Дзугоев С.Г. Патогенетические аспекты диабетических ангиопатий и их антиоксидантная коррекция (тезисы). *Успехи современного естествознания* 2006;(6):71-2.
4. Kojda G., Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43(3):562-71.
5. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. *Вестн Росс Акад Мед Наук*. 2000;(4):3-5.
6. Rosca M.G., Mustata T.G., Kinter M.T. et al. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(2):F420-30.
7. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*. 1997;95(3):588-93.
8. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии* 2008;54(5):43-50.
9. Yin X., Zhang Y., Yu J. et al. The antioxidative effects of astragalus saponin I protect against development of early diabetic nephropathy. *J Pharmacol Sci* 2006;101(2):166-73.
10. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. *РМЖ* 2003;11(21):1185-8.
11. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids* 1980;15(3):137-40.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб дело* 1988;(1):16-9.
13. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. *Клин лаб диагн* 2005;(6):15-8.
14. Scou J.C. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta* 1957;23(2):394-401.
15. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-75.
16. Петрайкина Е.Е., Мартынова М.И. Исследование состояния кожи при сахарном диабете 1 типа у детей неинвазивными методами (обзор литературы). *Медицинский научный и учебно-методический журнал* 2002;(11):64-119.
17. Winocour P.D. Platelets abnormality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41 Suppl 2:26-31.
18. Cohen M.P., Lautenslager G.T., Hud E. et al. Inhibiting albumin glycation attenuates dysregulation of VEGFR-1 and collagen IV subchain production and the development of renal insufficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(2):F789-95.
19. Flyvbjerg A. Inhibition and reversibility of renal changes: lessons from diabetic kidney disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(451):83-92.
20. Флеров М.А., Смирнова Н.Н., Светлова З.В. Перекисное окисление белков, плазмы крови больных сахарным диабетом типа 1. *Проблемы эндокринологии* 2003;49(4):3-8.

Поступила 10.01.2010  
Принята в печать 01.02.2010

## СКРИНИНГ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ

J.S. Berger<sup>1\*</sup>, C.O. Jordan<sup>2</sup>, D. Lloyd-Jones<sup>3</sup>, R.S. Blumenthal<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, New York University School of Medicine, L.H. Charney Division of Cardiovascular Medicine. New York, New York. & Department of Medicine, University of Pennsylvania, Division of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pennsylvania

<sup>2</sup> Department of Medicine, University of Minnesota, Division of Cardiovascular Medicine. Minneapolis, Minnesota

<sup>3</sup> Departments of Preventive Medicine and Medicine, Northwestern University, Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois

<sup>4</sup> Department of Medicine, J. Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease. Baltimore, Maryland

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК.

Статья J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R.S. Blumenthal Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2010;55:1169–77 © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

### Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов

J.S. Berger<sup>1\*</sup>, C.O. Jordan<sup>2</sup>, D. Lloyd-Jones<sup>3</sup>, R.S. Blumenthal<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, New York University School of Medicine, L.H. Charney Division of Cardiovascular Medicine. New York, New York. & Department of Medicine, University of Pennsylvania, Division of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pennsylvania

<sup>2</sup> Department of Medicine, University of Minnesota, Division of Cardiovascular Medicine. Minneapolis, Minnesota

<sup>3</sup> Departments of Preventive Medicine and Medicine, Northwestern University, Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois

<sup>4</sup> Department of Medicine, J. Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease. Baltimore, Maryland

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина смертности в западных странах и одна из ведущих причин смертности в мире. Риск ССЗ, связанных с атеросклерозом в течение всей последующей жизни у лиц в возрасте 50 лет, в среднем составляет 52% для мужчин и 39% для женщин с большими различиями в зависимости от тяжести факторов риска. Оценка сердечно-сосудистого риска может быть полезна для целенаправленного выбора профилактического лечения пациентов, у которых нет симптомов, но достаточно высок риск ССЗ. Стратификация пациентов в соответствии с риском ССЗ остается сложной, особенно в случаях с низким или промежуточным краткосрочным риском. Для облегчения оценки индивидуального риска было предложено несколько алгоритмов. Представлено описание 6 алгоритмов оценки риска: Фремингемской шкалы оценки риска развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний (Framingham Risk Score for coronary heart disease events and for cardiovascular events); III отчета группы экспертов по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (Adult Treatment Panel III — ATP III); шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation); шкалы риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score); шкалы ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment); алгоритма QRISK (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm). Описание шкалы включает характеристику популяций, в которых она была разработана и проверена, факторы риска, используемые при оценке, прогнозируемые исходы, результаты ROC (receiver-operating characteristic) анализа и ограничения применения. К нерешенным проблемам при оценке сердечно-сосудистого риска относятся: преимущество оценки 10-летнего риска по сравнению с риском в течение всей последующей жизни; целесообразность прогнозирования конечных точек, связанных с ССЗ или только с коронарной болезнью сердца; эффективность применения шкал риска, из которых исключены лабораторные показатели; возраст, в котором надо начинать оценивать риск; влияние расовых и половых различий на оценку риска и вопрос о том, должна ли оценка риска определять терапию. Авторы считают, что наилучший подход к выявлению и профилактике высокого риска ССЗ заключается в рутинной практике тестирования сердечно-сосудистых факторов риска и оценки с применением шкал риска. Авторы рекомендуем работникам здравоохранения обсуждать суммарный кардиоваскулярный риск и оценку кардиоваскулярного риска в течение последующей жизни с каждым пациентом для лучшего понимания пациентом будущего риска. Адекватное вмешательство, основанное на оценке риска, имеет потенциал для значительного снижения уровня риска в популяции.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистое заболевание, шкала риска, профилактика, инфаркт миокарда.

**РФК 2010;6(3):381–390**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jeffrey.berger@nyumc.org

### Краткое описание случая

56-летняя женщина без каких-либо симптомов сердечно-сосудистой патологии обратилась в приемную врача за медицинской помощью. Она не курит в настоящее время, но сообщила, что прекратила курить только 4 года назад, когда у её сестры в возрасте 54 лет развился ишемический инсульт. Случаев инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе у пациентки не было. Её артериальное давление в покое 138/76 мм рт.ст.,

уровень глюкозы натощак 109 мг/дл (6 ммоль/л), общий уровень холестерина 210 мг/дл (5,4 ммоль/л), уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 42 мг / дл (1,1 ммоль/л) и уровень триглицеридов 201 мг/дл (2,3 ммоль/л). Больная никогда не принимала лекарственных препаратов, ведет малоподвижный образ жизни, индекс массы тела (вес в килограммах, разделенный на рост в метрах в квадрате) у неё составляет 31. Она хотела бы узнать, какой у неё риск ССЗ в будущем.

## Клиническая проблема

ССЗ — основная причина смертности в западных странах и одна из ведущих причин смертности во всем мире. По оценкам, один из трех взрослых американцев имеет одно или более из сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом (ишемическую болезнь сердца — ИБС, цереброваскулярную болезнь или поражение периферических артерий) [1]. Риск атеросклеротических ССЗ в течение последующей жизни для лиц в возрасте 50 лет в среднем составляет 52% для мужчин и 39% для женщин с широкими различиями в зависимости от тяжести факторов риска [2]. Оценка индивидуального сердечно-сосудистого риска может быть полезна для целенаправленного выбора профилактического лечения пациентов, у которых нет симптомов, но достаточно высок риск ССЗ [3]. Для того чтобы облегчить индивидуальную оценку риска у пациентов, было предложено несколько алгоритмов. Большинство шкал оценки риска включали возраст, пол, уровень артериального давления, курение, сахарный диабет и показатели уровня липидов. В некоторые недавно предложенные шкалы оценки включены дополнительные факторы риска, в том числе применение антигипертензивной терапии, С-реактивный белок (СРБ), преждевременная ИБС в семейном анамнезе, низкое социально-экономическое положение, а также гликированный гемоглобин (гемоглобин А1с).

Хотя ожирение является фактором сердечно-сосудистого риска, оно часто не учитывается, поскольку его влияние в значительной степени опосредовано другими факторами риска в краткосрочной перспективе (в течение 5–10 лет по большинству алгоритмов оценки риска). Хроническое заболевание почек — другой очевидный фактор риска ССЗ — до сих пор не включено в методы оценки риска. Большинство населения имеет один или более факторов риска ССЗ [4]. Важность факторов сердечно-сосудистого риска была продемонстрирована в исследовании INTERHEART (исследование «случай-контроль», которое проводилось в 52 странах), показавшем, что оптимизация 9-ти легко измеряемых и потенциально модифицируемых факторов риска может привести к 90% снижению первоначального риска ИМ [5].

Стратегии профилактики ССЗ могут различаться по эффективности в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска. Для правильной оценки соотношения риска и пользы какой-либо стратегии профилактики важно оценить абсолютное снижение риска. Если снижение относительного риска одинаково во всех группах риска, абсолютное снижение риска будет значительнее в когорте больных с высокой степенью риска, чем в когорте с низким уровнем риска. По этой причине очень важно точно оценивать сердечно-сосудистый риск. В зависимости от используемой

шкалы оценки риска один и тот же пациент может быть отнесен к различным уровням риска. Однако не следует смешивать точные количественные значения, получаемые при оценке по шкале риска и в значительной степени произвольно выбранные определения, которые присваиваются им профилактическими алгоритмами. Например, хотя 9,8% может представлять более низкий риск, а 10,2% — промежуточный риск, эти оценки различаются незначительно; однако при сравнении разных шкал оценки риска в большинстве случаев на основании таких величин больные могут быть отнесены в разные группы риска.

В этом контексте в качестве возможных средств количественной оценки риска у лиц без симптомов ССЗ были предложены различные шкалы оценки риска (табл. 1). Важно отметить, что осуществление только стратегии "высокого риска" вряд ли способно уменьшить общую распространенность ССЗ, так как население "с меньшим риском", которое в силу огромной численности является самой большой группой пораженных заболеваниями сердца, будет источником большинства сердечно-сосудистых событий. Таким образом, для социальных целей важно реализовать как профилактику высокого риска, так и подходы, рассчитанные на все население.

## Стратегии и доказательства

**Фремингемская шкала оценки риска (ФШР) (Framingham risk score — FRS).** Исследование Framingham Heart Study — важное достижение [6], широко известное благодаря разработанной шкале оценки риска для прогнозирования возникновения событий, относящихся к ИБС, в течение 10 лет у людей без симптомов этого заболевания [7]. Факторы риска, используемые в Фремингемской шкале, включают возраст, пол, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (Хс ЛПВП), артериальное давление и курение. Важно отметить, что Фремингемская шкала оценки значима и может быть легко использована в клинической практике. ФШР для оценки «твердых» конечных точек, связанных с ИБС, включена в ряд рекомендаций по профилактике ССЗ [3,8,9] и используется для выбора тактики воздействия на факторы риска (табл. 1).

Адаптированная ФШР была включена группой экспертов в Национальную образовательную программу по выявлению, оценке и лечению повышенного холестерина крови у взрослых в США (III отчет группы экспертов по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых — Adult Treatment Panel III - АТР III) для использования в рекомендациях по скринингу и лечению дислипидемий [3]. Хотя адекватная оценка риска по ФШР была подтверждена во многих группах населения, в том числе у американцев европейского про-

Таблица 1. Характеристика различных шкал оценки сердечно-сосудистого риска

Исследование [номер в списке литературы]	Включенные показатели риска	Оцениваемые исходы	Популяция, в которой проводилось исследование	Популяция, в которой проверена валидность шкалы	Показатель ROC-анализа	Ограничения применения
Фремингемская шкала [6,7]	Возраст, пол, АД, курение, применение антигипертензивных препаратов, ОХ, ЛПВП	ИБС (стенокардия, ИМ, внезапная смерть)	США, белые мужчины и женщины в возрасте от 30 до 62 лет	Мужчины, женщины, афроамериканцы, Европа, Средиземноморье и Азия	0,7744 (Ж) 0,7598 (М)	Возраст <30 лет и >65 лет; американцы японского происхожде- ния, мужчины испанцы, женщины американки аборигенного происхож- дения, ГЛЖ, СД и тяжелая артериальная гипертензия
Суммарный сердечно- сосудистый риск (Global cardiovascular Risk) [2]	Возраст, пол, САД, курение, ОХ, ЛПВП, СД, применение антигипертензивных препаратов	ИБС, инсульт, ХСН или заболевание периферических артерий	США, белые мужчины и женщины в возрасте от 30 до 74 лет	Потомки участников Фремингемского исследования	0,793 (Ж) 0,763 (М)	Преимущественно для представителей европеоидной расы
SCORE [20]	Возраст, пол, курение, ОХ или отношение ОХ/ЛПВП, в соответствии с высоким или низким риском в регионе	Сердечно-сосудистые события с летальным исходом	Европа, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 64 лет	Европа	0,71-0,84	Не включает события без летального исхода, проведена оценка «одиночных» факторов риска, предпочтительнее, чем «обычная»
ASSIGN [23]	Возраст, пол, САД, ОХ, ЛПВП, + семейный анамнез, социальное положение	Смерть от ССЗ, госпитализация в связи с ИБС, АКШ или ЧКА	Шотландия, мужчины и женщины в возрасте от 30 до 74 лет	Шотландия	0,7841 (Ж) 0,7644 (М)	Немного лучше ФШР, тем не менее, завышает риск
Reynolds [21]	Возраст, САД, курение, ОХ, ЛПВП, СРБ, + семейный анамнез, гемоглобин A <sub>1c</sub> при СД	ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных артерий или смерть от ССЗ	США, женщины в возрасте >45 лет	США, женщины	0,808 (Ж)	Преимущественно белой расы, только женщины, не поддается оценке со- циальный статус; АД, вес и семейный анамнез оце- нивались только со слов участниц исследования
QRISK [24, 25]	Возраст, пол, САД, курение, отношение ОХ/ЛПВП, + семейный анамнез, применение антигипертензивных препаратов, ИМТ, социальное положение	ИМ, ИБС, инсульт, транзитное нарушение мозгового кровообращения	Великобритания, мужчины и женщины в возрасте от 36 до 74 лет	Великобритания	0,7879 (Ж) 0,7674 (М)	«Домашнее преимущество», данные подтверждены для той же популяции, в которой они были получены
Reynolds, мужчины [22]	Возраст, пол, САД, курение, ОХ, ЛПВП, СРБ, + семейный анамнез, гемоглобин A <sub>1c</sub> при СД	ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных артерий или смерть от ССЗ	США, мужчины в возрасте от 50 до 80 лет	США мужчины	0,7-0,741 (М)	Преимущественно белой расы, среднего возраста, социально-экономиче- ский статус и доступность медицинской помощи не поддаются оценке, се- мейный анамнез оцени- вался со слов участников исследования

АКШ — аортокоронарное шунтирование; АД — артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; Ж — женщины; ИБС — ишемическая (коронарная) болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; М — мужчины; САД — систолическое артериальное давление; ОХ — общий холестерин; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СРБ — СРБ, исследованный высоко чувствительным методом; ФШР — Фремингемская шкала; ЧКА — чрескожная коронарная ангиография; ASSIGN — исследование Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment; ROC — операционная характеристика приемника (receiver-operating characteristic); QRISK — исследование QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm; SCORE — исследование Systematic Coronary Risk Evaluation

исхождения и афроамериканцев [10], точность её несколько ограничена среди некоторых европейских и азиатских популяций, и, кроме того, во ФШР не включены некоторые маркеры риска. Систематический обзор 27 исследований, где применялась Фремингемская система оценки в баллах, показал, что соотношение предсказанных и наблюдавшихся событий колебалось от недооценки порядка 0,43 в популяции высокого риска до превышения порядка 2,87 в популяции низкого риска [11]. ФШР была широко оценена при различных условиях, и многие из выявленных при этом проблем могут быть также значимыми для других систем оценки риска.

В дополнение к шкале оценки риска коронарных событий была разработана ФШР для совокупности всех ССЗ, связанных с атеросклерозом (ИБС, включая стенокардию, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий и сердечной недостаточности) [2], а также отдельные шкалы оценки риска каждого из этих заболеваний, в том числе риска заболеваний периферических артерий [12], инсульта [13] и сердечной недостаточности [14]. Помимо оценки 10-летнего риска были также разработаны шкалы оценки риска в течение всей последующей жизни [15,16] и риска в течение последующих 30 лет жизни [17]. Эти последние шкалы оценки риска нуждаются в дальнейшей проверке.

**III отчет группы экспертов по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых — Adult Treatment Panel III — ATP III.** В этом документе представлены обновленные рекомендации по оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых [3]. В ATP III выделены три категории риска ИБС, в зависимости от которых определены цели и формы терапии, снижающей уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс ЛПНП). Категория наиболее высокого риска ( $>20\%$  в течение 10 лет) включает больных с ИБС и заболеваниями, эквивалентными ИБС (атеросклеротическими поражениями других артерий и сахарным диабетом). В этой категории рекомендуется поддерживать целевой уровень Хс ЛПНП  $<100$  мг/дл.

Во второй категории риска, которая включает больных с множественными ( $\geq 2$ ) факторами риска, рекомендуется целевой уровень Хс ЛПНП  $<130$  мг/дл. Основные факторы риска включают курение, артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов, низкий уровень Хс ЛПВП, семейный анамнез преждевременной ИБС, возраст  $\geq 45$  лет у мужчин или  $\geq 55$  лет у женщин. Алгоритм ATP III стратифицирует больных в группы с риском развития ИБС в течение 10 лет  $>20\%$ , от  $10\%$  до  $20\%$ , и  $<10\%$ . Третья категория включает людей без факторов риска или с 1 фактором риска, а рекомендуемый целевой уровень Хс ЛПНП в этой категории составляет  $<160$  мг/дл.

В 2004 году была предложена модификация категорий риска [18] с подразделением категории с множественными факторами риска на группу умеренно высокого риска ( $\geq 2$  факторов риска с 10-летним риском развития ИБС от  $10\%$  до  $20\%$ ) и группу умеренного риска ( $\geq 2$  рисков факторы с 10-летним риском ИБС  $<10\%$ ). В группе умеренно высокого риска дополнительной целью лечения может быть снижение уровня Хс ЛПНП  $<100$  мг/дл, в значительной степени обоснованное результатами исследования снижения уровня липидов у взрослых, получающих лечение в связи с артериальной гипертензией ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [19].

**Шкала SCORE.** Проект SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) был предназначен для повышения точности оценки риска у пациентов в Европе. Система оценки SCORE была разработана на основании данных более 200 000 пациентов, полученных при объединении результатов 12 европейских когортных исследований [20]. Шкала SCORE оценивает 10-летний риск первого фатального события, связанного с атеросклерозом, в том числе инфаркта миокарда, инсульта или аневризмы аорты. Оценка по этой шкале имеет большое значение, поскольку оценивается риск любого летального события, связанного с атеросклерозом, хотя при этом не оценивается риск несмертельных событий.

**Факторы риска, используемые в системе SCORE,** включают возраст, пол, общий холестерин, отношение уровня общего холестерина к уровню Хс ЛПНП, систолическое артериальное давление и курение. Уникальным аспектом системы SCORE являются отдельные шкалы оценки риска для регионов Европы с высоким и низким риском. Тем не менее, прогностическая значимость системы SCORE была высокой в каждой из когорт исследования в Европе. В настоящее время имеются несколько специальных версий шкалы SCORE для отдельных стран.

Шкала риска Рейнольдса — Reynolds Risk Score. Шкала риска Рейнольдса изначально была предназначена для разработки и проверки алгоритма оценки суммарного сердечно-сосудистого риска у здоровых женщин [21]. В ходе клинического исследования в США примерно у 25 000 исходно здоровых женщин, специалистов здравоохранения, было оценено влияние тридцати пяти факторов. Шкала риска Рейнольдса оценивает 10-летний суммарный риск сердечно-сосудистых событий (ИМ, ишемического инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний).

Следует отметить, что непосредственно в ходе этого исследования такие факторы риска, как артериальное давление и масса тела, не измерялись, эти показатели сообщали сами участницы исследования. Это могло привести к уменьшению оценки прогностической

значимости этих факторов и стать причиной увеличения прогностической значимости других переменных. Кроме того, эта шкала оценки риска была проверена только в той популяции, при исследовании которой она была разработана.

Авторы предложили 2 модели шкалы оценки риска: наиболее точную и упрощенную клиническую (шкала риска Рейнольдса). Шкала риска Рейнольдса включает возраст, систолическое артериальное давление, гемоглобин А1с при наличии сахарного диабета, курение, уровень общего холестерина и Хс ЛПНП, С-реактивного белка при оценке методом высокочувствительного анализа и историю ИМ у родителей в возрасте до 60 лет. В отличие от ФШР и шкалы SCORE в шкале риска Рейнольдса оцениваются и учитываются такие факторы риска, как анамнез преждевременной ИБС у родителей и точный уровень СРБ.

Недавно шкала риска Рейнольдса со специфической для мужчин коррекцией была применена с хорошими результатами у здоровых мужчин без сахарного диабета [22]. Авторы показали, что в популяции мужчин, специалистов в области здравоохранения, включенных в клиническое исследование, добавление СРБ и истории ИМ у родителей в возрасте до 60 лет, как и у женщин, улучшает прогнозирование суммарного сердечно-сосудистого риска и изменение классификации риска по сравнению с классификацией по традиционной ФШР, включенной в ATP III.

**Шкала ASSIGN.** Шкала ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment) была разработана с использованием репрезентативной базы данных в Шотландии [23]. Шкала была получена в популяции мужчин и женщин в возрасте от 30 до 74 лет без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. Шкала ASSIGN оценивает 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, диагноз ИБС, cerebrovasкулярной болезни при выписке из стационара или вмешательство на коронарной артерии.

К важным факторам риска при оценке по этой шкале относятся такие традиционные факторы, как количество выкуриваемых сигарет, а также низкий социальный уровень и семейный анамнез, но не ожирение. Новым в шкале ASSIGN было включение оценки индекса социального статуса, который может объяснять социальные различия при ССЗ.

**Шкала риска QRISK.** Шкала риска ССЗ QRISK (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) была разработана на основании данных о большой популяции, наблюдавшейся первичной службой здравоохранения в Великобритании. Эта когорта состояла из 1,3 миллиона людей в возрасте от 35 до 74 лет без симптомов сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболева-

ний [24,25]. Шкала QRISK оценивает 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИМ, ИБС, инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения. Оцениваемыми факторами риска были возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление, соотношение общего холестерина и Хс ЛПНП, индекс массы тела, семейный анамнез ИБС, социально-экономическое состояние и лечение антигипертензивными средствами.

Это было первое исследование, использовавшее данные, полученные в популяции пациентов общемедицинской практики, а не результаты обсервационного исследования в заранее определенной когорте населения. Шкала QRISK, как и шкала ASSIGN, включает низкий социально-экономический статус, что является важным шагом в признании значения социальной депривации для оценки сердечно-сосудистого риска. Основной недостаток этой шкалы — то, что проверка валидности шкалы проводилась в той же популяции, на основании данных о которой шкала была разработана.

## Дополнительные прогностические показатели

Хотя модели оценки риска в баллах могут улучшить точность прогноза, их внедрение в клиническую практику оставляет желать лучшего. Кроме того, эти модели разработаны на основании данных, полученных в разных группах населения, но используются применительно к больным. Однако это вполне соответствует нашей практике здравоохранения и применения медицинских вмешательств; доказательная медицина основана на приложении к больным при назначении лекарственной терапии или профилактического лечения средних эффектов, наблюдавшихся при клинических испытаниях. Для оценки бессимптомного атеросклероза было предложено применение ряда неинвазивных тестов, таких как лодыжечно-плечевой индекс (ankle-brachial index ABI), кальциноз коронарных артерий, толщина комплекса интима-медиа сонной артерии (intima media thickness, IMT) и электрокардиографические исследования с физической нагрузкой [26,27]. Многие из этих неинвазивных тестов преподносятся как потенциальные средства улучшения и, возможно, упрощения оценки сердечно-сосудистого риска у людей без симптомов ССЗ. Однако вопрос о целесообразности их использовании при скрининге ССЗ остается спорным [28,29].

Лодыжечно-плечевой индекс, который представляет собой отношение систолического артериального давления, определенного на лодыжке, к систолическому артериальному давлению, определенному на плече, быстро и легко поддается измерению и является индикатором поражений периферических артерий нижних конечностей, которые в подавляющем большинстве об-

условлены атеросклерозом. Недавно опубликованный анализ, объединивший результаты 16 международных когорт [30], показал, что оценка лодыжечно-плечевого индекса дает дополнительную независимую информацию о риске сверх оценки по Фремингемской шкале, а низкий лодыжечно-плечевой индекс примерно в два раза увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности и основных коронарных событий во всех категориях ФШР. Авторы этого анализа предложили новую формулу оценки риска, включающую лодыжечно-плечевой индекс и маркеры ФШР, и предполагают продолжить разработку и проверку этой модели.

Компьютерная томография позволяет неинвазивно обнаружить и оценить количественно кальциноз коронарных артерий. Кальциноз коронарных артерий и его степень, по-видимому, является очень полезным фактором для оценки риска, так как по существу дает визуальное представление о коронарном атеросклерозе. По данным исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), наблюдалась сильная связь между коронарным кальцинозом и случаями проявления ИБС со скорректированным относительным риском коронарных событий от 3,6 до 9,7 в зависимости от количественной оценки выраженности кальцификации [31]. С-индекс (дискриминантная точность) при оценке, учитывающей факторы риска с добавлением кальциноза артерий, был высоким — 0,83 для ИМ и смерти и 0,82 для всех проявлений ИБС (тогда как при оценке с учетом только факторов риска составил 0,79 и 0,77, соответственно;  $p < 0,01$  при сравнении этих вариантов оценки) [31].

Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий считается маркером раннего атеросклероза. Этот показатель использовался в крупных популяционных исследованиях, но результаты его измерения очень зависят от специалиста, проводящего ультразвуковое исследование сосудов. В ряде исследований отмечалась умеренная, ступенчатая ассоциация между толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и наличием коронарного атеросклероза, а также риском будущих сердечно-сосудистых событий [32]. Однако при скорректированном анализе с учетом традиционных факторов риска значение толщины комплекса интима-медиа для оценки риска ослабевает. Кроме того, это исследование доступно только в отдельных центрах, и при применении в повседневной клинической практике результаты измерения толщины интима-медиа разными специалистами значительно различаются.

Отклонения от нормы результатов электрокардиографических исследований с физической нагрузкой имеют связь с повышенным риском ИМ и внезапной сердечной смерти [33]. Пробы с физической нагрузкой обладают существенным диагностическим и прогно-

стическим преимуществом по сравнению с изменениями ST-сегмента при обычном ЭКГ исследовании, в том числе для оценки физической работоспособности, восстановления частоты сердечного ритма, наличия или отсутствия аритмий и гемодинамических реакций.

Когортное исследование бессимптомных пациентов с наблюдением в течение более 20 лет показало, что пробы с физической нагрузкой имели сильное прогностическое значение, дополнительное к оценке по Фремингемской шкале, в отношении риска сердечно-сосудистой смерти у больных в категориях с риском событий, связанных с ИБС, менее 20% в течение 10 лет (при классификации по Фремингемской шкале) [27]. По данным Фремингемского исследования, пробы с физической нагрузкой давали дополнительную прогностическую информацию при оценке в моделях, скорректированных по возрасту и другим показателям Фремингемской шкалы, особенно в группе наиболее высокого риска (с прогнозируемым риском ИБС в течение 10 лет 20%) [34].

## Нерешенные вопросы

**Оценивать ли риск в течение последующих 10 лет или в течение всей последующей жизни?** В последнее время делается акцент на риск ССЗ в течение всей последующей жизни. Среди людей без ССЗ в возрасте 50 лет, более чем у 50% мужчин и почти у 40% женщин в течение последующей жизни возникнут ССЗ. Должны ли мы уделять больше внимания оценке риска в течение всей жизни, чем в течение последующих 10 лет? Больные в возрасте 50 лет или моложе могут иметь очень высокий сердечно-сосудистый риск в течение всей последующей жизни, который может поддаваться снижению при сокращении факторов риска; но у таких больных может быть определен низкий 10-летний сердечно-сосудистый риск (из-за взвешенного значения возраста в формуле оценки 10-летнего риска), и они, соответственно, могут попасть в категорию низкого риска.

Оценка риска на протяжении всей последующей жизни может позволить политикам более активно привлекать общественный интерес к профилактике, диагностике и лечению ССЗ, особенно у молодых людей, которые имеют высокие долгосрочные риски. Кроме того, пожизненный риск потенциально может определять распределение ресурсов в целях улучшения здоровья населения и служб профилактики ССЗ, а также быть полезным при разработке эпидемиологических исследований. Тем не менее, оценка краткосрочного (10-летнего) риска полезна для идентификации пациентов, нуждающихся в активном снижении риска в краткосрочной перспективе. Этот уровень риска может оправдать применение агрессивных фармакологических средств и должен быть определен для уравнива-

ния эффективности, стоимости и безопасности терапии.

**Сердечно-сосудистые заболевания или ИБС?** Что следует оценивать в качестве конечной точки? В настоящее время имеются шкалы для оценки риска ИМ, инсульта, заболеваний периферических артерий, фибрилляции предсердий, реваскуляризации коронарных артерий и многих других проявлений сердечно-сосудистой патологии. Существует также шкала оценки суммарного риска всех ССЗ, связанных с атеросклерозом (ИБС, включая стенокардию, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, и сердечной недостаточности) [2].

Хотя структура многих исследований была разработана с определением «жестких» конечных точек (ИМ, инсульта и смерти), включение более «мягких» и более субъективных конечных точек (таких как стенокардия, перемежающаяся хромота, сердечная недостаточность, операции реваскуляризации) имеет большое значение для определения перспектив пациента и стратегии действий. Пациенты и руководители здравоохранения могут выиграть от направления ресурсов для профилактики этих более «мягких» конечных точек на оценку группы риска больных и определение рекомендаций по ведению с возможной фармакотерапией пациентов (например, лечением аспирином и статинами) ранее, чем предлагается действующими национальными рекомендациями в целях снижения риска «жестких» конечных точек в будущем.

**Шкалы оценки риска без включения лабораторных показателей.** Из-за ограниченных ресурсов в некоторых регионах мира большое значение имеет разработка недорогих стратегий для оценки риска. Почти в каждой шкале оценки рисков в качестве маркеров риска включены отдельные лабораторные показатели. С целью упрощения прогнозирования риска и разработки методов оценки с использованием измерений, доступных в любой клинике или приемной, были проанализированы результаты Фремингемского исследования [2] и исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [33].

Gaziano и соавт. [35] провели оценку возможности столь же эффективного прогнозирования сердечно-сосудистого риска при применении шкалы без включения лабораторных исследований, как и при применении шкалы, включающей проведение лабораторных анализов. В модели шкалы без лабораторных показателей были использованы все факторы риска Фремингемской шкалы за исключением уровня липопротеидов высокой плотности и холестерина, которые были замещены индексом массы тела. Авторы показали, что шкала без включения лабораторных показателей почти не отличается по точности классификации риска ССЗ [35]. Поэтому для оценки рисков во всех случаях, когда недоступны лабораторные данные, должно быть

рассмотрено использование моделей, не включающих лабораторные исследования. Будущие исследования должны уточнить сравнительную оценку прогностической значимости моделей с включением лабораторных исследований и без включения лабораторных исследований.

**В каком возрасте целесообразно начинать оценивать риск ССЗ?** Многие из обсуждаемых шкал оценки риска не оценивались и не были подтверждены в популяции людей более молодого возраста. Это важно, поскольку более молодые люди могут иметь в течение всей последующей жизни очень высокий сердечно-сосудистый риск, который может поддаваться снижению при сокращении факторов риска, но так как у них может оказаться низким 10-летний риск, их будут рассматривать в категории низкого риска. В исследовании по прогнозированию риска у молодых взрослых было отмечено, что ФШР не позволяет выявить пациентов с высоким 10-летним риском в возрасте <40 лет, несмотря на наличие у них существенных факторов риска [36]. Действительно, хотя более молодые люди имеют более низкий уровень риска, такая оценка не представляет им полной картины их долгосрочного риска, снижает ценность информации о риске и, вероятно, снижает мотивацию и желание следовать рекомендациям. Кроме того, при наблюдающейся эпидемии развития ожирения в более раннем возрасте и сохраняющейся недостаточности физической активности многие молодые люди, вероятно, имеют повышенный долгосрочный риск.

Цель стратификации риска — избежать неблагоприятных клинических исходов, начиная как можно ранее изменять поведение и проводить лекарственную терапию, поэтому целесообразно оценить, когда врач должен начинать беспокоиться о том, что пациент имеет повышенный риск. Недавно полученные данные позволяют предположить, что у молодых взрослых (в возрасте ≤50 лет) с низким 10-летним риском и высоким риском ≥39% в течение последующей жизни (по крайней мере, с 1 повышенным фактором риска, который поддается коррекции) чаще имеются субклинические ССЗ и прогрессирует атеросклероз по сравнению с пациентами с низкими оценками 10-летнего и пожизненного риска [37]. Это свидетельствует о потенциальной пользе начала агрессивных мер профилактики в более раннем возрасте у больных с низким краткосрочным, но высоким пожизненным прогнозируемым риском.

**Расовые и половые различия.** Абсолютные риски при любом варианте оценки могут различаться в зависимости от совокупности факторов риска, характерных для той или иной популяции, например в популяциях с расовыми или этническими особенностями. Это различие может быть связано как с различной

восприимчивостью к установленным факторам риска, так и с воздействием "новых" факторов риска. Ряд исследований указывает, что ФШР переоценивает риск событий, связанных с ИБС, у мужчин — американцев японского происхождения и латиноамериканцев, у женщин — американок аборигенного происхождения и в европейских и азиатских популяциях [10,38-40].

В 1999 г. рабочее совещание, организованное Национальным институтом Сердца, Легких и Крови для оценки использования Фремингемской шкалы в популяциях, отличающихся от Фремингемской, отметило сопоставимые результаты оценки риска ИБС по ФШР в популяциях белых американцев и афроамериканцев в США [40]. Однако такой фактор, как артериальное давление, в идеале должен иметь больший вес при оценке риска у темнокожих мужчин и женщин. Авторы также пришли к выводу, что такого рода различия распространяются на многие этнические группы, поэтому требуется корректировка абсолютной оценки риска на основании этнической принадлежности с использованием простой корректировки для учета различной исходной заболеваемости и распространенности факторов риска.

Разделение шкал прогнозирования риска у мужчин и у женщин в каждом из обсуждавшихся выше методов оценки риска иллюстрирует существенные различия между прогнозом у женщин и мужчин. Важным и по-прежнему не до конца понятным отличием является возникновение ССЗ на 10 лет позже у женщин, чем у мужчин. Различия между женщинами и мужчинами особенно заметны, если анализировать прогноз отдельных исходов. В более раннем возрасте женщины подвергаются более высокому риску инсульта, тогда как мужчины подвергаются более высокому риску ИМ. Кроме того, испытания эффективности аспирина для первичной профилактики показали, что аспирин эффективно снижает риск инсульта у женщин и ИМ у мужчин [41,42].

Тем не менее, для принятия решения о необходимости лечения аспирином или отсутствии необходимости в таком лечении современные рекомендации по применению аспирина Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации, как правило, используют ФШР оценки риска ИБС в течение 10 лет. По-видимому, для женщин, которые получают пользу от приема аспирина главным образом за счет снижения риска инсульта, для принятия решения о лечении следует использовать шкалу, включающую оценку риска инсульта. На самом деле, согласно последним рекомендациям Американской рабочей группы по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), показания к применению аспирина оцениваются для мужчин на основе риска ИБС, в то время как для женщин должны быть основаны на оценке риска инсульта [8].

## Должна ли оценка риска определять тактику лечения?

Способы стратификации риска могут и должны использоваться в согласии с общепринятыми клиническими рекомендациями. Решение использовать или не использовать определенные лекарства для профилактики ССЗ у конкретного пациента зависит, в частности, от исходного сердечно-сосудистого риска у этого человека. Таким образом, при принятии решения о терапии аспирином в целях первичной профилактики следует рассмотреть общий риск ССЗ (и потенциальный вред аспирина).

Вышеописанные современные методы обеспечивают оценку абсолютного сердечно-сосудистого риска, что позволяет врачу принять обоснованное решение в интересах пациента. К сожалению, не существует шкал для правильной оценки потенциального риска побочных эффектов определенных лекарственных препаратов (например, тяжелых кровотечений при использовании аспирина или гиперкалиемии при блокаде ренин-ангиотензиновой системы). Оптимальное решение о лечении может быть принято только после надлежащей оценки соотношения пользы и рисков.

Тем не менее, существующие шкалы оценки риска ССЗ способствуют дальнейшему обсуждению изменений образа жизни и медикаментозной терапии, которые могут уменьшить вероятность возникновения или прогрессирования ССЗ. Эти методы краткосрочной и долгосрочной стратификации риска могут быть очень полезными для больного, так как не только помогают осознать риск, но также могут быть инструментом мотивации.

## Современные рекомендации

Оценка сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов без ССЗ все чаще пропагандируется международными организациями и современными рекомендациями [3,8,9,18,43,44]. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации [9] предлагают начинать оценивать 10-летний риск в возрасте 40 лет и повторять эту оценку каждые 5 лет (или более часто, если есть изменения факторов риска). Хотя никакие конкретные шкалы оценки не определены в качестве обязательных, авторы рекомендуют Фремингемскую шкалу оценки 10-летнего риска ИБС, признавая ее ограничения в некоторых расовых и этнических группах.

Американская кардиологическая ассоциация и Американская коллегия кардиологов в совместном заявлении [44] поддержали необходимость оценки риска, в первую очередь, с использованием Фремингемской шкалы для адекватной первичной профилактики. Европейское общество кардиологов рекомендует использовать систему SCORE [43] для оценки риска

Таблица 2. Оценка риска у больной в описанном случае

Шкала риска	Оценка риска
Фремингемская шкала	
Риск ИБС в течение 10 лет	2%
Суммарный риск ССЗ	10%*
Сердечный возраст/сосудистый возраст	73
Reynolds	6%
SCORE (сердечно-сосудистые заболевания с летальным исходом)	1%-2% †
QRISK	11%
ASSIGN	14%
Риск ССЗ в течение всей последующей жизни	39%
*Риск составлял 10% как при оценке с применением развернутой модели шкалы, так и при оценке упрощенной моделью шкалы без включения лабораторных исследований	
† 1% в стране с низким сердечно-сосудистым риском и 2% в стране с высоким сердечно-сосудистым риском	
Сокращения представлены в таблице 1	

смерти от ССЗ в течение 10 лет. Авторы всех этих принципов высказывают опасения, что любая оценка риска не является совершенной и не дает возможности самоуспокоенности. Поэтому лучше всем пациентам независимо от риска предоставить рекомендации по правильному питанию и ведению образа жизни.

## Выводы и рекомендации

У пациентки в описанном случае оценки риска различаются в зависимости от того, какая шкала оценки будет применена (табл. 2). 10-летний риск "жестких" исходов, связанных с ИБС (ИМ и смерти от ИБС), составляет у больной 2%, в то время как суммарный 10-летний сердечно-сосудистый риск определяется в интервале от 6% до 14%. Риск ССЗ в течение всей последующей жизни оценивается у этой больной в 39% (50%, если включать ожирение в число основных факторов риска), что еще больше усложняет принятие решений. Недавно для лучшего понимания концепции риска было предложено понятие «сердечный возраст» (или «сосудистый возраст») [2]. «Сердечный возраст» этой 56-летней женщины с имеющимися факторами риска ССЗ соответствует «сердечному возрасту» 73-летней женщины с естественными факторами риска. В табл. 3 приведена оценка сердечно-сосудистого риска этой больной, полученная с использованием постоянных показателей ФШР для оценки 10-летнего риска ИБС, однако влияние других факторов риска (например, семейный анамнез, СРБ, индекс массы тела, а также социальное положение) при оценке по ФШР не учитывалось.

Лучшим подходом к высокому риску при оценке и профилактике ССЗ является рутинное тестирование для выявления факторов сердечно-сосудистого риска и

Таблица 3. Различия в оценке сердечно-сосудистого риска при расчете с применением нескольких опубликованных шкал риска

Шкала риска	Оценка риска
<b>Фремингемская</b>	
Риск ИБС в течение 10 лет	2%
<b>Шкала Reynolds</b>	
Отрицательный СА, СРБ 0,5 мг/л	2%
Отрицательный СА, СРБ 3,0 мг/л	3%
Отрицательный СА, СРБ 8,0 мг/л	4%
Положительный СА, СРБ 0,5 мг/л	3%
Положительный СА, СРБ 3,0 мг/л	5%
Положительный СА, СРБ 8,0 мг/л	6%
<b>Шкала SCORE (ССЗ с летальным исходом)</b>	
Страны с низким сердечно-сосудистым риском	1%
Страны с высоким сердечно-сосудистым риском	2%
<b>Шкала QRISK</b>	
Отрицательный СА, ИМТ <23 кг/м <sup>2</sup>	6%
Отрицательный СА, ИМТ 23-32 кг/м <sup>2</sup>	6%
Отрицательный СА, ИМТ ≥33 кг/м <sup>2</sup>	7%
Положительный СА, ИМТ <23 кг/м <sup>2</sup>	10%
Положительный СА, ИМТ 23-32 кг/м <sup>2</sup>	11%
Положительный СА, ИМТ ≥33 кг/м <sup>2</sup>	12%
<b>Шкала ASSIGN*</b>	
Отрицательный СА, SIMD <10	8%
Отрицательный СА, SIMD 10-29	10%
Отрицательный СА, SIMD ≥30	15%
Положительный СА, SIMD <10	13%
Положительный СА, SIMD 10-29	15%
Положительный СА, SIMD ≥30	23%
<b>Риск ССЗ в течение всей жизни</b>	39%
* В исследовании ASSIGN оценивался социально-экономический фактор риска SIMD (Scottish Index of Multiple Deprivation). SIMD может варьировать от 0,54 (наименее неблагоприятное социально-экономическое положение) до 87,6 (наиболее неблагоприятное социально-экономическое положение). СА – семейный анамнез, другие сокращения см. в таблице 1	

оценка выраженности риска. Такой подход, хотя и не является совершенным, позволяет выявлять население, для которого может быть полезным профилактическое лечение, эффективность которого была доказана в клинических испытаниях. Мы рекомендуем работникам здравоохранения обсуждать 10-летний риск ИБС, а также суммарный сердечно-сосудистый риск и оценку риска ССЗ в течение всей жизни с каждым пациентом для более полного представления будущего индивидуального риска. Использование шкал оценки суммарного сердечно-сосудистого риска и риска в течение всей последующей жизни позволит охватить профилактическими мерами все большее число больных на более ранних стадиях заболеваний и определить потребность в раннем и продолжительном воздействии на факторы риска. Вмешательства, назначаемые в соответствии с оценкой риска, потенциально могут значительно снизить долгосрочный риск.

Стратегии, направленные на уменьшение риска для данной пациентки, включают активные изменения

образа жизни, прием средств, снижающих артериальное давление, лекарственных препаратов, снижающих уровень холестерина, и применение аспирина. Мы считаем, что для принятия решения о целесообразности начала терапии и оценки баланса пользы и риска терапии должна использоваться оценка суммарного сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, валидность и

применимость каждой из шкал оценки риска нуждается в дальнейшем изучении в будущих исследованиях, и только проспективные исследования с соответствующей структурой способны оценить, насколько применение шкал риска способно предупредить тяжелые последствия для здоровья и оптимизировать расходы на здравоохранение.

## Литература

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21–181.
- D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–53.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005;142:393–402.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
- Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46–51.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
- U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396–404.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus Panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388–91.
- D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–7.
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006;92:1752–9.
- Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44–9.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991;22:312–8.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:1197–204.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89–92.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791–8.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078–84.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–9.
- Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–51.
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–6.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart* 2008;94:34–9.
- Greenland P, Smith SC Jr., Grundey SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863–7.
- Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005;112:1566–72.
- Cohn JN, Duprez DA. Time to foster a rational approach to preventing cardiovascular morbid events. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:327–9.
- Greenland P, Lloyd-Jones D. Defining a rational approach to screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:330–2.
- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336–45.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–67.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260–311.
- Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation* 2004;110:1920–5.
- Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I follow-up study cohort. *Lancet* 2008;371:923–31.
- Berry JD, Lloyd-Jones DM, Garside DB, Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am Heart J* 2007;154:80–6.
- Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119:382–9.
- Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1267.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr., et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004;291:2591–9.
- Grundey SM, D'Agostino RB Sr., Mosca L, et al. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Circulation* 2001;104:491–6.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–13.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
- Grundey SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481–92.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПЕРЕД ОПЕРАЦИЯМИ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕКАРДИАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC)  
при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA)

Авторы/члены рабочей группы: Don Poldermans (председатель, Нидерланды)\*; Jeroen J. Bax (Нидерланды); Eric Boersma (Нидерланды); Stefan De Hert (Нидерланды); Erik Eeckhout (Швейцария); Gerry Fowkes (Великобритания); Bulent Gorenk (Турция); Michael G. Hennerici (Германия); Bernard Lung (Франция); Malte Kelm (Германия); Keld Per Kjeldsen (Дания); Steen Dalby Kristensen (Дания); Jose Lopez-Sendon (Испания); Paolo Pelosi (Италия); François Philippe (Франция); Luc Pierard (Бельгия); Piotr Ponikowski (Польша); Jean-Paul Schmid (Швейцария); Olav F.M. Sellevold (Норвегия); Rosa Sicari (Италия); Greet Van den Berghe (Бельгия); Frank Vermassen (Бельгия)

Дополнительные участники: Sanne E. Hoeks (Нидерланды); Ilse Vanhorebeek (Бельгия)

Комитет ESC по практическим рекомендациям: Alec Vahanian (председатель, Франция); Angelo Auricchio (Швейцария); Jeroen J. Bax (Нидерланды); Claudio Ceconi (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: Raffaele De Caterina (координатор, Италия); Stefan Agewall (Норвегия); Nawwar Al Attar (Франция); Felicita Andreotti (Италия); Stefan D. Anker (Германия); Gonzalo Baron-Esquivias (Испания); Guy Berkenboom (Бельгия); Laurent Chapoutot (Франция); Renata Cifkova (Чехия); Pompilio Faggiano (Италия); Simon Gibbs (Великобритания); Henrik Steen Hansen (Дания); Laurence Iserin (Франция); Carsten W. Israel (Германия); Ran Kornowski (Израиль); Nekane Murga Eizagaechavarria (Испания); Mauro Pepi (Италия); Massimo Piepoli (Италия); Hans Joachim Priebe (Германия); Martin Scherer (Германия); Janina Stepinska (Польша); David Taggart (Великобритания); Marco Tubaro (Италия)

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

\*Автор, ответственный за переписку: Don Poldermans, Department of Surgery, Erasmus Medical Center, Gravendijklaan 230, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands. Tel: +31 10 703 4613, Fax: +31 10 436 4557, Email: d.poldermans@erasmusmc.nl

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, 2769–2812, doi:10.1093/eurheartj/ehp337

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессионалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.

© Европейское общество кардиологов 2009. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

**Ключевые слова:** некардиальные операции, оценка сердечно-сосудистого риска перед операциями, предоперационное обследование сердца, предоперационная коронарная реваскуляризация, ведение пациентов при некардиальных операциях, заболевания почек, заболевания легких, неврологические заболевания, анестезиология, послеоперационное кардиологическое наблюдение.

### 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 до-

кументов на клиническую практику были разработаны качественные критерии подготовки рекомендаций с целью сделать их более прозрачными для пользователя. Предложения по подготовке и публикации рекомендаций и заключений экспертов можно найти на официальном сайте ЕОК ([www.escario.org](http://www.escario.org)).

Опубликованные доказательства, касающиеся лечения и/или предотвращения конкретного заболевания, подвергаются тщательной проверке со стороны экспертов в данной области. Критическая оценка проводится в отношении диагностических и терапевтических процедур, в том числе по шкале риск-эффективность. Если существует достаточное количество данных, то в анализ включаются оценки ожидаемых исходов в более широкой выборке. Уровень доказательств и класс рекомендаций определяются по каждому варианту лечения на основе заранее утвержденной классификации (табл. 1 и 2).

Эксперты, принимающие участие в этом процессе, предоставляют информацию обо всех существующих или вероятных конфликтах интересов. Материалы, раскрывающие подобные конфликты, хранятся в штаб-квартире Европейского общества кардиологов. О любых изменениях в конфликте интересов, возникающих в ходе подготовки рекомендаций, необходимо сообщать в ЕОК. Работа экспертов полностью финансируется ЕОК и проводится без участия коммерческих организаций.

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и экспертных заключений рабочими группами, экспертными группами и консультативными советами. Комитет отвечает также за утверждение рекомендаций и экспертных заключений. После окончания работы над документом и его утверждения всеми экспертами, входящими в рабочую группу, он передается на рассмотрение внешним специалистам. После того как документ рассмотрен внешними специалистами и окончательно одобрен Комитетом по практическим рекомендациям, он публикуется.

После того как рекомендации опубликованы, задачей высокой важности становится их распространение. Полезными в этой связи могут быть выпуски в карманном формате и версии для персональных компьютеров. Некоторые исследования показали, что целевые пользователи этой информации иногда не знают о существовании рекомендаций или просто не применяют их на практике. Поэтому программы по внедрению новых рекомендаций играют важную роль в 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 ре-

комендации утверждены организацией — членом ЕОК и переведены на национальный язык. Необходимость подобных программ была подтверждена тем, что тщательное следование клиническим рекомендациям может оказать положительное воздействие на результат терапии.

Таким образом, разработка Рекомендаций ЕОК имеет целью не только консолидировать результаты новейших исследований, но также создать образовательные инструменты и программы по распространению рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, разработкой рекомендаций и их применением на практике будет полной только тогда, когда будет проводиться анализ соответствия повседневной клинической практики изданным рекомендациям. Подобный анализ позволяет также оценить, насколько следование рекомендациям влияет на исход лечения. Рекомендации призваны помочь врачам в их повседневной практике; однако окончательное решение относительно лечения каждого конкретного больного должно приниматься врачом в соответствии с результатами, полученными в ходе наблюдения за пациентом.

**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 вредно

**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

## Введение

### Актуальность проблемы

В настоящих рекомендациях рассматривается тактика ведения пациентов при некардиальных операциях, которые могут сопровождаться сердечно-сосудистыми осложнениями. Риск периоперационных осложнений зависит от состояния пациента до операции, наличия сопутствующих заболеваний и обширности и длительности оперативного вмешательства [3]. Сердечно-сосудистые осложнения могут развиваться у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе бес-

симптомной, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) или пороками клапанов сердца при операциях, сопровождающихся длительной нагрузкой на гемодинамику и сердце. Основными механизмами развития периперационной ишемии миокарда являются: (1) несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и коронарным кровотоком (как при стабильной ИБС, связанной со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий); (2) разрыв бляшки в коронарных артериях на фоне воспалительных изменений сосудов, приводящий к развитию острого коронарного синдрома (ОКС). Хотя дисфункция ЛЖ может наблюдаться и у пациентов молодого возраста, риск периперационных сердечно-сосудистых осложнений и смерти при обширных оперативных вмешательствах выше у пожилых пациентов.

Актуальность этой проблемы в Европе можно оценить на основании (1) числа взрослых пациентов, которым проводятся некардиальные операции, и (2) среднего риска сердечно-сосудистых осложнений в этой когорте. К сожалению, общих данных о ежегодном числе и типах операций и их исходах в ЕС нет. Подобная информация анализируется в некоторых странах, однако критерии оценки и качество данных варьируются в широких пределах. В Нидерландах (население 16 млн человек) в 1991–2005 гг. было проведено 250 000 хирургических вмешательств, а их ежегодная частота у людей в возрасте старше 20 лет составила в среднем 1,5% [4]. Если экстраполировать эти данные на всю Европу с населением 490 млн человек, то общее число операций составит 7 млн.

Соответствующие данные содержатся в нескольких крупных клинических исследованиях и регистрах некардиальных вмешательств. Lee et al. изучили истории болезни 4 315 пациентов, которым проводились плановые операции в клинической больнице в 1989–1994 гг. [5]. Осложнения со стороны сердца, включая смерть и инфаркт миокарда (ИМ), были зарегистрированы у 92 (2,1%) пациентов. В когортном исследовании среди 108 593 пациентов, оперированных в 1991–2000 гг. в университетской больнице в Нидерландах, в периперационном периоде умерли 1 877 (1,7%) человек, в том числе от сердечно-сосудистых причин — 543 (0,5%) [6]. Исследования DECREASE-I, -II и -IV (1996–2008 гг.) включали 3 893 хирургических пациентов; 136 (3,5%) из них умерли от сердечных причин в периперационном периоде или перенесли ИМ [7–9]. В исследовании POISE, проводившемся в 2002–2007 гг., принял участие 8 351 пациент после различных операций [10]. В периперационном периоде умерли 226 (2,7%) больных, в том числе от сердечно-сосудистых причин — 133 (1,6%); 367 (4,4%) пациентов перенесли нефатальный ИМ. Разница частоты неблагоприятных исходов отражает в ос-

новном особенности отбора пациентов и критерии диагностики ИМ. Сердечная смертность после некардиальных вмешательств составляет от 0,5 до 1,5%, а частота основных осложнений со стороны сердца — от 2,0 до 3,5%. Если экстраполировать эти данные на все население Европейского Союза, то общее число угрожающих жизни периперационных осложнений со стороны сердца составит 150 000–250 000 в год.

### Роль старения населения

Старение населения в ближайшие 20 лет будет оказывать существенное влияние на ведение пациентов в периперационном периоде. Пожилым людям оперативные вмешательства требуются в 4 раза чаще, чем лицам более молодого возраста [11]. Хотя число европейцев, которым проводятся хирургические вмешательства, точно неизвестно, ожидается, что к 2020 г. оно увеличится на 25%; за то же время популяция пожилых людей увеличится более чем на 50%. Общее число хирургических вмешательств будет расти еще быстрее, учитывая увеличение числа операций с увеличением возраста населения [12]. Результаты американского эпидемиологического исследования (US National Hospital Discharge Survey) показали, что в целом число операций увеличится практически во всех возрастных группах, однако в наибольшей степени оно возрастет у людей среднего и пожилого возраста (табл. 3).

При изучении демографических показателей в хирургической практике отмечено увеличение числа пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями [13]. Хотя смертность от заболеваний сердца в общей популяции снижается, распространенность ИБС, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых факторов риска, особенно сахарного диабета, увеличивается. В структуре сопутствующих заболеваний у пожилых хирургических пациентов преобладает сердечно-сосудистая патология. С учетом данных общей практики сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеются у 19% мужчин и 12% женщин в возрасте 75–84 лет [14]. Однако возраст сам по себе сопряжен с небольшим увеличением риска осложнений; важнее неотложность операции и серьезные заболевания сердца, легких и почек. Частота осложнений, вероятно, будет выше в странах, в которых выше смертность от ССЗ, особенно в Центральной и Восточной Европе. Соответственно, эти состояния имеют большее значение для оценки риска, чем возраст как таковой.

### Цель

В настоящее время не существует официальных рекомендаций ESC по оценке риска периперационных осложнений и ведению пациентов в периперационном периоде. Авторы настоящего руководства рекомендуют ступенчатую схему оценки с учетом клиниче-

Таблица 3. Изменение числа хирургических вмешательств у пациентов разного возраста с 1994/95 по 2004/2005 гг. в США[15]

Возраст (в годах)	Число операций (в тысячах)		Изменение %
	1994/1995	2004/2005	
18-44	7 311	7 326	+2,1
45-64	4 111	5 210	+26,7
65-74	3 069	3 036	-1,1
75 и старше	3 479	4 317	+24,1
18 и старше	17 969	19 889	+10,7%

ских факторов риска, результатов дополнительных исследований и расчетного стресса хирургических вмешательств. В итоге предложен индивидуализированный алгоритм обследования пациентов, который позволяет оптимизировать их состояние в периоперационном периоде с помощью медикаментозных средств, вмешательств на коронарных артериях и выбора адекватной методики операции и анестезии. Идеальная основа для разработки рекомендаций — результаты рандомизированных клинических исследований, однако в хирургической практике их число невелико. В отсутствие таких исследований рекомендации по ведению пациентов в хирургической практике основывались на результатах исследований, проводившихся в других ситуациях; при этом, однако, отмечался более низкий уровень доказательности. Профилактическая реваскуляризация коронарных артерий, как правило, не рекомендуется, так как это вмешательство редко требуется для того, чтобы пациент просто выжил после операции. В обследовании пациента перед операцией должны принимать участие анестезиологи, кардиологи, интернисты, пульмонологи, геронтологи и сами хирурги. Координировать обследование должны анестезиологи, которые имеют наиболее четкое представление о стрессе, связанном с планируемым вмешательством.

Рекомендации были призваны улучшить исходы оперативного лечения. Однако, как показали результаты обсервационного нидерландского исследования (711 пациентов, которым проводились операции на сосудах), врачи обычно плохо следуют им [16–18]. В соответствии с критериями ACC/ANA, неинвазивное обследование сердца было необходимым 185 (26%) из 711 пациентов, однако врачи выполняли соответствующие исследования только в 38 (21%) случаях [16]. Рекомендуемая медикаментозная терапия в периоперационном периоде (в частности, применение аспирина и статинов у всех пациентов и бета-блокаторов у больных с ИБС) проводилась только в 41% случаев [18]. Применение препаратов, обладающих доказанной эффективностью, в периоперационном периоде сопровождалось снижением 3-летней смертности с поправкой на клинические факторы риска [относительный риск (ОР), 0,65; 95% доверительный интервал

(ДИ), 0,45–0,94]. Эти данные демонстрируют возможность значительного улучшения качества помощи пациентам высокого риска.

Помимо оптимизации тактики ведения пациентов в периоперационном периоде необходимо совершенствовать и длительную профилактическую терапию. После разработки и внедрения рекомендаций следует оценивать их влияние на исходы. Объективная оценка возможной динамики исходов должна быть обязательным условием разработки новых версий рекомендаций.

## Оценка риска в предоперационном периоде

### Риск осложнений со стороны сердца при оперативных вмешательствах

Риск осложнений со стороны сердца после некардиальных вмешательств зависит не только от наличия специфических факторов риска, но и от типа операции и обстоятельств, в которых она проводится [19]. Хирургические факторы риска включают неотложность, объем, тип и длительность вмешательства, а также изменения температуры тела, кровопотерю и изменения водного обмена [12].

Любая операция сопровождается стрессом. Данная реакция индуцируется повреждением тканей, опосредуется эндокринными факторами и может вызвать тахикардию и артериальную гипертонию. Изменения баланса жидкости в периоперационном периоде усугубляют стресс, связанный с самой операцией. Он увеличивает потребность миокарда в кислороде. Кроме того, хирургическое вмешательство нарушает баланс между протромботическими и фибринолитическими факторами, приводит к гиперкоагуляции и может провоцировать развитие коронарного тромбоза (повышение уровней фибриногена и других факторов свертывания, увеличение активации и агрегации тромбоцитов и подавление фибринолиза). Выраженность этих изменений пропорциональна объему и длительности вмешательства. Все указанные факторы могут вызвать ишемию миокарда и сердечную недостаточность. У пациентов группы риска необходимо уделять особое внимание этим факторам и при необходимости корректировать план операции.

Таблица 4. Оценка риска, связанного с операцией<sup>a</sup> (адаптировано на основании [6])

Низкий риск (<1%)	Средний риск (1-5%)	Высокий риск (>5%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Молочные железы</li> <li>– Стоматологические операции</li> <li>– Эндокринные органы</li> <li>– Орган зрения</li> <li>– Гинекологические органы</li> <li>– Реконструктивные операции</li> <li>– Небольшие ортопедические операции (на колене)</li> <li>– Небольшие урологические операции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Органы брюшной полости</li> <li>– Сонные артерии</li> <li>– Ангиопластика периферических артерий</li> <li>– Эндоваскулярные операции при аневризме</li> <li>– Голова и шея</li> <li>– Неврологические/большие ортопедические операции (тазобедренный сустав и позвоночник)</li> <li>– Трансплантация легких, почек и печени</li> <li>– Большие урологические операции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Операции на аорте и основных сосудах</li> <li>– Операции на периферических сосудах</li> </ul>

<sup>a</sup> Риск ИМ и сердечной смерти в течение 30 дней после операции

Особенности пациента имеют большее значение для риска осложнений со стороны сердца, чем факторы риска самой некардиальной операции; тем не менее, тип последней игнорировать не следует [6, 20]. С учетом частоты сердечной смерти и ИМ в первые 30 дней после операции (<1, 1-5 и >5%) хирургические вмешательства могут быть разделены на группы низкого, среднего и высокого риска (табл. 4). Подобная приближительная стратификация риска позволяет оценить необходимость обследования сердца и медикаментозной терапии, а также определить риск осложнений.

К группе высокого риска относятся обширные операции на сосудах. При операциях среднего риска последний зависит от объема, длительности и локализации операции, кровопотери и изменения баланса жидкости. При операциях низкого риска вероятность осложнений со стороны сердца незначительна, если у больного отсутствуют специфические факторы риска.

Необходимость обследования сердца перед оперативным вмешательством зависит также от его неотложности. При экстренных операциях, например по поводу разрыва аневризмы брюшной аорты, тяжелой травмы или перфорации внутренних органов, исследование сердца не отразится на ходе и результатах вмешательства, но может оказать влияние на тактику ведения пациента в послеоперационном периоде. При некоторых операциях, таких как шунтирование, при острой ишемии нижних конечностей или восстановление проходимости кишечника, возможные последствия основного заболевания перевешивают потенциальный риск осложнений после операции. В таких случаях кардиологическое обследование помогает выбрать тактику ведения пациента, но не отражается на решении вопроса о проведении самого вмешательства. В некоторых случаях риск осложнений со стороны сердца оказывает влияние на выбор типа хирургической операции, в частности, он заставляет отдать предпочтение менее инвазивному вмешательству (например, ангиопластика вместо шунтирования), даже если оно ассоциируется с менее благоприятными исходами в отдаленном периоде. И наконец, в не-

которых случаях результаты кардиологического обследования, позволяющего надежно предсказать риск осложнений и выживаемость, необходимо учитывать при решении вопроса о целесообразности хирургического вмешательства. Это касается некоторых профилактических операций, например по поводу небольшой аневризмы брюшной аорты или бессимптомного стеноза сонных артерий, при которых ожидаемая продолжительность жизни и риск операции важны для оценки возможной пользы оперативного лечения.

Вмешательства на сосудах представляют особый интерес, так как они сопровождаются самым высоким риском осложнений со стороны сердца (учитывая высокую вероятность атеросклеротического поражения коронарных артерий). Кроме того, в многочисленных исследованиях было показано, что этот риск может быть снижен с помощью адекватных мер в периоперационном периоде. Высокий риск отмечается при открытых операциях на аорте и сосудах нижних конечностей [6]. При реваскуляризации сосудов нижних конечностей риск осложнений сопоставим с таковым при операциях на аорте или даже выше. Это объясняется более высокой частотой сахарного диабета, дисфункции почек и ИБС и более пожилым возрастом пациентов, которым проводятся подобные операции. Указанные факторы позволяют также понять, почему не следует игнорировать риск, связанный с ангиопластикой периферических сосудов, несмотря на минимальную инвазивность подобного вмешательства.

В нескольких рандомизированных, а также популяционных исследованиях было показано, что риск осложнений со стороны сердца после эндоваскулярных реконструктивных вмешательств по поводу аневризмы аорты значительно ниже, чем после открытых операций [21]. Снижение риска считают следствием уменьшения повреждения тканей, отсутствия пережатия аорты и послеоперационного илеуса. В то же время техника операции не оказывает влияния на выживаемость в отдаленном периоде, которая зависит от исходного заболевания сердца [22]. Каротидную эндалтерэкто-

мию относят к вмешательствам среднего риска. Тем не менее, повышенный сердечно-сосудистый риск и позднюю выживаемость следует учитывать при выборе эндартерэктомии или стентирования.

Преимущества лапароскопических операций включают меньшую травматизацию тканей и отсутствие паралича кишечника; в результате уменьшаются боль и послеоперационные изменения баланса жидкости [23]. С другой стороны, пневмоперитонеум, использующийся при подобных вмешательствах, приводит к увеличению внутрибрюшного давления и снижению венозного возврата. В результате снижается сердечный выброс и увеличивается системное сосудистое сопротивление. Следовательно, риск осложнений со стороны сердца не снижается у больных сердечной недостаточностью, которым проводится лапароскопия, а не открытая операция. Это в первую очередь касается пациентов, которым проводятся вмешательства по поводу морбидного ожирения [24,25].

#### Рекомендации по оценке хирургического риска Класс<sup>а</sup> Уровень<sup>б</sup>

Нагрузка на сердце при лапароскопических операциях сопоставима с таковой при открытых операциях, поэтому пациенту рекомендуется проводить соответствующий скрининг

I

A

Ко всем рекомендациям по оценке и применению различных показателей:

<sup>а</sup> Класс рекомендаций, <sup>б</sup> Уровень доказательности

### Функциональная способность

Оценка функциональной способности — это ключевой компонент кардиологического обследования перед операцией. Ее определяют в метаболических эквивалентах (MET). Один MET соответствует основному обмену. Для объективной оценки функциональной способности пациента проводят пробу с нагрузкой. Если

проба не проводится, то функциональную способность можно оценить на основании повседневной активности больного. Один MET отражает метаболические потребности в покое; подъем по лестнице на два пролета соответствует 4 MET, а интенсивная физическая нагрузка, такая как плавание, — >10 MET (рис. 1). Неспособность пациента подняться по лестнице на два пролета или пробежаться на небольшое расстояние (<4 MET) указывает на плохое функциональное состояние и повышенный риск послеоперационных осложнений со стороны сердца.

После торакальных операций низкое функциональное состояние ассоциировалось с повышенной смертностью (ОР 18,7, 95% ДИ 5,9–59). Однако оно не сопровождалось увеличением риска смерти после других операций (ОР 0,47, 95% ДИ 0,09–2,5) [28]. Это может отражать важность функции легких (которая тесно связана с функциональным состоянием) как предиктора выживаемости после торакальных вмешательств. Данная гипотеза была подтверждена в клиническом исследовании: у 5 939 пациентов оценивали прогностическое значение функционального состояния (в MET) перед операцией [29]. Площадь под рабочей характеристической кривой (Receiver Operating Characteristic; ROC) при анализе зависимости между функциональным состоянием и риском осложнений со стороны сердца и смерти после операции составила всего 0,664 против 0,814 для возраста.

Относительно слабая ассоциация между функциональным состоянием и риском послеоперационных осложнений меняет значение результатов функциональных проб перед операцией. Если функциональная способность высокая, то прогноз прекрасный, даже при наличии стабильной ИБС или факторов риска [30]. В этом случае дополнительное кардиологическое ис-



Рисунок 1. Расчетные энергетические потребности при различных видах активности. MET — метаболический эквивалент (Hlatky et al [26]; Fletcher et al [27])

следование редко приводит к изменению тактики периоперационного ведения, а запланированное хирургическое вмешательство может быть выполнено. Критерием хорошего функционального состояния является способность подняться по лестнице на два пролета и пробежать небольшое расстояние. С другой стороны, если функциональное состояние плохое или неизвестно, то стратификация риска и тактика периоперационного ведения зависят от наличия и числа факторов риска.

### Показатели риска

Эффективные стратегии снижения риска периоперационных осложнений со стороны сердца предполагают кардиологическое обследование перед операцией, которое необходимо по двум причинам. Во-первых, если риск осложнений низкий, то операция может быть проведена без промедления. Маловероятно, что стратегии контроля риска способны дополнительно снизить периоперационный риск. Во-вторых, затраты на фармакотерапию наиболее оправданны, если риск осложнений со стороны сердца повышен. Для выделения пациентов группы риска проводятся дополнительные неинвазивные исследования. Однако их следует использовать в тех случаях, когда их результаты могут повлиять на тактику ведения. Очевидно, что объем кардиологических исследований до операции необходимо подбирать индивидуально с учетом клинического состояния пациента и неотложности операции. Если показано экстренное хирургическое вмешательство, то количество исследований следует ограничить. Однако в большинстве клинических ситуаций возможно более широко обследование: первоначально риск оценивают на основании клинических показателей и типа операции, а затем проводят (при необходимости) электрокардиографию (ЭКГ) в покое, лабораторные анализы и неинвазивные (стресс) пробы.

За последние 30 лет на основании многофакторного анализа результатов обсервационных исследований были разработаны несколько индексов, отражающих связь между клиническими показателями и периоперационной сердечной заболеваемостью и смертностью. Хорошо известны индексы, предложенные Goldman (1977), Detsky (1986) и Lee (1999) [5,31,32]. Индекс Lee (см. табл. 5), который представляет собой модифицированный индекс Goldman, многими клиницистами и исследователями считается оптимальным инструментом оценки риска при некардиальных вмешательствах. Он был разработан на основании проспективного наблюдения за 2 893 пациентами (и валидирован у 1 422 пациентов), которым проводились различные исследования. После операции оценивали риск осложнений со стороны сердца. Индекс Lee рассчитывается на основании 5 основных предикторов

послеоперационных осложнений: ИБС в анамнезе, цереброваскулярная болезнь, сердечная недостаточность, инсулинзависимый сахарный диабет и нарушение функции почек. При расчете индекса учитывают также риск, связанный с самой операцией. Каждому фактору присваивается 1 балл. Частота основных осложнений со стороны сердца составляет, соответственно, 0,4, 0,9, 7 и 11 %, если значения индекса равны 0, 1, 2 и 3 балла. Площадь под кривой ROC при валидации индекса составила 0,81. Это свидетельствует о том, что индекс позволяет с высокой точностью дифференцировать пациентов, у которых развиваются и не развиваются кардиологические осложнения.

Однако в исследовании Lee и соавт. была слишком высокой доля пациентов, которым проводились то-ракальные (12%), сосудистые (21%) и ортопедические операции (35%). Кроме того, хотя число пациентов было достаточно большим, тем не менее статистическая сила исследования оказалась недостаточной для подтверждения значения различных предикторов, так как авторы наблюдали всего 56 осложнений со стороны сердца. При валидации индекса Lee в нескольких исследованиях было показано, что он, вероятно, является субоптимальным у пациентов с множественными факторами риска [6]. Фактически хирургические вмешательства были разделены на два типа. К операциям первого типа (высокий риск) были отнесены интраперитонеальные вмешательства, операции на органах грудной клетки и сосудах выше паховой области, ко второму — все остальные нелапароскопические вмешательства, в том числе ортопедические, абдоминальные и сосудистые. Имеются данные о том, что более подробная классификация (например, модуль Erasmus, см. табл. 5) позволяет точнее оценить риск [6]. При применении этой модели подробное описание типа операции и возраст увеличивали прогностическую точность оценки риска периоперационных кардиологических осложнений (площадь под кривой ROC для оценки риска сердечно-сосудистой смертности увеличилась с 0,63 до 0,85).

**Таблица 5. Индекс Lee и модель Erasmus: клинические факторы риска, используемые для предоперационной стратификации риска [5,6]**

Клинические показатели	Индекс Lee	Модель Erasmus
ИБС (стенокардия и/или ИМ)	X	X
Хирургический риск	Высокий	Высокий, средний, низкий
Сердечная недостаточность	X	X
Инсульт / ТИА	X	X
Инсулинозависимый диабет	X	X
Почечная дисфункция/диализ	X	X
Возраст		X

Рекомендации по стратификации риска осложнений со стороны сердца	Класс	Уровень
Для стратификации риска рекомендуется использовать клинические факторы риска	I	B
Для расчета риска рекомендуется использовать индекс Lee, который определяют на основании 6 показателей	I	A

## Биомаркеры

Биологические маркеры, или биомаркеры, — это объективные показатели, которые могут быть измерены и отражают биологические или патологические процессы или ответ на лечение. В хирургической практике можно выделить маркеры ишемии и повреждения миокарда, воспаления и функции ЛЖ.

Сердечные тропонины T и I (сTnT и сTnI) — это основные маркеры ИМ, так как по чувствительности и тканевой специфичности они превосходят другие доступные показатели [33,34]. Прогностическое их значение не зависит от такового других факторов риска, таких как отклонение сегмента ST и функция ЛЖ, и дополняет последние. Прогностическое значение даже небольшого увеличения уровней тропонинов было подтверждено в нескольких популяционных и клинических исследованиях (TACTICS-TIMI 18, FRISC II, OPUS-TIMI) [35,36], в том числе у пациентов не только высокого, но среднего риска. Уровни сTnI и сTnT, по-видимому, имеют одинаковое значение в оценке риска у пациентов с ОКС при наличии и отсутствии почечной недостаточности [33]. Риск смерти от любых причин у пациентов с терминальным поражением почек и даже небольшим увеличением уровня сTnT в 2-5 раз выше, чем у пациентов, у которых этот маркер не определяется. Установлено, что даже небольшое увеличение уровня сTnT в периперационном периоде отражает клинически значимое повреждение миокарда и указывает на ухудшение прогноза [37]. Разработка новых биомаркеров, в том числе высокочувствительных тропонинов, будет способствовать дальнейшему увеличению точности оценки поражения миокарда. Следует отметить, что увеличение уровней тропонинов наблюдается при многих состояниях. Диагностировать ИМ без подъема сегмента ST следует не только на основании биомаркеров. Маркеры воспаления позволяют выделить пациентов, у которых выше риск наличия нестабильной бляшки в коронарных артериях. С-реактивный белок (СРБ) — это белок острой фазы, который образуется в печени. СРБ содержится также в гладкомышечных клетках пораженных атеросклерозом артерий и играет роль на разных этапах атерогенеза и дестабилизации бляшек, включая экспрессию молекул адгезии, индукцию секреции оксида азота, нарушение функции комплемента и подавление фибринолиза [38]. Однако в хирургической практике нет данных, подтверждающих воз-

можность применения СРБ для выбора стратегии снижения риска.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный про-BNP (NT-proBNP) выделяются кардиомиоцитами в ответ на напряжение стенки миокарда. Их уровни повышены на любой стадии сердечной недостаточности независимо от наличия ишемии миокарда. Уровни BNP и NT-proBNP считают важными прогностическими показателями у нехирургических пациентов с сердечной недостаточностью, ОКС и стабильной ИБС [39–41]. Уровни BNP и NT-proBNP перед операцией позволяют оценить риск поздней смертности и кардиологических осложнений после обширных операций на сосудах [42–46].

Клиническое значение биомаркеров в хирургической практике изучалось в немногочисленных проспективных контролируемых исследованиях. В настоящее время широкое их применение в качестве индекса повреждения клеток рекомендовать нельзя.

Рекомендации по применению биомаркеров	Класс	Уровень
У пациентов высокого риска возможно измерение уровней NT-proBNP и BNP с целью независимой оценки риска периперационных и поздних осложнений со стороны сердца	IIa	B
Рутинное применение биомаркеров для профилактики осложнений со стороны сердца не рекомендуется	III	C

## Неинвазивные исследования

Неинвазивные исследования перед операцией позволяют собрать информацию о трех факторах риска: дисфункции ЛЖ, ишемии миокарда и поражении клапанов сердца, — которые повышают риск неблагоприятных исходов после операции. Функцию ЛЖ в покое оценивают с помощью различных методов. Для диагностики ишемии миокарда могут быть использованы ЭКГ, проба с нагрузкой и другие неинвазивные методы. Алгоритм стратификации риска на основании ишемии миокарда и функции ЛЖ соответствует такому у нехирургических пациентов с известной или предполагаемой ИБС [47]. Неинвазивные тесты имеют значение не только для решения вопроса о реваскуляризации коронарных артерий, но для выбора техники хирургической операции, метода анестезии и оценки долгосрочного прогноза. Для диагностики поражения клапанов сердца лучше использовать эхокардиографию (см. ниже).

### Неинвазивные методы

#### Электрокардиография

ЭКГ в 12 отведениях часто проводится перед операцией для оценки сердечно-сосудистого риска. При ИБС результаты ЭКГ имеют важное прогностическое

значение и позволяют предсказать отдаленные исходы независимо от клинических данных и периоперационной ишемии [48]. Однако ЭКГ может быть нормальной, или ее результаты оказываются неспецифическими у пациентов как с ишемией, так и с инфарктом миокарда. Необходимость регистрации ЭКГ перед любыми операциями активно дискутируется. В ретроспективное исследование были включены 23 036 пациентов, которым планировались 28 457 хирургических вмешательств. При наличии изменений на ЭКГ частота сердечно-сосудистой смерти была выше, чем при их отсутствии (1,8% vs. 0,3%). У пациентов, которым проводились операции низкого риска или низкого/среднего риска, абсолютная разница сердечно-сосудистой смертности при наличии и отсутствии ЭКГ-изменений составила всего 0,5% [49].

Рекомендации по регистрации ЭКГ	Класс	Уровень
Зарегистрировать ЭКГ перед операцией рекомендуется пациентам с факторами риска, которым проводится оперативное вмешательство, ассоциирующееся со средним или высоким риском	I	B
Регистрация ЭКГ возможна перед операцией низкого риска у пациентов с факторами риска	IIa	B
Регистрация ЭКГ возможна у пациентов без факторов риска, которым планируется операция, ассоциирующаяся со средним риском	IIb	B
Регистрация ЭКГ не рекомендуется пациентам без факторов риска, которым проводится операция низкого риска	III	B

### Оценка функции левого желудочка

Функцию ЛЖ в покое перед операцией можно со сходной точностью определить с помощью радионуклидной вентрикулографии, фотонно-эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии высокого разрешения (КТ) [50]. Широкое применение эхокардиографии для оценки функции ЛЖ перед операцией не рекомендуется, однако она может быть выполнена при отсутствии симптомов, если проводится операция высокого риска. По данным мета-анализа исследований, снижение фракции выброса ЛЖ до <35% позволяло предсказать периоперационный риск нефатального ИМ и сердечной смерти с чувствительностью 50% и специфичностью 91% [51]. Ограниченное прогностическое значение функции ЛЖ в хирургической практике может отражать невозможность выявления тяжелой ИБС. Рекомендации по предоперационному обследованию пациентов с шумами в сердце (в отсутствие симптомов) рассматриваются в разделе, посвященном порокам клапанов сердца.

Рекомендации по эхокардиографии в покое	Класс	Уровень
Перед операциями высокого риска рекомендуется исследование функции ЛЖ с помощью эхокардиографии	IIa	C
У бессимптомных пациентов проведение эхокардиографии для оценки состояния ЛЖ не рекомендуется	III	B

### Неинвазивные исследования у пациентов с ИБС

Основным методом диагностики ишемии является проба с физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре. Проба с нагрузкой позволяет оценить функциональное состояние пациентов, ответную реакцию АД и частоты сердечных сокращений и выявить ишемию миокарда на основании изменений сегмента ST. Точность пробы с нагрузкой оказалась вариабельной. По данным мета-анализа исследований, у пациентов, которым проводились операции на сосудах, результаты пробы на тредмиле характеризовались достаточно низкой чувствительностью (74%, 95% ДИ 60–88%) и специфичностью (69%, 95% ДИ 60–78%) по сравнению с таковыми в обычной клинической практике [51]. Положительное предсказательное значение составило всего 10%, но отрицательное прогностическое значение было очень высоким (98%). Однако стратификация риска на основании пробы с нагрузкой невозможна у пациентов с ограниченной толерантностью к физической нагрузке, которые неспособны достичь порога ишемии миокарда. Кроме того, изменения сегмента ST, имевшиеся до пробы, особенно в отведениях V5 и V6, затрудняют анализ результатов пробы. Развитие ишемии миокарда при низкой нагрузке ассоциируется со значительным увеличением риска осложнений со стороны сердца в периоперационном и отдаленном периодах. Напротив, появление ишемии при высокой нагрузке ассоциируется со значительно более низким риском [30]. Если толерантность к физической нагрузке ограничена, возможно проведение фармакологических стресс-проб (радиоизотопной сцинтиграфии или эхокардиографии).

Роль изучения перфузии миокарда для оценки риска перед операцией убедительно доказана. У пациентов с ограниченной толерантностью к физической нагрузке применяют фармакологические средства (дипиридамола, аденозин или добутамин). Исследования проводят во время нагрузки и в покое, чтобы выявить обратимые (ишемия) или необратимые дефекты (рубцовая или нежизнеспособная ткань).

Прогностическое значение ишемии миокарда, которую оценивали с помощью полуколичественной сцинтиграфии с дипиридамолом, изучали при мета-анализе исследований, проводившихся в сосудистой хирургии [52]. Конечными точками исследований были периоперационная смерть и ИМ. В мета-анализ были

включены 9 исследований (всего 1 179 пациентов). Частота осложнений со стороны сердца в течение 30 дней составила 7%. По данным этого анализа, обратимая ишемия, поражающая менее 20% миокарда ЛЖ, не повышала вероятность осложнений по сравнению с таковой при отсутствии ишемии. У пациентов с распространенными обратимыми дефектами выявили увеличение риска. При поражении 20-29% миокарда ЛЖ отношение шансов (ОШ) составило 1,6 (95% ДИ 1,0–2,6), 30–39% – 2,9 (95% ДИ 1,6–5,1), 40–49% – 2,9 (95% ДИ 1,4 – 6,2) и 50% – 11 (95% ДИ 5,8–20).

По данным второго мета-анализа, в котором изучалось прогностическое значение 6 диагностических тестов, чувствительность перфузионной сцинтиграфии составила 83% (95% ДИ 77–92%), а специфичность – 47% (95% ДИ 41–57%) [51–53]. Положительное и отрицательное предсказательные значения равнялись 11 и 97%, соответственно.

В третий мета-анализ были включены 10 исследований, в которых изучалось значение сцинтиграфии с таллием-201 и дипиридамолом у пациентов, которым предстояли операции на сосудах, на протяжении 9 лет (1985–1994) [53]. Частота сердечной смерти и нефатального ИМ в течение 30 дней составила 1% у пациентов с нормальными результатами сцинтиграфии, 7% – у пациентов с фиксированными дефектами накопления и 9% у пациентов с обратимыми дефектами накопления. Более того, в 3 исследованиях, в которых применяли полуколичественные индексы, была выявлена более высокая частота осложнений у пациентов с, по меньшей мере, двумя обратимыми дефектами накопления.

В целом положительное предсказательное значение обратимых дефектов при оценке риска периоперационной смерти или ИМ за последние годы снизилось. Это, вероятно, отражает изменение тактики периоперационного ведения и хирургических вмешательств, которое приводит к снижению частоты осложнений со стороны сердца у пациентов с ишемией миокарда, выявленной с помощью стресс-тестов. Однако, учитывая высокую чувствительность сцинтиграфии в диагностике ИБС, у пациентов с нормальными результатами теста прогноз прекрасный. Сцинтиграфия миокарда с добутамином характеризуется высокой безопасностью. Артериальная гипотония (снижение систолического АД на 40 мм рт.ст.) отмечена у 3,4% пациентов, а серьезные аритмии – у 3,8% из 1 076 пациентов. Все аритмии исчезали спонтанно или были купированы метопрололом [54].

Стресс-эхокардиографию с физической нагрузкой или фармакологическими средствами (добутамином, дипиридамолом) широко применяли для оценки риска перед операциями. Метод позволяет оценить функ-

цию ЛЖ в покое, состояние клапанов и наличие и распространенность индуцированной ишемии миокарда [55]. В одном исследовании у 530 пациентов проверяли значение эхокардиографии с добутамином для оценки кардиального риска перед несосудистыми операциями [56]. Предикторами осложнений после операций у пациентов с ишемией были сердечная недостаточность (ОШ 4,7, 95% ДИ 1,6–14,0) и пороговая частота сердечных сокращений, составляющая менее 60% от максимальной (ОШ 7,0, 95% ДИ 2,8–17,6). По данным стресс-эхокардиографии, риск был низким (отсутствие ишемии) у 60% пациентов, средним (порог ишемии 60%) – у 32% и высоким (порог ишемии <60%) – у 8%; частота послеоперационных осложнений в этих группах составила 0,9 и 43%, соответственно. По данным недавно выполненного мета-анализа, чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии при оценке риска периоперационной сердечной смерти и ИМ составили 85% и 70%, соответственно [51]. Стресс-эхокардиография характеризуется приемлемой переносимостью (небольшим риском аритмий и снижением систолического АД не более чем на 40 мм рт.ст.). Этот метод не следует использовать у пациентов с тяжелыми аритмиями, выраженной гипертонией, аневризмой аорты, осложнившейся тромбозом, или артериальной гипотонией.

В целом стресс-эхокардиография имеет высокое отрицательное предсказательное значение (от 90 до 100%): отрицательный результат пробы ассоциируется с очень низкой частотой осложнений со стороны сердца и указывает на безопасность планируемого хирургического вмешательства. Однако положительное предсказательное значение относительно низкое (от 25 до 45%); это означает, что вероятность развития осложнений после операции невелика даже при асинергии стенки ЛЖ, выявленной при стресс-эхокардиографии.

По данным мета-анализа 15 исследований, в которых сравнивали роль сцинтиграфии миокарда с таллием-201 и дипиридамолом и стресс-эхокардиографии в стратификации риска перед сосудистыми операциями, прогностическое значение двух методов было сопоставимым, хотя точность варьировалась в зависимости от распространенности ИБС [53]. При низкой вероятности ИБС диагностическая точность была меньше, чем при высокой вероятности ИБС.

Для диагностики ишемии миокарда может быть также использована МРТ. Этот метод позволяет выявить нарушения перфузии и сократимости стенок миокарда при стрессе и в покое [57]. Ишемия миокарда ассоциируется с более высокой частотой послеоперационных осложнений со стороны сердца. Следовательно, функциональная проба имеет преимущество перед диагностикой анатомического стеноза. Точность ди-

агностики ишемии по асинергии стенок (14 исследований, 754 пациента) — высокая; чувствительность составляет 83% (95% ДИ 79–88%), а специфичность — 86% (95% ДИ 81–91%). При сочетании асинергии стенки с дефектами перфузии (24 исследования; 1 516 пациентов) чувствительность метода увеличивается до 91% (95% ДИ 88–94%), однако специфичность снижается до 81% (95% ДИ 77–85%). МРТ с добутамином была выполнена у 102 пациентов, которым проводились обширные хирургические вмешательства [58]. В качестве признака ишемии миокарда использовали нарушения сократимости его стенок. По данным многофакторного анализа, ишемия миокарда была самым мощным предиктором послеоперационных кардиальных осложнений (смерти, ИМ и сердечной недостаточности).

Чувствительность и специфичность МР-ангиографии в диагностике ИБС (в качестве стандарта применяли коронарную ангиографию) составили 75% (95% ДИ 68–80%) и 85% (95% ДИ 78–90%), соответственно (16 исследований, 2 041 пораженный сосуд) или 88% (95% ДИ 82–92%) и 56% (95% ДИ 53–68%) (пациенты со стенозирующим коронарным атеросклерозом) [59]. В настоящее время нет данных о прогностическом значении результатов этого исследования при стратификации риска перед операцией.

КТ позволяет выявить отложение кальция в коронарных артериях, которое отражает наличие коронарного атеросклероза. Кроме того, мультиспиральная КТ может применяться для неинвазивной ангиографии. По данным мета-анализа клинических исследований (в качестве стандарта применяли коронарную ангиографию), чувствительность и специфичность метода составили 82% (95% ДИ 80–85%) и 91% (95% ДИ 90–92%), соответственно (8 исследований, 2 726 пораженных сосудов) или 96% (95% ДИ 94–98%) и 74% (95% ДИ 65–84%), соответственно (21 исследование, 1 570 пациентов) [60]. Возможность применения этого метода для стратификации риска перед операцией пока не изучалась. Использовать метод следует осторожно, учитывая риск облучения [61]. Перед операциями на клапанах сердца КТ-ангиографию применяли для исключения сопутствующей ИБС, что позволяло избежать коронарной ангиографии [62]. Метод может быть использован для стратификации риска, однако соответствующие исследования пока не проводились.

Как использовать эти данные на практике? Исследования следует проводить только в том случае, если их результаты могут изменить тактику периоперационного ведения. Пациенты с распространенной ишемией, выявленной с помощью стресс-тестов, относятся к группе высокого риска; в таких случаях стандартная терапия, по-видимому, недостаточна для

профилактики периоперационных осложнений со стороны сердца [63]. Проведение исследований может быть обоснованным перед операциями, ассоциирующимися с высоким риском у пациентов менее чем с тремя клиническими факторами риска. Однако у таких пациентов благоприятный эффект кардиопротективной терапии представляется достаточно высоким, что позволяет отказаться от стресс-тестов перед операцией. Результаты рандомизированного многоцентрового исследования DECREASE-II показали, что терапия бета-блокаторами сопровождается значительным снижением риска осложнений со стороны сердца после сосудистых операций, а результаты стресс-тестов не изменяли тактику периоперационного ведения больных [8]. Частота сердечной смерти и ИМ в течение 30 дней не отличалась у 770 пациентов, которым не проводили и проводили стресс-тесты (1,8% vs. 2,3%; ОР 0,78; 95% ДИ 0,28–2,1). Важно отметить, что обследование пациентов перед операцией задерживало ее выполнение более чем на 3 недели. Сходные рекомендации распространяются на пациентов, которым проводятся операции, ассоциирующиеся со средним риском, хотя результаты рандомизированных исследований отсутствуют. Учитывая низкую частоту осложнений после операций, сопровождающихся низким риском, маловероятно, что результаты теста у стабильных пациентов могут изменить тактику периоперационного ведения.

#### Рекомендации по проведению стресс-тестов перед операцией

	Класс	Уровень
Стресс-тесты рекомендуются перед операциями высокого риска у пациентов с, по меньшей мере, 3 факторами риска*	I	C
Стресс-тесты возможны перед операциями высокого риска у пациентов с 1-2 клиническими факторами риска	IIb	B
Стресс-тесты возможны перед операциями среднего и высокого риска	IIb	C
Стресс-тесты не рекомендуются перед операциями низкого риска	III	C

\*Факторы риска перечислены в табл. 13 (будет размещена в следующем номере)

#### Интегративная оценка сердечно-легочной функции

Изучение сердечно-легочной функции при физической нагрузке позволяет дать общую оценку ответной реакции легких, сердечно-сосудистой системы и скелетных мышц. Для этого проводят пробу с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле и анализируют вдыхаемый и выдыхаемый газ (с помощью маски или мундштука). Проба позволяет измерить потребление и утилизацию кислорода [64]. Чаще всего определяют потребление кислорода при максимальной нагрузке ( $VO_{2peak}$ ) и анаэробный порог ( $VO_{2AT}$ ) — нагрузку, при которой метаболические потребности превышают доставку кислорода и начина-

ется анаэробный метаболизм. Критериями низкого риска считают  $VO_{2peak} > 15$  мл/кг/мин и  $VO_{2AT} > 11$  мл/кг/мин. Эти показатели примерно соответствуют 4 MET [65]. Изучение реакции сердечно-легочной функции перед резекцией легких позволяет оценить риск оперативного вмешательства и оптимизировать тактику периоперационного ведения. В когортном исследовании у 204 пациентов, которым проводилась резекция доли или всего легкого,  $VO_{2peak} < 20$  мл/кг/мин было предиктором легочных и сердечных осложнений и смертности; значение  $VO_{2peak} < 12$  мл/кг/мин ассоциировалось с 13-кратным увеличением смертности [66]. В другом исследовании  $VO_{2AT}$  измеряли у 187 пожилых пациентов перед операциями на органах брюшной полости [67]. Общая летальность составила 5,9%. У пациентов с  $VO_{2AT} < 11$  мл/кг/мин ( $n = 55$ ) летальность составила 18%, а у пациентов с  $VO_{2AT} > 11$  мл/кг/мин ( $n = 132$ ) — 0,8% (ОР 24, 95% ДИ 3,1–183). Среди пациентов, у которых во время пробы определялись признаки ишемии миокарда, летальность составила 42% при  $VO_{2AT} < 11$  мл/кг/мин и только 4% при  $VO_{2AT} > 11$  мл/кг/мин ( $p < 0,001$ ). Изучение реакции сердечно-легочной функции позволяет получить прогностическую информацию у больных сердечной недостаточностью. Увеличение наклона кривой зависимости между минутной вентиляцией легких (VE) и образованием углекислого газа ( $VCO_2$ ) и снижение давления  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе ( $PETCO_2$ ) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, как и осцилляция вентиляции при физической нагрузке (циклические колебания минутной вентиляции в покое, сохраняющиеся при нагрузке) [68]. Результаты изучения реакции сердечно-легочной функции и MET могут не совпадать, что препятствует широкому применению первого метода. Такие факторы, как функция скелетных мышц и уровень физической тренировки, могут привести к заниженной оценке аэробной метаболической активности. Изучение сердечно-легочной функции возможно не во всех лечебных учреждениях. Роль этого метода в стратификации риска перед оперативными вмешательствами не установлена, поэтому он не может заменить пробу с нагрузкой в обычной практике.

### Ангиография

Коронарная ангиография — общепринятый инвазивный метод диагностики, который редко применяется для стратификации риска перед хирургическими вмешательствами. В рандомизированных клинических исследованиях его информативность в общей хирургии не изучалась. Более того, проведение инвазивного исследования может вызвать ненужную и непредсказуемую задержку планируемого хирургического вмешательства. Тем не менее, ИБС страдают значительное число пациентов, которым проводится опе-

ративное лечение. У больных с установленным диагнозом показания к ангиографии и реваскуляризации перед операцией соответствуют таковым в обычной практике [47,69–71]. Перед операцией рекомендуется обеспечить контроль ишемии с помощью лекарственных средств или ангиопластики, если хирургическое вмешательство может быть отложено.

Рекомендации по коронарной ангиографии перед операцией	Класс	Уровень
Ангиография перед операцией рекомендуется больным острым ИМ с подъемом сегмента ST	I	A
Ангиография перед операцией рекомендуется больным острым ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией	I	A
Ангиография перед операцией рекомендуется больным стенокардией, которая не отвечает на адекватную медикаментозную терапию	I	A
Ангиография возможна у стабильных пациентов с заболеваниями сердца, которым проводится операция высокого риска	IIb	B
Ангиография возможна у стабильных пациентов с заболеваниями сердца, которым проводится операция среднего риска	IIb	C
Ангиография не рекомендуется стабильным пациентам, которым проводится операция низкого риска	III	C

## Стратегии снижения риска

### Фармакотерапия

Развитию ИМ во время операции или в раннем послеоперационном периоде часто предшествует стойкая или рецидивирующая ишемия миокарда. Стресс, связанный с хирургическим вмешательством и анестезией, может спровоцировать ишемию за счет нарушения баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Стратегию снижения риска необходимо выбирать с учетом особенностей пациента и типа операции. Перед операцией следует уточнить наличие всех сердечно-сосудистых факторов риска и оптимизировать их контроль.

### Бета-блокаторы

В периоперационном периоде наблюдается выброс катехоламинов, который приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда и, соответственно, потребления кислорода. Цель применения бета-блокаторов в этом периоде — снижение потребления кислорода миокардом за счет уменьшения частоты сердечных сокращений, увеличения длительности диастолического наполнения и снижения сократимости миокарда [72]. Дополнительные кардиопротективные эффекты бета-блокаторов включают в себя перераспределение коронарного кровотока к субэндокарду, стабилизацию бляшки и

Таблица 6. Результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние периоперационной бета-блокады на послеоперационную смертность и риск развития нефатального ИМ

Исследование	n	Операция на сосудах (%)	Бета-блокаторы				Отбор пациентов с учетом риска	30-дневная смертность (%)		30-дневная частота ИМ (%)	
			Тип	Сроки до операции	Длительность (дни после операции)	Титрование дозы		Бета-блокатор	Контроль	Бета-блокатор	Контроль
Mangano <sup>76</sup>	200	40	Атенолол	30 мин	7	Нет	ИБС или ≥2 факторов риска	5/99 (5,1) <sup>a</sup>	12/101 (11,9) <sup>a</sup>	-	-
DECREASE <sup>9</sup>	112	100	Бисопролол	7 дней	30	Да	Полож. стресс-эхо с добутамином	2/59 (3,4)	9/53 (17,0)	0/59 (0)	9/53 (17,0)
POBBLE <sup>74</sup>	103	100	Метопролол тартрат	<24 ч	7	Нет	Нет	3/55 (5,4)	1/48 (2,1)	3/55 (5,5)	5/48 (10,4)
MaVS <sup>77</sup>	496	100	Метопролол сукцинат	2 ч	5	Нет	Нет	0/246 (0)	4/250 (1,6)	19/246 (7,7)	21/250 (8,4)
DIPOM <sup>75</sup>	921	7	Метопролол сукцинат	12 ч	8	Нет	Диабет	74/462 (16,0)	72/459 (15,7)	3/462 (0,6)	4/459 (0,9)
BBSA <sup>78</sup>	219	5	Бисопролол	>3 ч	10	Да	ИБС или ≥2 факторов риска	1/110 (0,9)	0/109 (0)	0/110 (0)	0/109 (0)
POISE <sup>10</sup>	8351	41	Метопролол сукцинат	2-4 ч	30	Нет	ИБС или атеросклероз или операции на крупных сосудах или ≥3 факторов риска	129/4174 (3,1)	97/4177 (2,3)	152/4174 (3,6)	215/4177 (5,1)

<sup>a</sup> в течение 6 мес

увеличение порога развития фибрилляции желудочков. [72] Рандомизированные исследования показали, что бета-блокаторы и другие средства, урежающие сердечный ритм, уменьшают ишемию миокарда в периоперационном периоде (по данным мониторингирования сегмента ST) [73]. Однако клиническую пользу бета-блокаторов можно оценить только на основании анализа частоты сердечно-сосудистых исходов. В рецензируемых журналах опубликованы результаты 7 многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние периоперационной бета-блокады на риск клинических исходов (табл. 6 и рис. 2) [9, 10, 74–78].

В трех исследованиях риск периоперационных

осложнений был высоким, учитывая тип хирургического вмешательства, наличие ИБС или сердечно-сосудистых факторов риска [9, 76, 78]. В трех исследованиях критерии включения не предполагали наличия клинических факторов риска за исключением сахарного диабета в одном исследовании [74, 75, 77]. В исследование POISE включали пациентов с различным риском периоперационных осложнений со стороны сердца [10].

В первом исследовании были рандомизированы 200 пациентов по меньшей мере с двумя факторами риска ИБС или с установленным диагнозом ИБС, которым проводились оперативные вмешательства под общей анестезией (в 40% случаев — операции на сосудах) [76]. Применение атенолола сопровождалось значительным

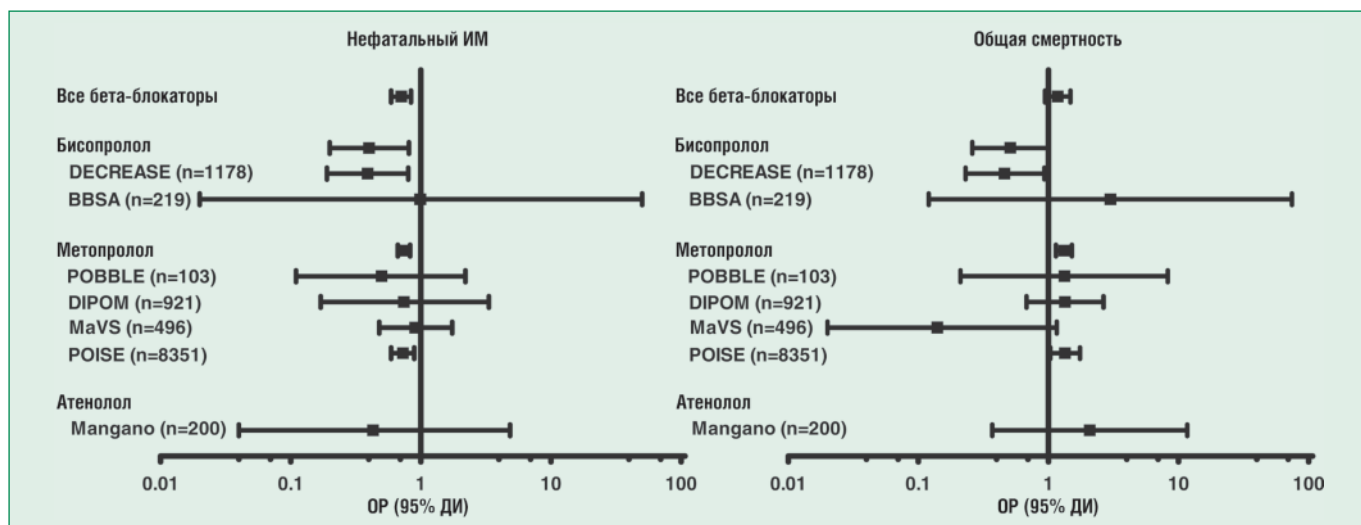


Рисунок 2. Эффект бета-блокаторов на 30-дневную частоту нефатального ИМ и общую смертность в 7 рандомизированных исследованиях

снижением общей смертности и увеличением выживаемости без осложнений через 6 месяцев; этот эффект сохранялся в течение 2 лет. В исследование DECREASE из 1 453 больных были отобраны 112 пациентов, у которых имелся, по меньшей мере, один сердечно-сосудистый фактор риска и были положительными результаты стресс-эхокардиографии (исключая распространенную асинергию стенки) [9]. Перед сосудистыми операциями пациентам проводили стандартное лечение или, по крайней мере, за 1 неделю назначали бисопролол, дозу которого подбирали с учетом частоты сердечных сокращений. Частота сердечной смерти и/или ИМ в группе бисопролола снизилась на 89% (3,4% vs 34%,  $p < 0,001$ ), причем этот эффект сохранялся в течение 3 лет.

В исследование POBBLE были включены 103 пациента низкого риска, которым проводили плановые операции на инфраренальных сосудах. Их рандомизировали на группы метопролола тартрата и плацебо [74]. Частота смерти, ИМ или инсульта в течение 30 дней после операции достоверно не различалась между двумя группами (13 и 15%, соответственно,  $p = 0,78$ ). Риск сердечно-сосудистых осложнений был низким, а пациентов с ИМ в течение предыдущих 2 лет из исследования исключали. В исследовании MaVS были рандомизированы 497 пациентов, которым проводились операции на абдоминальных или инфраингвинальных сосудах; им назначали метопролола сукцинат или плацебо [77]. Суммарная частота смерти, ИМ, сердечной недостаточности или инсульта в течение 30 дней не различалась между группами метопролола и плацебо (10,2 и 12%, соответственно,  $p = 0,57$ ). Индекс Lee составил  $\leq 2$  у 90% пациентов и  $\leq 1$  у 60%.

В исследование DIPOM был включен 921 пациент с сахарным диабетом в возрасте  $\geq 39$  лет и длительностью операции  $\geq 1$  ч (у 39% пациентов проводились операции, ассоциирующиеся с низким риском) [75]. Пациентов рандомизировали на группы метопролола сукцината и плацебо. Суммарная частота смерти, ИМ, нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности в течение 30 дней достоверно не различалась между группами метопролола и плацебо (6 и 5%, соответственно,  $p = 0,66$ ). Однако только 54% пациентов имели ИБС в анамнезе или дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска и перенесли операции, ассоциирующиеся с высоким или средним риском.

В исследовании POISE рандомизировали 8 351 пациента на группы метопролола сукцината или плацебо [10]. Пациенты были в возрасте старше 45 лет. Критериями включения были ССЗ, по меньшей мере, 3 из 7 сердечно-сосудистых факторов риска или операции на крупных сосудах. Метопролол сукцинат назначали в дозе 100 мг за 2–4 ч до операции, 100 мг в первые 6 ч после операции (вторую дозу не вводили, если си-

столическое АД падало ниже 100 мм рт.ст.). Поддерживающую терапию назначали через 12 ч. Суммарная доза метопролола в первые 24 ч достигала 400 мг, по крайней мере у части пациентов. Суммарная частота смерти, ИМ или нефатальной остановки сердца в течение 30 дней снизилась на 17% (5,8% vs 6,9%,  $p = 0,04$ ). Однако снижение частоты нефатального ИМ на 30% (3,6% vs 5,1%,  $p < 0,001$ ) частично нивелировалось увеличением общей смертности на 33% (3,1% vs 2,3%,  $p = 0,03$ ) и двукратным увеличением риска инсульта (1,0% vs 0,5%,  $p = 0,005$ ). Гипотония чаще встречалась у пациентов группы метопролола (15,0% vs 9,7%,  $p < 0,0001$ ). Анализ post hoc показал, что артериальная гипотония была основным фактором риска смерти и инсульта.

В 7 мета-анализах были обобщены результаты 5, 11, 6, 15, 8, 22 и 33 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность периоперационной бета-блокады, соответственно, у 586, 866, 632, 1 077, 2 437, 2 057 и 12 306 пациентов [79–85]. Результаты 5 мета-анализов показали значительное снижение риска периоперационной ишемии миокарда и ИМ у пациентов, получавших бета-блокаторы [79–83]. В двух мета-анализах было выявлено значительное снижение частоты периоперационной ишемии миокарда, ИМ и сердечной смертности [84,85]. Снижение риска было более значительным у пациентов высокого риска. По данным последнего мета-анализа, лечение бета-блокаторами позволяет избежать 16 случаев нефатального ИМ на 1000 пациентов ценой 3 случаев нефатального инсульта и (возможно) 3 случаев фатальных осложнений со стороны сердца и других органов [83]. Однако следует учитывать, что основной вклад в результаты мета-анализов внесло исследование POISE. Фактически 80% случаев смерти, ИМ и инсульта были зарегистрированы в этом исследовании. В связи с этим обоснован более детальный анализ результатов исследования POISE и других исследований (табл. 7). Во-первых, в исследовании POISE общая смертность увеличилась на 34% у пациентов, получавших бета-блокаторы; в остальных исследованиях лечение бета-блокаторами ассоциировалось со снижением, хотя и недостоверным, общей и сердечно-сосудистой смертности. Различия эффектов лечения, по-видимому, отражают высокую смертность больных, получавших бета-блокаторы в исследовании POISE (3,1% vs 1,9% в других исследованиях), а не разницу смерти пациентов контрольных групп (2,3% vs 2,5%). В связи с этим необходимо понять причину и определить сроки смерти в исследовании. Случаи смерти в периоперационном периоде в исследовании POISE у пациентов, получавших метопролола сукцинат, ассоциировались с артериальной гипотонией, брадикардией и инсультом. Цереброваскулярная болезнь в анамнезе повышала риск

Таблица 7. Мета-анализ эффектов периоперационной бета-блокады при некардиальных операциях (общая и сердечно-сосудистая смертность) [95]

Исследование	Общая смертность					Сердечно-сосудистая смертность				
	n	Смертность (%)	ОР (95% ДИ)	p для однородности ОР	Польза на 1000 (SD)	n	Смертность (%)	ОР (95% ДИ)	p для однородности ОР	Польза на 1000 (SD)
<b>POISE</b>										
Бета-блокатор	4174	129 (3,1)	1,34 (1,03-1,75)	0,027	-7,7 (3,6)	4174	75 (1,8)	1,40 (0,92-1,84)	0,086	-4,1 (2,7)
Контроль	4177	97 (2,3)				4177	58 (1,4)			
<b>Другие исследования</b>										
Бета-блокатор	1896	36 (1,9)	0,74 (0,47-1,17)		6,4 (5,0)	1866	18 (1,0)	0,70 (0,37-1,31)		4,1 (3,7)
Контроль	1615	41 (2,5)				1598	22 (1,4)			
<b>Другие исследования, указан риск инсульта</b>										
Бета-блокатор	1536	31 (2,0)	1,01 (0,60-1,69)	0,017	-0,1 (5,2)	1536	16 (1,0)	1,08 (0,52-2,25)	0,021	-0,8 (3,7)
Контроль	1346	27 (2,0)				1346	13 (1,0)			
<b>Другие исследования, не указан риск инсульта</b>										
Бета-блокатор	360	5 (1,4)	0,26 (0,09-0,72)		38,2 (14,9)	330	2 (0,6)	0,16 (0,04-0,77)		29,7 (12,4)
Контроль	269	14 (5,2)				252	9 (3,6)			

инсульта. Гипотония может быть следствием применения высокой дозы метопролола без ее титрования. Считается, что метопролол в дозе 200 мг по активности сопоставим с атенололом в дозе 100 мг и бисопрололом в дозе 10 мг.

Различия протективного эффекта бета-блокаторов могут отражать особенности пациентов, типа хирургического вмешательства и бета-блокатора (скорость и длительность действия, титрование дозы и тип препарата). На результаты мета-анализов могло оказать влияние включение различных исследований, в которых не оценивался периоперационный сердечно-сосудистый риск или изучалась только одна доза бета-блокатора перед анестезией без дополнительной терапии после операции [84]. Результаты недавно проведенного мета-анализа позволили предположить, что разница кардиопротективного эффекта бета-блокаторов в разных исследованиях преимущественно связана с вариабельностью снижения частоты сердечных сокращений [86]. Если удавалось добиться жесткого контроля частоты сердечных сокращений, то снижение частоты послеоперационного ИМ обладало высокой степенью статистической значимости.

Хотя результаты обсервационных исследований следует интерпретировать с осторожностью, они позволяют получить дополнительные представления о взаимодействии между стратификацией риска и периоперационной бета-блокадой. В проспективном когортном исследовании бета-блокаторы получали 360 (27%) из 1 351 пациента, которым проводили операции на сосудах [63]. Во всей выборке исследования у 83% пациентов имелось менее 3 сердечно-сосудистых факторов риска. При лечении бета-блокаторами у этих пациентов риск смерти и ИМ был ниже (0,8%), чем без лечения (2,3%). У 17% пациентов выявили  $\geq 3$

факторов риска. В этой выборке лечение бета-блокаторами привело к снижению риска смерти или ИМ с 5,8 до 2,0% в отсутствие ишемии при нагрузке и с 33 до 2,8% при ее наличии в 1-4 сегментах миокарда. У пациентов с распространенной ишемией миокарда при нагрузке ( $\geq 5$  из 16 сегментов миокарда) риск смерти или ИМ был высоким независимо от лечения бета-блокаторами (33% при их применении и 36% без лечения).

В крупном ретроспективном когортном исследовании были проанализированы истории болезни 663 635 пациентов, которым проводились некардиальные операции (в 30% случаев были выполнены вмешательства, ассоциирующиеся с высоким риском) [87]. Госпитальная летальность у 119 632 пациентов, получавших бета-блокаторы, и 216 220 пациентов, которым не назначали препараты этой группы, не различалась (2,3% vs 2,4%, соответственно,  $p=0,68$ ). Однако результаты лечения зависели от профиля риска. Лечение бета-блокаторами привело к значительному снижению смерти, если индекс Lee составлял  $\geq 3$ . У пациентов со значениями индекса 1 или 2 разница в смертности отсутствовала. Летальность увеличилась у пациентов с самым низким риском (индекс Lee 0).

Рандомизированные исследования у пациентов высокого риска, когортные исследования и мета-анализы подтвердили снижение сердечной смертности и частоты ИМ при применении бета-блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, которым проводятся операции высокого риска (в основном на сосудах). Периоперационная бета-блокада у таких пациентов оправдана с экономической точки зрения. Однако у пациентов с распространенной ишемией миокарда, подтвержденной стресс-тестами, отмечается очень высокий риск периоперационных

осложнений со стороны сердца, несмотря на лечение бета-блокаторами. В то же время, рандомизированные исследования у пациентов низкого риска и когортные исследования показали, что периоперационная бета-блокада не приводит к снижению частоты осложнений со стороны сердца у пациентов без сердечно-сосудистых факторов риска. В ретроспективном когортном исследовании [87] и исследовании POISE [10] была отмечена возможность увеличения риска смерти. Брадикардия и гипотония могут иметь неблагоприятное значение у пациентов с атеросклерозом и, возможно, способствуют развитию инсульта.

Полученные данные не дают оснований подвергать пациентов возможному риску побочных эффектов при отсутствии доказанной пользы. Вопрос о применении бета-блокаторов продолжает дискутироваться у пациентов группы среднего риска, у которых имеются 1-2 фактора риска. Результаты исследования DECREASE IV свидетельствуют о том, что бета-блокаторы следует применять при оперативных вмешательствах, ассоциирующихся со средним риском [88]. У пациентов, рандомизированных в группу бисопролола ( $n=533$ ), частота первичной конечной точки была ниже, чем в контрольной группе (2,1% vs 6,0%, ОР 0,34, 95% ДИ 0,17–0,67). Увеличение смертности при периоперационном применении бета-блокаторов было отмечено в обсервационных исследованиях [89,90]. Лечение бета-блокаторами следует продолжать при наличии ИБС или аритмий. Если их назначают для лечения артериальной гипертонии, то отсутствие доказательств более выраженного периоперационного кардиопротективного эффекта по сравнению с таковым других антигипертензивных средств не позволяет рекомендовать модификацию терапии. Бета-блокаторы не следует отменять у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью, связанной с систолической дисфункцией ЛЖ. При декомпенсированной сердечной недостаточности могут потребоваться снижение дозы бета-блокаторов или временный перерыв в лечении [91]. Хирургическое вмешательство следует, по возможности, отложить и выполнить при стабильном состоянии больного на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Необходимо учитывать противопоказания к назначению бета-блокаторов (астма, тяжелые нарушения проводимости, выраженная брадикардия и артериальная гипотония). Бета-блокаторы не противопоказаны пациентам с перемежающейся хромотой, так как в рандомизированных исследованиях не было отмечено ухудшение этого симптома [92]. Недавно было показано, что кардиоселективные бета-блокаторы снижали смертность больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которым проводились сосудистые операции [93]. При отсутствии противопоказаний дозу бета-блокаторов следует тит-

Рекомендации по применению бета-блокаторов	Класс	Уровень
Бета-блокаторы рекомендуются пациентам с ИБС или ишемией миокарда, подтвержденной с помощью стресс-тестов перед операцией	I	B
Бета-блокаторы рекомендуются пациентам, которым проводятся плановые операции, ассоциирующиеся с высоким риском	I	B
У пациентов, принимавших бета-блокаторы по поводу ИБС, аритмий или гипертонии, лечение следует продолжить	I	C
Применение бета-блокаторов возможно у пациентов, которым проводятся операции, ассоциирующиеся со средним риском	IIa	B
У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией, получавших бета-блокаторы, лечение может быть продолжено	IIa	C
Применение бета-блокаторов возможно у пациентов с факторами риска, если проводятся операции, ассоциирующиеся с низким риском	IIb	B
Периоперационное применение высоких доз бета-блокаторов без титрования дозы не рекомендуется	III	A
Бета-блокаторы не рекомендуется назначать пациентам без факторов риска, если им проводятся операции с низким риском	III	B
Лечение в идеале следует начинать за 30 дней – 1 неделю до операции. Целевая частота сердечных сокращений – 60-70 уд. в минуту, систолическое АД > 100 мм рт.ст.		

ровать, чтобы добиться снижения частоты сердечных сокращений до 60-70 в минуту. Предпочтительно применение кардиоселективных бета-блокаторов без собственной симпатомиметической активности.

Сроки начала лечения и выбор оптимальной дозы бета-блокатора тесно связаны друг с другом. Периоперационная ишемия миокарда и уровень тропонина уменьшаются, а отдаленные исходы улучшаются у пациентов с пониженной частотой сердечных сокращений [94]. С другой стороны, следует избегать развития брадикардии и артериальной гипотонии. Соответственно, нецелесообразно начинать лечение с высоких стартовых доз. Дозу бета-блокатора необходимо титровать, поэтому лечение лучше начинать за 30 дней – 1 неделю до операции. Лечение следует начать с 2,5 мг бисопролола или 50 мг метопролола сукцината. Затем дозы увеличивают, чтобы поддерживать частоту сердечных сокращений в покое в пределах 60-70 в минуту, а систолическое АД – на уровне > 100 мм рт.ст. Целевая частота сердечных сокращений одинакова на протяжении всего периоперационного периода. Если невозможен прием бета-блокаторов внутрь, их можно вводить внутривенно. При появлении тахикардии после операции в первую очередь необходимо устранить ее причину, например, гиповолемию, боль, кровопотерю или инфекцию, а не увеличивать дозу бета-блокатора.

На основании рандомизированных исследований нельзя определить оптимальную длительность терапии бета-блокаторами после операции. Развитие поздних осложнений со стороны сердца является основанием для продолжения лечения в течение, по меньшей мере, нескольких месяцев. Длительное лечение показано пациентам с положительными результатами стресс-тестов перед операцией. Целесообразно применять кардиоселективные бета-блокаторы без собственной симпатомиметической активности, которые обладают длительным периодом полувыведения, например бисопролол (табл. 7) [95].

### Статины

Статины, снижающие уровни липидов, часто назначают пациентам с ИБС или факторами риска ее развития. Пациентам с атеросклерозом сонных, периферических, почечных артерий и аорты следует проводить вторичную профилактику статинами независимо от хирургического лечения [96]. Статины вызывают стабилизацию бляшки в коронарных артериях за счет подавления окисления липидов, воспаления, матриксных металлопротеиназ и апоптоза клеток и увеличения уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ и содержания коллагена. Так называемые «плейотропные» эффекты статинов могут способствовать профилактике разрыва бляшки и развития ИМ в периоперационном периоде [97].

В многочисленных крупных клинических и обсервационных исследованиях показан благоприятный эффект периоперационного применения статинов [98,99]. В первом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании 100 пациентов получали аторвастатин 20 мг или плацебо в течение 45 дней перед плановой операцией на сосудах независимо от сывороточной концентрации холестерина [100]. Оперативное вмешательство выполнялось в среднем через 31 день после рандомизации, а длительность наблюдения составила 6 месяцев. Терапия аторвастатином в течение указанного срока привела к значительному снижению риска кардиальных осложнений (8% vs 26%,  $p=0,03$ ). При мета-анализе 12 ретроспективных и 3 проспективных исследований ( $n=223\,010$ ) было установлено, что статины снижают смертность после общехирургических вмешательств на 44% и после сосудистых операций — на 59% [98]. Недавно было проведено рандомизированное контролируемое исследование DECREASE III. В целом 497 пациентов были распределены на группы флувастатина замедленного высвобождения (80 мг/сут) или плацебо за 37 дней до сосудистой операции. Частота ишемии миокарда в двух группах составила 10,8% и 19,0%, соответственно (ОР 0,55, 95% ДИ 0,34–0,88), а частота сердечной смерти или ИМ — 4,8% и 10,2% (ОР 0,47, 95% ДИ 0,24–

0,94) [101].

Высказывались опасения по поводу применения статинов в периоперационном периоде, учитывая риск миопатии и рабдомиолиза. Выделяют многочисленные факторы, повышающие вероятность миопатии при оперативных вмешательствах, например ухудшение функции почек после обширных операций и применение различных лекарственных веществ во время анестезии. Кроме того, лечение анальгетиками и боль после операции могут маскировать признаки миопатии. Если миопатия не будет диагностирована, то продолжение терапии статинами может осложниться рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью. Однако исследований, подтверждающих эту гипотезу, нет (за исключением описаний случаев). В ретроспективном исследовании у 981 пациента, которым проводились сосудистые операции, не было отмечено случаев рабдомиолиза, значительного повышения активности КФК или увеличения частоты миопатии при применении статинов [102].

Недавно было высказано предположение, что прекращение приема статинов может сопровождаться феноменом отмены и нежелательно [99,103]. Возможным недостатком в периоперационном периоде является отсутствие внутривенных форм статинов.

В связи с этим рекомендуется назначение статинов с длительным периодом высвобождения, таких как розувастатин, аторвастатин и флувастатин.

Рекомендации по применению статинов	Класс	Уровень
У хирургических пациентов высокого риска рекомендуется начать лечение статинами за 30 дней – 1 нед до операции	I	B
Лечение статинами рекомендуется продолжать в периоперационном периоде	I	C

### Нитраты

Нитроглицерин уменьшает ишемию миокарда. В одном небольшом контролируемом исследовании было выявлено уменьшение периоперационной ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, которым во время операции внутривенно вводили нитроглицерин [104]. Однако препарат не оказывал влияние на частоту ИМ или сердечной смерти. Эти данные были подтверждены в сходном исследовании, в котором не было отмечено изменений частоты ишемии миокарда, ИМ или сердечной смерти [105]. Кроме того,

Рекомендации по применению нитратов	Класс	Уровень
Может обсуждаться периоперационное применение нитроглицерина для профилактики нежелательных ишемических осложнений	IIb	B

применение нитроглицерина может вызвать значительные изменения гемодинамики. Снижение преднагрузки может приводить к развитию тахикардии и артериальной гипотонии.

### Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) оказывают кардиопротективное действие, которое не зависит от их гипотензивного эффекта. Это связано с улучшением эндотелиальной функции, противовоспалительными свойствами и прямым влиянием на атерогенез [106]. Ингибирование АПФ позволяет снизить риск осложнений, связанных с ишемией миокарда и дисфункцией ЛЖ. Можно предположить, что периоперационное применение ингибиторов АПФ оказывает благоприятное влияние на риск послеоперационных осложнений.

В исследовании QUO VADIS сравнивали эффективность квинаприла и плацебо у пациентов, которым проводились операции на сердце. Лечение квинаприлом начинали за 4 недели до плановой операции и продолжали в течение года [107]. У больных, получавших квинаприл, риск послеоперационных сердечно-сосудистых событий значительно снизился (ОР 0,23, 95% ДИ 0,06–0,87). Однако результаты исследования могли отражать лечение в послеоперационном периоде. В недавно опубликованном обзоре приведены противоречивые данные по поводу применения ингибиторов АПФ после операций на сердце [108].

Кроме того, периоперационное их назначение сопровождается риском развития тяжелой гипотонии во время анестезии, особенно на фоне лечения бета-блокаторами. Гипотония развивается реже, если ингибиторы АПФ отменяют за день до операции. Если пациент получал ингибиторы АПФ по поводу гипертонии, то их можно отменить за 24 ч до хирургического вмешательства, хотя этот вопрос остается спорным. После

стабилизации объема циркулирующей крови в послеоперационном периоде лечение следует как можно быстрее возобновить. При применении блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) риск гипотонии по меньшей мере такой же, как при лечении ингибиторами АПФ; возможно ухудшение ответа на вазопрессорные средства. У стабильных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ целесообразно продолжить лечение ингибиторами АПФ в периоперационном периоде под тщательным наблюдением. Если дисфункция ЛЖ впервые выявлена перед операцией, то, по возможности, следует отложить вмешательство и назначить ингибиторы АПФ и бета-блокаторы в соответствии с рекомендациями ESC по лечению сердечной недостаточности [91].

### Антагонисты кальция

Благоприятное влияние антагонистов кальция на баланс между доставкой кислорода и потребностью в нем теоретически позволяет применять их для снижения риска. Необходимо различать дигидропиридины, которые не оказывают прямого действия на частоту сердечных сокращений, и дилтиазем или верапамил, которые снижают ее. Недостатками рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность антагонистов кальция в периоперационном периоде, были небольшое число пациентов, отсутствие стратификации риска и систематической оценки сердечной смерти и ИМ. Проведен мета-анализ 11 рандомизированных исследований, включавших в общей сложности 1 007 пациентов, которым проводились оперативные вмешательства на фоне приема антагонистов кальция (дилтиазем в 7 исследованиях, верапамил – в 2, нифедипин – в 1; в одном исследовании были выделены три группы: контроль, дилтиазем и нифедипин) [109]. Лечение антагонистами кальция привело к значительному снижению числа эпизодов ишемии миокарда и наджелудочковой тахикардии. Однако снижение смертности и частоты ИМ достигло статистической значимости только в том случае, когда эти конечные точки были объединены в одну (ОР 0,35, 95% ДИ 0,08–0,83,  $p=0,02$ ). При анализе подгрупп отмечено преимущество дилтиазема. В другом исследовании у 1000 пациентов, которым проводились неотложные или плановые операции по поводу аневризмы аорты, было показано, что лечение дигидропиридиновыми антагонистами кальция ассоциируется с увеличением периоперационной смертности [110]. Применения коротко действующих дигидропиридинов, особенно нифедипина в капсулах, следует избегать.

Хотя антагонисты кальция, снижающие частоту сердечных сокращений, не показаны пациентам с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ, при наличии противопоказаний к бета-блокаторам

Рекомендации по применению ингибиторов АПФ	Класс	Уровень
Лечение ингибиторами АПФ рекомендуется продолжить при хирургических вмешательствах у стабильных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ	I	C
Ингибиторы АПФ рекомендуются стабильным пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, которым планируются операции, ассоциирующиеся с высоким риском	I	C
Применение ингибиторов АПФ должно обсуждаться у стабильных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, которым планируются операции, ассоциирующиеся с низким или средним риском	IIa	C
У больных гипертонией перед оперативным вмешательством следует на время отменить ингибиторы АПФ	IIa	C

Рекомендации по применению антагонистов кальция	Класс	Уровень
Лечение антагонистами кальция рекомендуется продолжить при оперативных вмешательствах у пациентов со стенокардией Принцметала	I	C
Антагонисты кальция, урежающие сердечный ритм, могут применяться перед операциями у пациентов с противопоказаниями к лечению бета-блокаторами	IIb	C
Широкое применение антагонистов кальция для снижения риска периперационных сердечно-сосудистых осложнений не рекомендуется	III	C

можно продолжить или начать лечение подобными средствами.

### Ивабрадин

Ивабрадин — это специфический ингибитор функции синоатриального узла, который снижает частоту сердечных сокращений независимо от активности симпатической системы. Он не влияет на АД или сократимость миокарда. В рандомизированном исследовании у 111 пациентов, которым проводились сосудистые операции, ивабрадин и метопролол сукцинат снижали частоту ишемии и ИМ по сравнению с плацебо. Эти предварительные данные необходимо подтвердить в дополнительных исследованиях. Ивабрадин может быть назначен при наличии противопоказаний к лечению бета-блокаторами [111].

### Агонисты $\alpha_2$ -рецепторов

Агонисты  $\alpha_2$ -рецепторов подавляют выделение норадреналина постганглионарными нервами и могут уменьшать его выброс при оперативных вмешательствах. В Европейском исследовании мивазерола были рандомизированы 1 897 пациентов с ИБС, которым проводились оперативные вмешательства среднего и высокого риска [112]. Лечение мивазеролом не привело к снижению частоты смерти или ИМ во всей выборке. Однако было отмечено снижение послеоперационной смертности и частоты ИМ у 904 пациентов, которым проводили сосудистые операции. В другом исследовании у 190 больных с сердечно-сосудистыми факторами риска или ИБС периперационное применение клонидина приводило к снижению смертности в течение 30 дней и 2 лет после операции [113]. Однако риск ИМ не снизился. Проведен мета-анализ 23 рандомизированных исследований (операции на сердце в 10 исследованиях, сосудистые операции — в 8 и другие

Рекомендации по применению агонистов $\alpha_2$ -рецепторов	Класс	Уровень
Применение агонистов $\alpha_2$ -рецепторов возможно для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при сосудистых операциях	IIb	B

вмешательства — в 3) [114]. Периперационное применение агонистов  $\alpha_2$ -рецепторов сопровождалось снижением смертности и частоты ИМ только при сосудистых операциях.

### Диуретики

Диуретики часто назначают больным артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. При гипертензии диуретики обычно применяют в низких дозах, которые вызывают умеренное снижение АД. Лечение диуретиками можно прекратить в день операции и возобновить после нее (препараты назначают внутрь). Если необходимо снижение АД, а пероральный прием диуретиков невозможен, предпочтительно внутривенное введение других антигипертензивных средств. При появлении признаков задержки жидкости возможно увеличение дозы. Дозу следует снижать при повышенном риске гиповолемии, гипотонии и электролитных нарушений. Лечение диуретиками, необходимое для контроля сердечной недостаточности, следует продолжать до операции и по возможности возобновлять после нее. В периперационном периоде следует контролировать объем жидкости у больных с сердечной недостаточностью; для уменьшения перегрузки жидкостью возможно внутривенное введение петлевых диуретиков.

При лечении диуретиками следует учитывать возможность нарушения электролитного баланса, так как они увеличивают экскрецию калия и магния почками. Частота гипокалиемии при оперативных вмешательствах (в основном не на сердце) достигает 34% [115]. Гипокалиемия — хорошо известный фактор риска желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков при заболеваниях сердца [116]. У 688 пациентов с заболеваниями сердца, которым проводились общехирургические вмешательства, гипокалиемия ассоциировалась с периперационной смертностью [117]. С другой стороны, у 150 хирургических пациентов не было выявлено увеличения частоты аритмий во время операции на фоне гипокалиемии [115]. Однако последнее исследование было относительно небольшим, а у большинства пациентов отсутствовали признаки заболевания сердца. Лечение диуретиками, не вызывающими потерю калия и магния, например антагонистами альдостерона (спиронолактоном и эплереноном), снижает смертность при тяжелой сердечной недостаточности [118]. Перед операцией следует оценивать гомеостаз калия и магния. Особое внимание следует уделять пациентам, получающим диуретики, и больным, склонным к развитию аритмий. Любые электролитные нарушения, особенно гипокалиемию и гипомagneмию, следует скорректировать перед вмешательством. Необходимо рекомендовать диету с увеличенным содержанием калия и магния. Дозы

препаратов, вызывающих потерю калия и магния, по возможности следует снизить. Предпочтительно применение калийсберегающих диуретиков. Возможен прием препаратов калия и магния. Быстрое восстановление уровней калия и магния перед операцией у бессимптомных пациентов может принести больше вреда, чем пользы. Небольшие бессимптомные электролитные нарушения не должны быть основанием для откладывания операции.

Рекомендации по применению диуретиков	Класс	Уровень
Перед операцией рекомендуется коррекция электролитных нарушений	Ib	B
Больным артериальной гипертензией рекомендуется отменить диуретики в низкой дозе в день операции и возобновить их пероральный прием после вмешательства, когда это будет возможным	I	C
У больных сердечной недостаточностью рекомендуется продолжать лечение диуретиками до операции. В периоперационном периоде их вводят внутривенно, а когда появится возможность, возобновляют прием внутрь	I	C

### Аспирин

Хотя аспирин широко применяют у больных ИБС, особенно после стентирования коронарных артерий, данные о его использовании в периоперационном периоде ограничены. В рандомизированном исследовании у 232 пациентов, которым проводилась каротидная эндартерэктомия, аспирин снижал риск инсульта во время и после операции, но не влиял на риск смерти или ИМ [119]. При мета-анализе в 2001 г. выявлено снижение риска серьезных сосудистых осложнений и сосудистой смерти при операциях на сосудах [120]. В мета-анализ были включены 10 исследований, в которых антитромбоцитарные средства применялись при шунтировании сосудов нижних конечностей. В 6 из них применялся аспирин. Однако благоприятный эффект антитромбоцитарной терапии не достигал статистической значимости при анализе частоты сосудистых исходов (ОР 0,8, 95% ДИ 0,5–1,1).

Опасения по поводу увеличения риска геморрагических осложнений часто служили основанием для отмены аспирина перед операцией. При мета-анализе 41 исследования у 49 590 пациентов был сделан вывод, что лечение аспирином сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений в 1,5 раза, но не приводит к увеличению их тяжести [121]. У больных с ИБС или сердечно-сосудистыми факторами риска прекращение приема аспирина или низкая приверженность ассоциировались с 3-кратным увеличением риска основных сердечных исходов (ОР 3,14, 95% ДИ 1,8–5,6) [122]. Аспирин следует отменять только в тех

случаях, когда риск кровотечения перевешивает возможную пользу. Перед небольшими хирургическими или эндоскопическими вмешательствами следует тщательно взвесить необходимость прекращения приема антитромботических препаратов, и часто обнаруживается, что ее нет. В случае развития тяжелых геморрагических осложнений у больных, получающих аспирин и/или клопидогрел, рекомендуется трансфузия тромбоцитарной массы или введение других средств, усиливающих гемостаз.

Рекомендации по применению аспирина	Класс	Уровень
У пациентов, получающих аспирин, следует оценить возможность продолжения терапии в периоперационном периоде	IIa	B
Прекращать прием аспирина следует только в том случае, если во время операции трудно контролировать гемостаз	IIa	B

### Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия сопровождается увеличением риска кровотечений при некардиальных операциях. У некоторых пациентов польза приема антикоагулянтов перевешивает этот риск, поэтому ее целесообразно продолжить или модифицировать; в то время как у пациентов с низким риском тромбоза эти препараты следует отменить, чтобы свести к минимуму риск геморрагических осложнений.

У пациентов, получающих внутрь антагонисты витамина К (АВК), повышен риск кровотечений во время и после операции. Если международное нормализованное отношение (МНО) составляет менее 1,5, оперативное вмешательство безопасно (табл. 8). Однако у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений отмена пероральных антикоагулянтов опасна. Такие пациенты нуждаются в лечении нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в терапевтической дозе внутривенно или подкожно [123–125]. Риск тромбоэмболических осложнений высок у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), механическими протезами клапанов, биологическими искусственными клапанами, у больных, перенесших реконструктивные операции на клапанах в течение последних 3 месяцев или недавно перенесших венозные тромбозы или эмболии (<3 мес) на фоне тромбофилии. В периоперационном периоде в таких случаях чаще всего применяют терапевтические дозы НМГ подкожно. АВК отменяют за 5 дней до операции (т.е. 5 доз); введение НМГ или НФГ начинают через 1 день после отмены аценокумарола и через 2 дня после отмены варфарина. При высоком риске тромбоэмболических осложнений рекомендуемая доза составляет 70 ед/кг два раза в день, а у пациентов низкого риска целесообразно

**Таблица 8. Переход от антикоагулянтной терапии АВК на применение НФГ или НМГ при высоком и низком риске тромбоэмболических осложнений [125]**

<b>Низкий риск тромбоэмболий и кровотечения</b>
– Продолжить антикоагулянтную терапию и поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне
<b>Низкий риск тромбоэмболий и высокий риск кровотечения</b>
– Прекратить антикоагулянтную терапию за 5 дней до операции
– Начать профилактику НМГ один раз в день или НФГ в/в через 1 день после отмены аценокумарола или 2 дня после отмены варфарина. Ввести последнюю дозу НМГ по меньшей мере за 12 ч до вмешательства или ввести НФГ в/в за 4 ч до операции
– Возобновить профилактику НМГ или НФГ через 1-2 дня после операции (по меньшей мере, через 12 ч) с учетом состояния гемостаза. Возобновить антикоагулянтную терапию через 1-2 дня после операции в прежней дозе + 50% дозы в течение 2 дней подряд с учетом гемостаза
– Продолжать введение НМГ или НФГ, пока МНО не достигнет терапевтического уровня
<b>Высокий риск тромбоэмболий</b>
– Прекратить антикоагулянтную терапию за 5 дней до операции
– Начать профилактику НМГ один раз в день или НФГ внутривенно через 1 день после отмены аценокумарола или 2 дня после отмены варфарина. Ввести последнюю дозу НМГ по меньшей мере за 12 ч до вмешательства или ввести НФГ в/в за 4 ч до операции
– Возобновить профилактику НМГ или НФГ через 1-2 дня после операции (по меньшей мере через 12 ч) с учетом состояния гемостаза. Возобновить антикоагулянтную терапию через 1-2 дня после операции в прежней дозе + 50% дозы в течение 2 дней подряд с учетом гемостаза
– Продолжать введение НМГ или НФГ, пока МНО не достигнет терапевтического уровня

применять профилактическую дозу два раза в день (табл. 9) [126]. Последнюю дозу НМГ следует вводить по меньшей мере за 12 ч до вмешательства. У пациентов с механическими протезами клапанов сердца лучше изучена эффективность внутривенного введения НФГ. В некоторых центрах таких пациентов госпитализируют и начинают внутривенное введение НФГ, которое прекращают за 4 ч до операции. Введение НФГ возобновляют после операции и продолжают до тех пор, пока МНО не достигнет терапевтического диапазона [124]. МНО следует измерить в день операции.

Следует обсудить целесообразность более поздней операции, если МНО превышает 1,5. Введение НМГ или

НФГ возобновляют в прежней дозе через 1-2 дня после операции в зависимости от состояния гемостаза, но не ранее чем через 12 ч после вмешательства. Пероральный прием антикоагулянтов следует возобновить через 1 или 2 дня после операции в зависимости от состояния гемостаза (если пациент может принимать препараты внутрь). Доза соответствует таковой до операции. Дополнительно назначают ½ дозы в течение 2 дней подряд. В последующем лечение продолжают в поддерживающей дозе. Введение НМГ и НФГ следует продолжать до тех пор, пока МНО не достигнет терапевтических уровней.

Кроме того, следует учитывать тип хирургического вмешательства, так как риск кровотечений варьируется в широких пределах и оказывает влияние на возможность контроля гемостаза. Риск серьезных кровотечений высок в тех случаях, когда невозможна компрессия. В этих случаях целесообразно отменить пероральные антикоагулянты и назначить НМГ. Если риск серьезных кровотечений после операции низкий (например, экстракция катаракты), то отменять пероральные антикоагулянты не требуется.

Если при лечении АВК необходимо уменьшить антикоагулянтный эффект перед неотложным хирургическим вмешательством, то рекомендуется применение АВК в низкой дозе (2,5-5,0 мг) внутривенно или внутрь. Если необходимо неотложное восстановление коагуляции при лечении АВК, рекомендуется введение свежезамороженной плазмы или другого концентрата протромбина в сочетании с витамином К в низкой дозе внутрь или внутривенно. При необходимости восстановления коагуляции у пациентов, получающих НФГ, перед неотложным хирургическим вмешательством достаточно прекратить лечение. При внутривенной инфузии НФГ антикоагулянтный эффект достигает равновесного уровня в течение 4-6 ч. После прекращения инфузии коагуляция восстанавливается через 4 ч. При подкожном введении НФГ антикоагулянтный эффект более длителен. Для неотложного восстановления коагуляции применяют антидот — протамин сульфат. Однако он может вызвать анафилактические реакции и сердечно-сосудистый коллапс, особенно при слишком быстрой инфузии. Дозу протами-

**Таблица 9. Протоколы антикоагуляции с учетом риска тромбоэмболий**

Масса тела, кг	Высокий риск тромбоэмболий		Низкий риск тромбоэмболий	
	Надропарин (два раза в день п/к), МЕ	Эноксапарин (два раза в день п/к) МЕ	Надропарин (один раз в день п/к), МЕ	Эноксапарин (один раз в день п/к) МЕ
<50	2850	2000	2850	4000
50-69	3800	4000	3800	4000
70-89	5700	6000	5700	4000
90-110	7600	8000	5700	4000
>110	9500	10000	5700	4000

на сульфата можно рассчитать на основании дозы гепарина, введенной за предыдущие 2 ч. Она составляет 1 мг на 100 ед гепарина натрия. Если инфузия гепарина была прекращена 30–120 минут назад, то вводят половину дозы протамина сульфата. Если введение гепарина было прекращено 2–4 ч назад, то вводят ¼ дозы. Максимальная доза протамина сульфата составляет 50 мг. Антикоагулянтный эффект НМГ прекращается в течение 8 ч после введения последней дозы, учитывая короткий период полувыведения. Если необходимо немедленное восстановление коагуляции, можно ввести

протамин сульфат внутривенно, однако анти-Ха активность полностью не нейтрализуется (максимум на 60–75%).

Рекомендации по уменьшению риска кровотечений и тромбоэмболических осложнений при оперативных вмешательствах приведены в табл. 8.

*(Окончание в следующем номере)*

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу: [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)

## КОММЕНТАРИЙ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ

С.Р. Гиляревский

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Публикацию европейских рекомендаций по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, которым выполняют хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце, а также тактике ведения таких больных [1] можно считать важным событием. Следует отметить, что это первые европейские рекомендации, посвященные тактике обследования и ведения таких больных. Необходимость создания рекомендаций была обусловлена двумя основными причинами: во-первых, увеличением числа хирургических вмешательств у больных среднего и пожилого возраста, т.е. больных, у которых нередко имеются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) или высокий риск их развития; во-вторых, изменением тактики лекарственной терапии многих ССЗ, которая в некоторых случаях требует коррекции при выполнении хирургических вмешательств.

К достоинствам рекомендаций можно отнести их практическую направленность, которая проявляется на начальных этапах оценки функционального состояния больных. Так, начальная оценка функционального состояния включает определение переносимости повседневных нагрузок, соответствующих определенным МЕТ — метаболическим эквивалентам. Причем при высокой функциональной способности риск сердечно-сосудистых осложнений в период выполнения хирургического вмешательства считается очень низким. В та-

ких случаях в период предоперационной подготовки редко приходится проводить более глубокое исследование состояния сердца. В частности, простое указание больного на возможность подниматься по лестнице на 2 пролета или пробежать короткую дистанцию свидетельствует о хорошем функциональном состоянии и, как правило, не требует выполнения более детального обследования органов сердечно-сосудистой системы. И только в случае, когда функциональное состояние больного оценить не удастся или оно признано неудовлетворительным, на основании анализа факторов риска осложнений в ходе операции требуется проводить предоперационную стратификацию риска и соответствующую предоперационную подготовку. Нагрузочные пробы для исключения и оценки выраженности ишемии миокарда рекомендуется выполнять при наличии 3-х или более клинических факторов, которые включают стенокардию, ранее перенесенный инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Особое внимание уделяется тактике выполнения хирургических вмешательств у больных, перенесших чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА). Приводится алгоритм оценки срока выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце, в зависимости от давности выполнения ЧВКА и типа имплантированного стента (голометаллического стента или стента с лекарственным покрытием).

К важным разделам рекомендаций следует отнести раздел, посвященный применению антиагрегантов

Сведения об авторе:

**Гиляревский Сергей Руджерович,**

д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

у больных, перенесших коронарное стентирование. В частности указывается, что, если больному в отдаленные сроки (через 12 мес или более) после стентирования коронарных артерий с использованием стентов с лекарственным покрытием требуется хирургическое вмешательство, его нужно выполнять на фоне продолжающегося приема аспирина. Сложная тактика ведения таких больных в соответствии с рекомендациями определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению данных больных с участием как минимум хирурга, анестезиолога и кардиолога. Представленная в рекомендациях тактика согласуется с результатами недавно опубликованного систематического обзора случаев развития тромбоза стентов в отдаленные сроки после стентирования [2]. В ходе него было отмечено существенное увеличение частоты развития очень поздних тромбозов стентов у больных с имплантированными стентами с лекарственным покрытием после отмены антиагрегантов. И если в отдаленные сроки после имплантации стента приемлемо кратковременное прекращение приема клопидогрела (не более чем на 10 дней — обычно за 5 дней до хирургической операции и в течение 5 дней после нее), то прекращение приема аспирина считается недопустимым, поскольку приводит к быстрому увеличению риска развития тромбоза стентов.

Важным представляется раздел рекомендаций, посвященный профилактическому применению  $\beta$ -блокаторов. Потребность в создании более дифференцированных рекомендаций по использованию  $\beta$ -блокаторов была обусловлена неоднозначностью результатов исследований их применения с целью профилактики осложнений ССЗ у больных, которым выполняются хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце. В соответствии с рекомендациями, применение  $\beta$ -блокаторов считается определено показанным (класс рекомендаций I) у больных с установленным диагнозом ИБС или при наличии ишемии миокарда, выявленной с помощью нагрузочных тестов, которые выполнялись до операции, а также при выполнении операций, при которых высок риск осложнений ССЗ. Кроме того, определено рекомендуется продолжение применения  $\beta$ -блокаторов в период выполнения хирургического вмешательства у больных, принимавших препараты этого класса по поводу ИБС, аритмий или артериальной гипертензии. Следует, правда, отметить, что в последнем случае доказательность таких рекомендаций соответствует уровню C, т.е. основана не на результатах рандомизированных клинических испытаний, а лишь на согласованном мнении экспертов и/или результатах небольших исследований, ретроспективных исследований, а также регистров.

Представляется важным приводимое в рекомендациях мнение о необходимости продолжения при-

менения статинов для профилактики осложнений ССЗ в период выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце, поскольку не так давно было распространено мнение о небезопасности применения статинов при выполнении, например, операций на органах брюшной полости.

Использование клинических рекомендаций облегчается возможностью использования сводных таблиц, в которых приводятся соответствующие профилактические вмешательства с указанием класса рекомендаций и уровня доказательности в зависимости от выполнения планового или экстренного хирургического вмешательства. Приводятся также алгоритм обследования больного и тактика вмешательства в зависимости от результатов обследования.

Следует отметить и ряд непринципиальных недостатков рекомендаций. Например, при обсуждении тактики применения ингибиторов АПФ упоминаются положительные результаты небольшого исследования Effects of Quinapril on Clinical Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting (QUO VADIS), но не приводятся отрицательные результаты более современного и крупного исследования IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme) [3], в ходе которого применение квинаприла в ранние сроки после коронарного шунтирования у больных с низким риском осложнений не приводило к улучшению прогноза и даже сопровождалось тенденцией к увеличению риска развития осложнений. Впрочем, отсутствие упоминания этого исследования не повлияло на приводимую в рекомендациях в целом осторожную тактику применения ингибиторов АПФ в период выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце.

Не столь однозначным представляется мнение авторов рекомендаций о том, что «разработка новых биомаркеров, в том числе высокочувствительных тропонинов, будет способствовать дальнейшему увеличению точности оценки поражения миокарда». С одной стороны, действительно, применение более чувствительных лабораторных реактивов для определения циркулирующего в крови тропонина не только будет сопровождаться повышением чувствительности метода, но и позволит оценивать повреждения миокарда в более ранние сроки. В то же время, разработка и внедрение более чувствительных реактивов потребует изменения сложившихся представлений о том, что повышение уровня тропонина происходит только при стойком повреждении миокарда. Следует напомнить, что результаты исследования с высокочувствительным реактивом тропонина свидетельствуют о возможности повышения концентрации тропонина в крови и при проходящей ишемии миокарда, вызванной физической нагрузкой [4]. Таким образом, за счет использования та-

ких реактивов может в целом измениться парадигма деления больных с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия или отсутствия повышения тропонина. Очевидно, что использование таких чувствительных методик повлияет не только на точность определения повреждения миокарда и на стратификацию риска выполнения хирургических операций, не связанных с вмешательством на сердце, но и, возможно, повлечет за собой не всегда оправданное ограничение выполнения необходимых операций.

Таким образом, европейские рекомендации по оценке риска развития осложнений ССЗ у больных, которым выполняют хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце, а также тактике ведения таких больных должны стать основанием для оптимизации тактики ведения данных больных в усло-

виях практического здравоохранения. Однако опубликование рекомендаций, в том числе и на русском языке, может считаться необходимым, но не достаточным условием широкого внедрения их в реальную клиническую практику. Объем реализации таких рекомендаций зависит от многих факторов, в том числе от активного внедрения их в повседневную практику при обеспечении мультидисциплинарного подхода к ведению больных, которым проводится хирургическое лечение с участием хирурга, анестезиолога и кардиолога. Кроме того, следует помнить, что данные рекомендации, как, впрочем, и любые другие клинические рекомендации, нужно считать не застывшей догмой, а лишь отражением всегда ограниченного знания о тактике ведения больных в определенной клинической ситуации, которое постоянно расширяется.

## Литература

1. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2009;30:2769-812.
2. Eisenberg M.J., Richard P.R., Libersan D., et al. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. Circulation 2009;119:1634-42.
3. Rouleau J.L., Warnica W.J., Baillot R., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. Circulation 2008;117:24-31.
4. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A., et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. Eur Heart J 2009;30:162-9.

## СООБЩЕНИЕ ОБ ОПЕЧАТКАХ И ОШИБКАХ

№5, 2009, стр. 79, таблица 5, раздел «Первичное ЧКВ», строка 2, ошибочно напечатано: «Время **от появления симптомов** до баллонной дилатации должно быть менее 2 ч в любом случае и менее 90 минут у пациентов с распространенным ИМ и низким риском кровотечения». Правильный вариант: «Время от **первого медицинского контакта** до баллонной дилатации должно быть менее 2 ч в любом случае и менее 90 минут у пациентов с распространенным ИМ и низким риском кровотечения»

№1, 2010, стр. 108, 4 абзац снизу, ошибочно напечатано: «Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, **2493–2537**, doi:10.1093/eurheartj/ehn298». Правильный вариант: «Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, **2631–2671**, doi:10.1093/eurheartj/ehp298»

Та же ошибка повторена в той же фразе в №2, 2010, стр. 229



## К 50-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ НИКОЛАЕВИЧА ТЕРЕЩЕНКО

**23 апреля 2010 г. исполнилось 50 лет видному российскому кардиологу, руководителю отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК, заведующему кафедрой скорой медицинской помощи ГОУ ВПО МГМСУ, руководителю секции неотложной кардиологии ВНОК Сергею Николаевичу Терещенко.**

Сергей Николаевич начал свой трудовой путь лаборантом на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии 1 ММИ, руководимой академиком Ковановым. Уже тогда проявились такие его качества, как трудолюбие, целеустремленность, ориентированность на результат. В 1984 году, после окончания 1 ММИ, Сергей Николаевич обучался в интернатуре на базе ГКБ №61 г. Москвы; с 1986 года являлся заведующим терапевтического отделения ГКБ №16 г. Москвы.

Научный склад мышления, пытливый ум привели к тому, что в 1988 г. С.Н. Терещенко начал работу в качестве старшего лаборанта на кафедре пропедевтики внутренних болезней ММСИ. В 1989 г. была защищена кандидатская диссертация на тему «Клинико-гемодинамическое значение электрокардиостимуляторов в коррекции медикаментозного лечения ишемической болезни сердца». С 1993 по 1996 г. Сергей Николаевич работал ассистентом кафедры внутренних болезней РУДН, в ноябре 1996 г. был избран на должность доцента этой кафедры. В 1998 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции». В 2002 году Терещенко было присвоено звание профессора по специальности «кардиология».

С июля 2002 года С.Н. Терещенко заведует кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ, с 2005 г. — руководит секцией неотложной кардиологии ВНОК.

С сентября 2008 года Сергей Николаевич является руководителем отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК.

Сергей Николаевич является признанным авторитетом в различных областях современной кардиологии. Он вице-президент экспертного совета по подготовке Национальных рекомендаций по острой сердечной недостаточности и лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, член экспертного совета Рекомендаций по диагностике и лечению венозных тромбозмболических осложнений. Под руководством С.Н.Терещенко создана секция неотложной кардиологии Всероссийского научного общества кардиологов. Под эгидой секции проводятся Школы по неотложной кардиологии в различных субъектах Российской Федерации. На кафедре скорой медицинской помощи разработаны новые способы диагностики, лечения и прогноза пациентов с острым инфарктом миокарда, уточнены диагностические и прогностические значения новых маркеров атеросклеротического повреждения сосудов. Сотрудниками кафедры разработаны и внедрены в практику кардиореанимационных бригад скорой медицинской помощи способы догоспитальной тромболитической терапии. Впервые в Российской Федерации под руководством С.Н. Терещенко созданы стандарты оказания скорой и неотложной медицинской помощи для больных и пострадавших. Стандарты внедрены в работу врачебных и фельдшерских бригад станций скорой медицинской помощи г. Москвы. На кафедре скорой медицинской помощи разработаны сертификационные тесты по дисциплине, используемые для сертификации специалистов по скорой медицинской помощи. Впервые в Российской Федерации разработана и применяется в учебном процессе программа по сертификации по скорой медицинской помощи для фельдшеров. Данная программа является базовой для подготовки медицинских кадров на станциях скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы. Разработаны лечебно-диагностические алгоритмы для лечения осложненных и неосложненных гипертонических кризов, схемы интенсивной терапии при тяжелой и сочетанной травме на догоспитальном этапе, рационального обезболивания на догоспитальном этапе, детоксикации в комплексной терапии эндотоксикозов. По всем этим аспектам выпущены методиче-

ские рекомендации для врачей: «Тромбозы и тромбоземболии при хронической сердечной недостаточности и их профилактика», «Хроническая сердечная недостаточность: вопросы диагностики и лечения», «Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности», «Острая дыхательная недостаточность», «Диагностика и лечение отека легких на догоспитальном этапе».

В отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности активно ведется работа по изучению новых способов диагностики и лечения некоронарогенных заболеваний миокарда — миокардитов и кардиомиопатий различной этиологии. С.Н.Терещенко является координатором первого Российского регистра по дилатационным кардиомиопатиям, проводящимся в 20 регионах нашей страны. Разрабатываются способы эффективного лечения воспалительной кардиомиопатии, широко внедрены способы этиопатогенетической терапии в зависимости от вирусного пейзажа в миокарде и типа воспалительного ответа. Сотрудниками отдела совместно с другими подразделениями ФГУ РКНПК разрабатываются концепции создания инновационных ле-

карственных средств для лечения острой сердечной недостаточности.

Весь свой клинический, научный и организационный опыт С.Н. Терещенко щедро передает своим ученикам. Под его руководством защищены 3 докторские и 20 кандидатских диссертаций, его лекции и семинары заслуженно пользуются популярностью среди студентов и врачебного сообщества.

С.Н.Терещенко является членом Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, он автор более 200 печатных работ, имеет авторские свидетельства об изобретениях.

Весь коллектив отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, кафедры скорой медицинской помощи, многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют Сергея Николаевича с юбилеем и желают ему дальнейших успехов! Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к этим поздравлениям и желает Сергею Николаевичу здоровья, новых профессиональных достижений и семейного благополучия.

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](http://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](mailto: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](mailto: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 указываются 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: azagrebelyny@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](mailto:programma@gnicpm.ru)

**E-mail для заявки на участие в выставке:** [vistavka@gnicpm.ru](mailto: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, Петроверигский 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](mailto:mmamedov@gnicpm.ru)

## РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российского национального конгресса кардиологов Москва, 5–7 октября 2010 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 2010 года на электронный адрес:

[registrasiya@gnicpm.ru](mailto: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](mailto:Akapustina@gnicpm.ru)

# ОТЧЕТ О НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ФОРУМЕ «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2010»

Всероссийский научно-образовательный Форум «Профилактическая Кардиология 2010» явился продолжением научно-образовательных Форумов «Кардиология», которые проходят ежегодно в г. Москве с 1998 г. Цель Форума — непрерывное повышение профессионального уровня врачей практического здравоохранения, информирование о современных методах предупреждения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с позиций доказательной медицины.

Форум «Профилактическая кардиология 2010» проходил 24-26 февраля 2010 г. в Конгресс-центре гостиницы «Космос» в г. Москве. Организаторами Форума явились ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий», Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Национальное общество «Кардиоваскулярная Профилактика и реабилитация» и ЗАО «МЕДИ Экспо».

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основными причинами преждевременной смерти, заболеваемости и нетрудоспособности населения развитых и многих развивающихся стран мира, в том числе и Российской Федерации. По показателям смертности от ССЗ Россия занимает лидирующее место среди развитых стран мира. Не вызывает сомнения тот факт, что наряду с лечением больных ССЗ необходимо проводить профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития и прогрессирование заболеваний. Известно, что профилактические мероприятия, включающие оздоровление образа жизни и лечение, могут предупредить развитие заболевания у здорового населения, снизить заболеваемость и прогрессирование болезни, улучшить качество жизни и продлить жизнь больным. Поэтому в Концепции развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года указывается, что «одним из приоритетов государственной политики должно являться сохранение и укрепление здоровья населения на основе формирования здорового образа жизни и повышения доступности и качества медицинской помощи». В то же время, «развитие первичной медико-санитарной помощи и совершенствование профилактики заболеваний» как одни из приоритетных направлений современного отечественного здравоохранения невозможны без создания и планомерной работы системы непрерывного медицинского образования для повышения информированности медицинских работников о современных методах укрепления здоровья, профилактики развития и прогрессирования заболеваний. В связи с

этим в 2010 году было принято решение изменить название Форума «Кардиология» на «Профилактическая кардиология», а основные темы пленарных заседаний, симпозиумов и школ посвятить здоровому образу жизни и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках форума было проведено 6 пленарных заседаний, 10 симпозиумов, 2 школы. На пленарных заседаниях поднимались следующие темы: «Совершенствование профилактической кардиологической помощи в системе здравоохранения»; «Фармакотерапия при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний»; «Кардиометаболические факторы риска»; «Выявление и коррекция факторов риска». Основные темы симпозиумов были посвящены возможностям первичной профилактики ССЗ у женщин репродуктивного возраста, современным возможностям профилактики и лечения атеросклероза, гипертонической болезни, стенокардии и хронической сердечной недостаточности, метаболической терапии. В школах проводился анализ больных высокого сердечно-сосудистого риска, были представлены современные возможности управления риском, кардиоваскулярной профилактики и реабилитации. Всего на форуме были прочитаны 26 лекций на пленарных заседаниях, сделаны 34 доклада на симпозиумах и 6 на школах.

Слушателями Форума были врачи-кардиологи, терапевты, врачи других специальностей, заведующие отделениями учреждений практического здравоохранения, главные специалисты субъектов Российской Федерации, научные сотрудники, организаторы здравоохранения. Всего на Форуме присутствовали 707 слушателей из 5 стран, 109 городов и областей 46 субъектов Российской Федерации. Более 70% слушателей — специалисты практического здравоохранения. Параллельно с Форумом проходила специализированная выставка медицинского оборудования, техники, лекарственных препаратов. Все слушатели имели возможность получить материалы Форума: тезисы докладов (на CD носителях), национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и утвержденные на ежегодных Национальных конгрессах кардиологов, последние публикации статей по данной проблеме.

**Закключение, рекомендации.** Существующая демографическая ситуация в Российской Федерации требует своевременного внедрения в практическое здра-

воохранение современных здоровьесберегающих, профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных методов, основанных на доказательствах, способствующих повышению рождаемости и рождению здоровых детей, снижению заболеваемости и смертности, особенно в молодом, трудоспособном возрасте, улучшению качества жизни больных. Понятно, что только достаточное количество высококвалифицированных, образованных специалистов позволит своевременно внедрять такие методы в практику. Во всем мире, в том числе и в России, существует временной разрыв между достижениями в науке и их внедрением в практику. Образовательный Форум «Профилактическая кардиология», являясь частью системы непрерывного образования и самообразования специалистов, осуществляя преемственность между до- и последиplomной подготовкой, переподготовкой и повышением квалификации специалистов системы, может способствовать скорейшему внедрению научных достижений в области предупреждения развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в практическое здравоохранение.

Ежегодное проведение научно-образовательных Форумов по Кардиологии позволит снизить заболе-

ваемость и смертность сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих большое социальное и экономическое значение для Российской Федерации. Для повышения эффективности работы Форума необходимы:

1. включение Форума в план мероприятий Минздравсоцразвития РФ и издание соответствующего приказа или информационного письма;
2. участие в организации Форума главных специалистов по профилактической медицине субъектов РФ;
3. продолжение разработки, обсуждения, издания и распространения на Форуме национальных руководств по внедрению принципов здорового образа жизни и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в практическом здравоохранении;
4. привлечение к участию в Форуме зарубежных экспертов по здоровому образу жизни и профилактике ССЗ.

**Очередной форум «Кардиология 2011» планируется провести 15-17 февраля 2011 г. в гостинице Рэдиссон САС Славянская (Radisson SAS) в г. Москве. Активное участие всех заинтересованных лиц приветствуется.**

## РОССИЙСКО-ИНДИЙСКИЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЕКТ

В начале мая 2010 года группа российских специалистов в области профилактики и лечения неинфекционных заболеваний (НИЗ) (академик РАМН Р.Г. Оганов, профессор Д.В. Преображенский, к.м.н. Концевая А.В.) посетила г. Тривандрум, штат Керала, Индия, по приглашению Института медицинских исследований штата Керала с целью обсуждения возможности проведения совместного эпидемиологического проекта.

НИЗ, и прежде всего сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являются основной причиной высокой смертности населения в экономически развитых странах. На настоящий момент эта проблема становится все более актуальной и в развивающихся странах. Для разработки научно обоснованной программы профилактики НИЗ необходимы знания о распространенности этих заболеваний, их факторов риска среди свободно живущего населения, что возможно получить с

помощью эпидемиологических исследований. Принимая во внимание большие различия и особенности России и Индии в питании, физической активности, курении, потреблении алкоголя и других поведенческих факторов риска, эпидемиологическое исследование по единому протоколу может иметь большое научное значение и в изучении связи различных факторов риска с распространенностью НИЗ.

Российские и индийские ученые имеют опыт проведения эпидемиологических исследований, однако их результаты невозможно сравнить в связи с разными методологическими подходами.

На совместной конференции, в которой кроме вышеуказанных российских ученых приняли участие министр здравоохранения штата госпожа П.К. Шимати, директор Института медицинских исследований штата Керала, профессор Г. Виджейарагхаван и ведущие ученые института, а также врачи из различных городов



Фото 1. Церемония подписания официального соглашения о научном сотрудничестве

штата, среди которых было 5 человек, окончивших медицинские институты в России. На этой конференции были рассмотрены проблемы НИЗ в обеих странах и выделены особенности, требующие досконального изучения, в частности причины высокой распространенности сахарного диабета в штате Керала, различия в показателях смертности населения обеих стран и др.

Для того чтобы ответить на имеющиеся вопросы и содействовать созданию профилактических программ, было признано целесообразным проведение совместного эпидемиологического проекта по единому протоколу «Распространенность основных НИЗ, традиционных и новых факторов риска в российской и индийской популяции». А.В. Концевая представила предварительный протокол подобного исследования, который был подробно обсужден. Были заданы вопросы, требующие уточнения, особенно по методологии изучения особенностей питания, возрастному диапазону выбранных популяций, включению в популяции жителей сельской местности. В целом протокол был одобрен. Координатором с российской стороны был предложен руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГУ ГНИЦ Профилактической медицины Росмедтехнологий профессор А.М. Калинин. Индийскую часть проекта будет возглавлять профессор Г. Виджейарагхаван.

В рамках проведенной совместной конференции состоялось подписание официального соглашения о научном сотрудничестве между ФГУ ГНИЦ Профилактической медицины Росмедтехнологий и Институтом

медицинских исследований штата Керала. Министр здравоохранения штата госпожа Шимати рассказала об усилиях министерства, направленных на снижение заболеваемости НИЗ в штате, и о поддержке планируемого проекта на уровне правительства штата Керала.

В заключительном выступлении Р.Г. Оганов отметил, что реализация эпидемиологического проекта позволит получить новые научные данные, которые внесут дополнительный вклад в понимание проблемы риска развития НИЗ и будут способствовать планированию и реализации профилактических программ. Кроме этого, данное исследование еще раз покажет готовность народов России и Индии к дружбе и сотрудничеству в решении жизненно важных проблем населения наших стран.



Фото 2. Академик РАМН Оганов Р.Г., министр здравоохранения штата Керала П.К. Шимати и руководитель Института медицинских наук штата Керала М.И.Сахадулла

## РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС "ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО"

МОСКВА, 14 АПРЕЛЯ 2010 ГОДА  
ИНТЕРАКТИВНАЯ ДИСКУССИЯ

### «Болевые точки современной кардиологии: честные ответы на острые вопросы»

14 апреля 2010 года в Большом зале Российской академии государственной службы в рамках **Российского национального конгресса "Человек и Лекарство"** состоялась интерактивная дискуссия, посвященная проблемным вопросам лечения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В ходе обсуждения выступили ведущие российские специалисты-эксперты в области кардиологии, эндокринологии и общей терапии:

- профессор **Аметов Александр Сергеевич** — заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, президент Национальной федерации сахарного диабета;
- профессор **Мычка Виктория Борисовна** — ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Российского кардиологического научно-производственного комплекса;
- **Ахмеджанов Надир Мигдатович** — ведущий научный сотрудник отдела разработки клинических методов вторичной профилактики ГНИЦ "Профилактическая Медицина";
- **Суеков Андрей Владимирович** — старший научный сотрудник лаборатории гемодиализа и плазмафереза Института кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса;
- профессор **Подзолков Валерий Иванович** — заведующий кафедрой факультетской терапии №2 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова;
- профессор **Перепах Никита Борисович** — заведующий кафедрой кардиологии факультета повышения квалификации Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова;
- профессор **Недогода Сергей Владимирович** — заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета;
- профессор **Бойцов Сергей Анатольевич** — заместитель директора по науке Российского кардиологического научно-производственного комплекса, вице-президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии.

Экспертами в обсуждении заявленных проблем стали такие авторитетнейшие российские врачи, как:

- профессор **Чазова Ирина Евгеньевна** — вице-президент Всероссийского научного общества кардиологов, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, руководитель отдела системных гипертензий Российского кардиологического научно-производственного комплекса;
- профессор **Остроумова Ольга Дмитриевна** — вице-президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова, профессор кафедры факультетской терапии Московского государственного медико-стоматологического университета.

**Модератор дискуссии** — профессор **Арутюнов Григорий Павлович**, заведующий кафедрой терапии Московского факультета Российского государственного медицинского университета.

Новаторская — интерактивная — форма проведения дискуссии **«Болевые точки» нашей ежедневной клинической практики: честные ответы на простые вопросы»** позволила каждому из 654 собравшихся в зале терапевтов, кардиологов, эндокринологов принять в ней непосредственное участие. Ведущий дискуссию Г.П.Арутюнов задавал вопрос, на экране высвечивались варианты ответа, участники отвечали в онлайн режиме, результаты голосования в процентном соотношении отображались на экране. Собравшиеся не только отвечали на вопросы, но и могли скорректи-

ровать свою точку зрения, если докладчик убедительно обосновывал непривычную для большинства методiku лечения обсуждаемых заболеваний.

Дискуссия была посвящена неудобным вопросам, на которые невозможно дать однозначные ответы. Например, что делать врачу, когда к нему на прием пришел кардиологический больной с сахарным диабетом? Принять решение самому или направить больного к эндокринологу? Назначать или не назначать статины, при каких показаниях и в каких дозах? Удешевить лечение с помощью дженерика или убедить пациента принимать оригинальный препарат? Как снизить риски побочных эффектов при назначении кардиологическому больному диуретиков?

**Темой дискуссионного обсуждения, вызвавшей у аудитории большой резонанс, стали статины.** Нужно ли назначать статины больным с повышенным уровнем холестерина? При каких показаниях и в каких дозах назначать? Почему в России, где  $\frac{3}{4}$  населения подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний, на первом месте среди которых ишемическая болезнь сердца, статины так непопулярны?

В своем докладе **Надир Мигдатович Ахмеджанов** отметил, что средний уровень холестерина у работоспособной популяции в России — 6,2 ммоль/л при норме в 4,5 ммоль/л. Он убежден, что врачи недооценивают масштабы проблемы. *«Надо ли назначать статины больным с повышенным уровнем холестерина? Надо! А также и всем пациентам, которые имеют высокий риск сердечно-сосудистой смерти независимо от их уровня холестерина. Если у пациента есть хотя бы один фактор риска (артериальное давление выше 130 на 80 мм рт.ст, общий холестерин выше 5 ммоль/л и прочее), надо назначать симвастатин Зокор».*

Вслед за коллегой **Андрей Владимирович Сусев** убежден в следующем: *«В России зарегистрировано большое число статинов, у каждого из них — своя "ниша", свои пациенты в зависимости от официальных показаний к применению лекарства. Однако, как липидологу, позвольте мне обратить внимание высокой аудитории на то, что на сегодняшний день самым изученным и глубоко исследованным статином является Зокор, который представляет собой пример высокоэффективного препарата по вполне доступной для пациента цене. Собственно, Зокор — это базовая терапия для пациентов с холестерином выше 5,0 ммоль/л и для всех больных с ИБС».*

**Ирина Евгеньевна Чазова** резюмировала: *«Если речь идет о больном с артериальной гипертензией или сочетанием артериальной гипертензии и ИБС, не задумываясь, независимо от уровня холестерина, надо назначать статины. В этом случае уровень холестерина не является отправной точкой. По поводу выбора конкретного препарата: у оригинального симвастатина Зо-*

*кор наибольшая доказательная база. Наш личный опыт заставляет нас назначать то, что мы хорошо знаем. Зокор — препарат, хорошо и давно известный всем терапевтам и кардиологам, современный и востребованный».*

**Следующая тема дискуссии — вопрос об оригинальных препаратах и их дженериках — оказалась очень острой, сложной.** Обычно на научных симпозиумах избегают ее обсуждения, однако в современной медицине это вопрос крайне актуален. Интерактивное голосование показало, что абсолютное большинство врачей назначает пациенту большую дозу дженерика в сравнении с оригинальным препаратом. Почему при формально одном и том же МНН для оригинального препарата необходима меньшая доза? И что безопаснее и экономичнее — лечение оригиналом или дженериком?

**Валерий Иванович Подзолков** в своем докладе «Дженерики — плохие копии или реальная альтернатива» задает логичный вопрос: может ли копия быть лучше оригинала? *«Оригинальный препарат — это препарат, впервые синтезированный инновационной компанией. Он прошел полный цикл доклинических и клинических исследований, его ингредиенты защищены патентом на определенный срок. Дженерик — продукт, теоретически заменяющий оригинальное лекарство. Но беда-то России в том, что мы пользуемся копиями, терапевтическая взаимозаменяемость которых часто не доказана, и у нас в стране эта ошибка возведена в норму».* Докладчик приводит следующие цифры: в Америке дженерики составляют  $\frac{1}{4}$  рынка фармпрепаратов, в Германии —  $\frac{1}{3}$ , в Великобритании — половину, в России — 80 %. Есть о чём беспокоиться, ведь для оригинального препарата производится обязательный текущий контроль качества, а для дженерика — нет. *«Нередко при производстве дженериков используются недорогие субстанции, произведенные в странах третьего мира, которые малодоступны для контроля. Как правило, закупка идет через посредников, и часто в одной партии оказываются субстанции, приобретенные у разных производителей, так что сложно сказать, что именно находится в той или иной таблетке. В связи с этим принципиальным является вопрос терапевтической эквивалентности дженерика оригиналу, то есть доказанной способности дженерика, к примеру, достигать целевого уровня АД в тех же дозах, что и оригинала».*

В продолжение темы **Никита Борисович Перепеч** заметил, что если в 1976 году стоимость разработки нового лекарственного препарата составляла 74 млн. долларов, то сегодня она перевалила за миллиард. При этом затраты на разработку в фарминдустрии составляют всего 17 %, остальные расходы связаны с высокими технологиями и необходимостью донести информацию о

новых препаратах до каждого врача. Поэтому оригинальный препарат не может стоить дешево. Оригинальный препарат — локомотив развития фарминдустрии, а дженерик — вагончик, который к нему цепляется. «Исследование 4S поставило статины на тот пьедестал, на котором сегодня они стоят. Были получены блестящие результаты в плане улучшения прогноза больных с ишемической болезнью сердца. Для какого препарата? Для любого симвастатина? Нет, это было доказано для оригинального симвастатина, препарата Зокор! — пояснил он. — Сколько нужно дженерика по сравнению с оригиналом? Сравнительные фармакоэкономические исследования, проведенные Ольгой Дмитриевной Остроумовой на оригинальном эналаприле Ренитеке и его дженерике Энапе показали, что для достижения целевого АД необходимая суточная доза Ренитека в полтора раза меньше, чем его дженерика Энапа. Оригинальный препарат работает активнее. Мы назначаем пациентам дженерик, чтобы якобы сэкономить их деньги, но, к примеру, лечение больных оригинальным эналаприлом Ренитеком оказывается экономически более выгодным, чем его дженериками».

Компании, производящие дженерики, делают препарат более доступным, но они не тратят деньги на создание новых оригинальных препаратов, их главная задача — получить прибыль от копирования оригиналов. Поэтому при выборе между дженериком и оригиналом нужно учитывать соотношение стоимости, эффективности и безопасности препарата, считает профессор **Н.Б. Перепеч**.

**Эксперт, профессор Ольга Дмитриевна Остроумова**, прокомментировала проблему следующим образом: «Оригинальный препарат — это, безусловно, всегда высококачественное лекарство. Всегда ли он дороже дженерика? Безусловно. Оправдана ли его дороговизна, адекватна ли она производственным затратам? Не во всех случаях, но умные компании стараются не завышать цену на оригинальный препарат, и ценовая политика производителя оригинального эналаприла Ренитека — лучшая иллюстрация к этому. Дженерик не всегда имеет плохое качество, но хорошие дженерики, к сожалению, можно пересчитать по пальцам. Всегда ли дженерики стоят дешево? К сожалению, не факт. Очень часто низкая цена за упаковку выливается в высокую стоимость лечения — и за счет высоких доз препарата, и за счет затрат на коррекцию побочных эффектов, и за счет добавления других препаратов».

Далее профессор **О.Д. Остроумова** вынесла на обсуждение коллег вопросы, заданные ей во время последних выступлений в региональных городах: «Большое удивление у меня вызвала дискуссия об одной из многочисленных копий эналаприла: компания-производитель дженерика с гордостью сообщает докторам,

что "усовершенствовала" таблетку некой "уникальной" структурой — "системой внутренней стабилизации" для повышения биодоступности препарата и защиты его от якобы губительного действия желудочного сока. Оставим в стороне вопрос практической значимости этой идеи; скажу лишь, что подобные "инновации" требуют от производителя дженерика обязательных крупномасштабных исследований для выявления терапевтической эквивалентности измененного ими препарата оригинальному эналаприлу Ренитеку. Кроме того, для любого клинического фармаколога очевидным является то, что после подобных вмешательств совершенно недопустимо переносить на измененный так называемой "системой внутренней стабилизации" дженерик жизненно важные результаты исследований SOLVD и CONSENSUS, выводы которых были получены при применении именно оригинального эналаприла Ренитека».

В продолжение **Ольга Дмитриевна Остроумова**, как руководитель Рабочей группы "Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология" Российского медицинского общества по АГ, ответила на вопрос, касающийся ингибиторов АПФ в целом: «Общеизвестно, что некоторые ингибиторы АПФ проходят через гематоэнцефалический барьер, некоторые — нет. Это лишь вопрос фармакодинамики, не более того: нет никаких достоверных научных данных, доказывающих, что тот или иной ингибитор АПФ, проникающий в головной мозг, в большей степени защищает пациента от когнитивных нарушений. Коллеги, я еще раз прошу вас подходить к любой информации только с точки зрения доказательной медицины, строгих фактов, но не экстраполяции и предположений!».

**Заключительная тема дискуссии — лечение кардиологических больных диуретиками.** Главная проблема обсуждения — возможно ли снизить риски побочных эффектов при назначении кардиологическому больному диуретиков и как это сделать.

**Сергей Владимирович Недогода** представил обзор исследований, свидетельствующих о том, что лечение диуретиками зачастую приводит к возникновению осложнений: высокие дозы гидрохлортиазида ведут к повышению риска развития сахарного диабета. Однако, по мнению Сергея Владимировича Недогоды, очень важно "отделить зерна от плевел": пример абсолютной метаболической нейтральности комбинации эналаприла 20 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг в препарате Ко-ренитек показывает, что сейчас в распоряжении терапевтов и кардиологов есть лекарство, идеально сочетающее в себе эффективность и безопасность. По данным Программы КЛИП-АККОРД, крупнейшего Российского исследования по оценке антигипертензивных препаратов, прием Ко-ренитека один раз в сутки за 3 месяца терапии позволяет достичь целевого уровня АД у 8 из 10 пациентов с высоким и

очень высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф. Это тысячи наших сограждан, защищенных Ко-ренитеком от инсультов и инфарктов.

Вслед за коллегой **Сергей Анатольевич Бойцов** задает в своем докладе вопрос: можем ли мы решить проблему контроля АД увеличением дозы препарата? «Если мы удвоим дозу диуретика в монотерапии, мы сможем увеличить вероятность снижения целевого уровня артериального давления всего лишь в два раза. Но если к дозе гидрохлортиазида в 12,5 мг добавить гипотензивный препарат из другой группы, положим эналаприл, мы увеличим гипотензивный эффект в 5,5 раз». Профессор Бойцов признает, что в монотерапии диуретики небезупречны, но считает, что их неблагоприятные эффекты можно и нужно компенсировать. «Диуретик гидрохлортиазид является высокоэффективным гипотензивным средством. Способ его применения в современной терапии — в комбинации с ингибиторами АПФ». Развивая свою мысль, докладчик апеллировал к Российским исследованиям, проведенным под руководством президента Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, профессора И.Е.Чазовой, в которых на большом числе пациентов было показано, что оригинальный ингибитор АПФ эналаприл в дозе 20 мг, содержащийся в сочетании с тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом 12,5 мг в фиксированной комбинации Ко-ренитек, способен не только в полной мере нейтрализовать негативное влияние мочегонного на метаболические процессы, но и достоверно улучшать показатели углеводного обмена даже у больных с сахарным диабетом второго типа. В целом, крайне важ-

но соблюдение пропорций ингибитора АПФ и диуретика: 20 мг эналаприла и 12,5 гидрохлортиазида, либо 10 мг эналаприла и 6,25 мг диуретика. Все иные комбинации доз ингибитора АПФ и диуретика могут быть небезопасны с точки зрения их влияния на метаболические процессы.

И докладчики, и глава совета экспертов профессор **Ирина Евгеньевна Чазова** обратили внимание собравшихся в зале кардиологов, терапевтов, эндокринологов на заключение новых Российских рекомендаций по диагностике и лечению метаболического синдрома: Ко-ренитек, включающий в свой состав оригинальный эналаприл в дозе 20 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг, является рациональной фиксированной комбинацией в терапии больных артериальной гипертензией; самое широкое применение Ко-ренитека в ежедневной практике врача способно значительно снизить риск развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти от них.

В конце интерактивной дискуссии ее ведущий **Григорий Павлович Арутюнов** поблагодарил участников за честные ответы и задал последний вопрос для голосования — насколько полезной и содержательной собравшиеся считают новую форму работы? Абсолютное большинство врачей сошлось во мнении, что это наиболее интересная и продуктивная форма общения, позволяющая получить честные взвешенные ответы на самые актуальные вопросы нашей ежедневной лечебной практики.

*Материал подготовлен  
Дмитрием Дубровским*

## ПРАВИЛА предоставления и публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4 от 18.12.06), Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

### 1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

**110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.**

**Тел.: (495) 625-37-49;**

**или по электронному адресу: E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru), [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)**

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 (заметок 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 ответственных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.». Примеры оформления библиографического списка:

Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. J Am Coll Cardiol 1984;4:1222-30. Алексеева Н.П., Белова Е.В., Ларин В.Г. и др. Возможность использования небиволола у женщин с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Кардиология 2003;(10):72-5.

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.

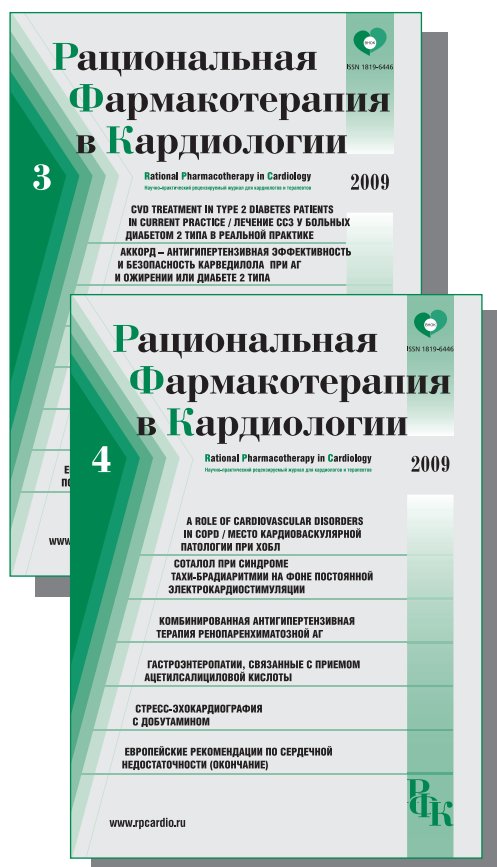
29. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.

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 оставшиеся номера 2010 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2010 г. (3 номера, N4 - N6)
Для индивидуальных подписчиков	510 руб
Для предприятий и организаций	780 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) \_\_\_\_\_

## ПОДПИСКА НА 2010 г

Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 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](mailto:rpc@sticom.ru).**

E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto: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



**ЖИТЬ БЕЗ РИСКА**

# ЭГИЛОК РЕТАРД®

метопролол 50 мг, 100 мг N 30

**Новая пеллетная форма Эгилока Ретард обеспечивает надежный 24-часовой контроль АД и сохраняет жизнь больных ИБС и АГ**



- **Эффективное и безопасное лечение**

- **Профилактика инфаркта миокарда**

- **Предупреждение жизнеугрожающих аритмий**

- **Доказанное снижение коронарных катастроф**




**ЭГИЛОК РЕТАРД®, ЭГИЛОК®** (метопролол). **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилока 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза – 400 мг/сут в два приема. Обычная доза Эгилока Ретард – 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут в один прием. **Форма выпуска.** Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке, 100 мг – по 30 и 60 шт. в упаковке.  
**ЭГИЛОК РЕТАРД®.** Таблетки 50 и 100 мг по 10 и 30 шт в упаковке. **Показания к применению.** Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, профилактика приступов мигрени. **Противопоказания.** АВ-блокада II, III степени, синоатриальная блокада, ЧСС менее 50 уд/мин, синдром слабости синусового узла, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., острая сердечная недостаточность, выраженные нарушения периферического кровообращения. **Побочное действие.** Нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, синдром Рейно, бронхоспазм, головокружение, утомляемость.

Регистрационный номер: П № 015639/01, П № 015121/01  
Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru



# РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС – СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ



**РАЗОВЫЙ  
БОЛЮС ЗА  
5-10  
секунд**

- Метализе – современный, инновационный высокоэффективный тромболитик для лечения острого инфаркта миокарда
- Метализе является единственным тромболитическим средством, вводимым в течение 5–10 секунд болюсно
- Метализе имеет улучшенный профиль безопасности по сравнению с алтеплазой
- Метализе улучшает исход и качество жизни после острого инфаркта миокарда

*время = миокард*