



ISSN 1819-6446

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

6(4)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2010**

**Российские клинические исследования в кардиологии**

**Pharmacotherapy in early post infarction period: effect on the heart rate variability / Фармакотерапия в постинфарктном периоде: влияние на вариабельность сердечного ритма**

**Влияние физической нагрузки на состояние липидного обмена**

**Диагностика и лечение пролапса митрального клапана**

**Фармакогенетика клопидогрела**

**Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома**

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

**Заявление CONSORT о стандартах представления результатов рандомизированных испытаний**

**5 лет  
с РФК!**

*Диета обязательна,  
но этого недостаточно!*

симвастатин  
**Симвастол®** —

**максимальное СНИЖЕНИЕ РИСКА!**

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

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



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

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

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное  
общество кардиологов

Государственный  
Научно-исследовательский  
центр профилактической  
медицины Росмедтехнологий

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

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2010; т.6, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2010; v.6, N 4

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 *Editor-in-Chief*

Оганов Р.Г. Oganov R.G.

### Заместители главного редактора *Deputies Editor-in-Chief*

Бойцов С. А. Boytsov S.A.

Марцевич С. Ю. Martsevich S.Yu.

Шальнова С. А. Shalnova S.A.

### Ответственный секретарь *Executive Editor*

Кутишенко Н.П. Kutishenko N.P.

### Заместитель ответственного секретаря *Deputy Executive Editor*

Колос И.П. Kolos I.P.

### Выпускающий редактор *Managing Editor*

Лишута А. С. Lishuta A. S.

### Редакционная коллегия *Editorial Board*

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

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

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

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

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

Деев А. Д. (Москва) Deev A. D. (Moscow)

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

Дошчицын В. Л. (Москва) Doshchitsyn V. L. (Moscow)

Задюченко В. С. (Москва) Zadiyonchenko V. S. (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Якушин С. С. (Рязань) Yakushin S. S. (Ryazan)

### Корректор *Proofreader*

Вознесенская О. А. Voznesenskaya O. A.

### Перевод *Translation*

Казакотцева Т. А. Kazakovtseva T. A.

Чипигина Н. С. Chipigina N. S.

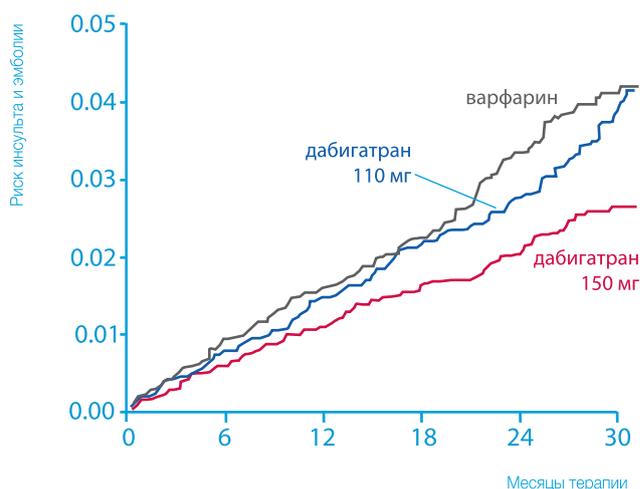
### Администратор сайта *Website Manager*

Крадьян Д. А. Kradjyan D.A.



## Исследование RE-LY® показало превосходство дабигатрана этексилата над варфарином в профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий<sup>1</sup>

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



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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### РЕДАКЦИОННАЯ

**Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра**

С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич .....434

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Вариабельность ритма сердца у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, при разных медикаментозных схемах лечения в раннем постинфарктном периоде**

А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, И.А. Кадиева, Р.Г. Хабчабов .....438

**Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих Лескол® Форте в добавление к стандартному лечению. Результаты открытого наблюдательного исследования LESQOL**

А.В. Сусеков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик от имени группы исследователей .....447

**Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила**

Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, В.Л. Захарова, Е.В. Смирнова .....455

**Обмен магния и клинико-функциональные характеристики больных стабильной ишемической болезнью сердца**

А.В. Ежов, Л.Т. Пименов, М.И. Макарова, Т.В. Савельева .....461

**Экономическая эффективность реализации программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе сотрудников технического научно-исследовательского института**

А.В. Концевая, А.М. Калинина, С.В. Белоносова, Ю.М. Поздняков, М.Б. Худяков .....469

**Связь низкомолекулярного фенотипа апоБелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца**

О.И. Афанасьева, М.В. Ежов, М.И. Афанасьев, М.С. Сафарова, Ю.В. Берестецкая, С.Н. Покровский .....474

**Эффективность различных лекарственных форм ликопина у пациентов с дислипидемиями**

П.Я. Довгалецкий, В.А. Клочков, Н.Е. Чалык, О.М. Ансимова, И. Петьяев .....481

**Фармакоэкономический анализ применения карведилола у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска (по результатам исследования КАМЕЛИЯ)**

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ .....485

## CONTENTS

### EDITORIAL

**Russian clinical trials in cardiology. Yesterday, today and tomorrow**

S.A. Shalnova, S.Y. Martsevich .....434

### ORIGINAL STUDIES

**Heart rate variability in patients with previous Q-wave myocardial infarction in different treatment schemes in early postinfarction period**

A.A. Abdullaev, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, I.A. Kadieva, R.G. Khabchabov .....438

**Quality of life and compliance to therapy in patients following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed Lescol XL (fluvastatin) added to standard therapy. Results of the LESQOL open-label observational study**

A.V. Susekov, V.A. Bulatov, A.V. Vigdorich on behalf of investigators group .....447

**Modern pharmacotherapy of the stable angina: possibilities and prospects of nicorandil implementation**

Z.M. Sizova, E.V. Shikh, V.L. Zakharova, E.V. Smirnova .....455

**Magnesium metabolism and clinical characteristics of patients with chronic ischemic heart disease**

A.V. Yezhov, L.T. Pimenov, M.A. Makarova, T.V. Savelyev .....461

**Economic efficiency of the implementation of the program of cardiovascular diseases multifactorial prevention in the organized collective of technical research institute**

A.V. Kontsevaya, A.M. Kalinina, S.V. Belonosova, J.M. Pozdnjakov, M. B. Khudyakov .....469

**Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease**

O.I. Afanasieva, M.V. Ezhov, M.I. Afanasiev, M.S. Safarova, J.V. Berestetskaya, S.N. Pokrovsky .....474

**Efficacy of various drug forms of lycopene in patients with dyslipidemia**

P.Ya. Dovgalevsky, V.A. Klochkov, N.E. Chalyk, O.M. Ansimova, I. Petyaev .....481

**Pharmacoeconomic analysis of carvedilol therapy in patients with arterial hypertension and metabolic risk factors (according to the CAMELLIA study)**

S.Y. Martsevich, N.P. Kutishenko, A.D. Deev, S.A. Shalnova, R.G. Oganov, on behalf of the working group on the CAMELLIA study .....485

**Как влияет антигипертензивная терапия на метаболические параметры и эректильную функцию у мужчин с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском: фокус на сочетание лизиноприла и амлодипина**  
 М.Н. Мамедов, М.В. Строева, М.Н. Ковригина,  
 Е.А. Поддубская.....491

**Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**  
 Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов.....497

**Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших нарушение мозгового кровообращения**  
 О.А. Агеенкова, В.А. Милягин, Н.Ю. Хозяинова .....502

**Влияние острой физической нагрузки различной интенсивности на состояние липидного обмена у мужчин среднего возраста**  
 Г.Е. Ройтберг, И.Д. Слестникова,  
 О.Ю. Дмитриева, Т.И. Ушакова .....508

**Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование**  
 Х.Х. Шугушев, А. А. Гаева .....513

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

**Нарушения сердечного ритма в реальной врачебной практике: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа как причина рецидивирующей фибрилляции предсердий**  
 О.В. Гайсёнок.....518

#### ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Анти тромботическая терапия при неклапанной фибрилляции предсердий: проблемы и перспективы**  
 А.Ю. Рычков, Н.Ю. Хорькова, А.А. Близняков.....522

**Возможности ингибиторов АПФ в клинической практике: все ли о них известно?**  
 Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян.....528

**Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике**  
 Г.Г. Шарвадзе, Д.Г. Курбатов,  
 Е.А. Поддубская, М.Н. Мамедов.....532

**Диагностика и лечение пролапса митрального клапана**  
 Д.А. Кузель, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко .....539

**Effect of antihypertensive therapy on metabolic profile and erectile function in hypertensive men with high cardiovascular risk: focus on the combination of lisinopril and amlodipine**  
 M.N. Mamedov, M.V. Stroeve, M.N. Kovrigina,  
 E.A. Poddubskaya .....491

**Comparison of clinical efficacy of original bisoprolol and its generic drug in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease**  
 N.Yu. Grigorieva, E.G. Sharabrin, A.N. Kuznetsov .....497

**Combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension after the stroke**  
 O.A. Ageenkova, V.A. Milyagin, N.Yu. Hozyainova .....502

**Effects of acute physical exercise of varying intensity on lipid metabolism in middle aged men**  
 G.E. Roytberg, I.D. Slastnikova,  
 O.Ju. Dmitrieva, T.I. Ushakova .....508

**Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure complicating ischemic heart disease: comparative nonrandomized study**  
 H.H. Shugushev, A.A. Gaeva .....513

#### CASE REPORTS

**Cardiac arrhythmias in medical practice: clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 as a cause of recurrent atrial fibrillation**  
 O.V. Gaisenok .....518

#### POINT OF VIEW

**Antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: problems and prospects**  
 Rychkov A.Y., Khor'kova N.Y., Bliznyakov A.A.....522

**ACE inhibitor possibilities in clinical practice: what we know about them?**  
 D.V. Nebieridze, A.S. Safarian.....528

**Hypoandrogen condition and cardiovascular diseases: actual questions of comorbidity in clinical practice**  
 G.G. Sharvadze, D.G. Kurbatov,  
 E.A. Poddubskaya, M.N. Mamedov .....532

**Diagnostics and treatment of mitral valve prolapse**  
 D.A. Kuzhel, G.V. Matyushin, E.A. Savchenko .....539

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

- Влияние симвастатина на маркёры риска атеросклероза**  
Н.В. Перова, Е.И. Соколов, Г.Н. Щукина, В.А. Метельская .....543
- Место комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии**  
Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская .....550
- Позиции антагониста кальция лерканидипина по данным доказательной кардиологии**  
Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич .....558
- Значение лизиноприла в клинической практике**  
В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова .....565
- Фармакогенетика клопидогрела**  
А.Н. Мешков .....569
- Последние достижения в применении высоких доз аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца**  
М.В. Ежов .....573

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ**

- 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) .....578
- Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение**  
Коллектив авторов .....599

**НОВОСТИ**

- Предупреждение Американской ассоциации кардиологов о возможной неэффективности клопидогрела. Какой должна быть современная терапия антиагрегантами?**  
С.Ю.Марцевич .....607

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ**

- Заявление CONSORT о стандартах представления результатов рандомизированных испытаний: разъяснения и уточнения (2001) (часть II)**  
Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн, П.К. Гёче, Т. Ланг, от группы CONSORT .....610
- Вниманию авторов** .....616
- Подписка на журнал** .....617

**CURRENT QUESTIONS  
OF CLINICAL PHARMACOLOGY**

- Effect of simvastatin on markers of cardiovascular risk**  
N.V. Perova, E.I. Sokolov, G.N. Shchukina, V.A. Metelskaya .....543
- Implication of the fixed combinations in the hypertension treatment**  
Z.D. Kobalava, J.V. Kotovskaya .....550
- Positions of calcium channel blocker lercanidipine according to evidence based cardiology**  
Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich .....558
- Lisinopril implication in the clinical practice**  
V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova .....565
- Clopidogrel pharmacogenetics**  
A.N. Meshkov .....569
- Recent advances in the application of high doses of atorvastatin in patients with coronary heart disease**  
M.V. Ezhov .....573

**THERAPY GUIDELINES**

- 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) .....578
- Russian Experts' Consensus on Metabolic Syndrome Problem in the Russian Federation: Defenition, Diagnosis Criteria, Primary Prevention and Treatment**  
Task Force .....599

**NEWS**

- ACC/AHA clopidogrel clinical alert. What must be modern antiplatelet therapy?**  
S.J. Martsevich .....607

**GUIDELINES FOR PAPER PREPARATION**

- The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration (2001) (Part II)**  
D.G. Altman, K.F. Schulz, D. Moher, M. Egger, F. Davidoff, D. Elbourne, P.C. Gotszche, T. Lang, for the CONSORT Group .....610
- To author's attention** .....616
- Subscription to the journal** .....617

## РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ. ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

С.А. Шальнова\*<sup>1</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

### Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра

С.А. Шальнова\*<sup>1</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Освещаются вопросы организации рандомизированных клинических исследований (РКИ), проводящихся по принципам качественной клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), рассматривается ситуация с исследованиями в России и в мире. Поднимаются вопросы, которые необходимо решить для повышения качества проводимых РКИ. С этой целью систематизирована информация о российских клинических и эпидемиологических исследованиях. Для улучшения качества представления результатов РКИ группой ученых и редакторов было разработано заявление CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials – Единые стандарты представления результатов испытаний), перевод которого начинает публиковаться в этом номере журнала.

**Ключевые слова:** рандомизированные клинические исследования, качественная клиническая практика, Единые стандарты представления результатов испытаний. **РФК 2010;6(4):434–437**

### Russian clinical trials in cardiology. Yesterday, today and tomorrow

S.A. Shalnova\*<sup>1</sup>, S.Y. Martsevich<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The organization of randomized clinical trials (RCTs) in accordance to the principles of Good Clinical Practice (GCP) is presented. The situation with RCTs in Russia and worldwide is also considered. Issues that must be addressed to improve a quality of the RCTs are reviewed. Information about Russian clinical and epidemiological studies structured for this purpose. The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement was designed to improve the quality of reporting the results of RCTs by group of scientists and editors. Publication of the translation of this important document starts in this issue of the journal.

**Key words:** randomized clinical trials, Good Clinical Practice, Consolidated Standards of Reporting Trials.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):434–437**

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

### Вчера

Бремя сердечно-сосудистых заболеваний, которые во второй половине 20-го столетия достигли характера эпидемии, обусловило большой интерес к ним медицинской общественности. Это привело к тому, что кардиология оказалась лидером по числу проводимых клинических исследований. Результаты эпидемиологических исследований позволили выявить факторы, влияющие на развитие и прогрессирование ССЗ, и легли в основу принципов доказательной медицины. Это же обстоятельство привело к фантастическому «взрыву» в развитии фармацевтической науки и разработке невиданного ранее количества лекарственных средств для лечения кардиологических больных. Кроме того, необходимость получения несмещенной оцен-

ки эффективности и безопасности этих препаратов позволила сформулировать принципы качественной клинической практики, которые также являются неотъемлемой частью медицины, основанной на доказательствах.

Доказательная медицина, которая представляет собой новую технологию сбора, анализа и интерпретации научных результатов и разработки на их основе клинических рекомендаций и которая встретила массу критики, в настоящее время является ведущей в оценке клинических исследований.

Около двадцати лет назад Россия стремительно вошла в число стран – участниц крупных клинических международных исследований, проводящихся по принципам качественной клинической практики (Good Clinical Practice – GCP). Нельзя сказать, что нас приветствовали цветами и торжественным маршем. Подчас высказывалась критика результатов исследований, в которых доля больных из России была значительной (CIBIS II, NERIT-HF), с предположением, что для российских больных только контроль и применение любого современного метода лечения даст гораздо более высокий результат, чем у больных из США или Евро-

Сведения об авторах:

**Шальнова Светлана Анатольевна**, д.м.н., профессор  
руководитель отдела планирования и координации научных исследований РКНПК

**Марцевич Сергей Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель  
отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ,  
профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

# ЛОДОЗ

бисопролол / гидрохлортиазид  
2,5 - 5 - 10 мг                      6,25 мг



## Сочетание рождает гармонию

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



NYCOMED

# Леркамен®

лерканидин



Эффективный контроль АД<sup>1</sup> /  
24-ч антигипертензивное  
действие<sup>2</sup>



Оптимальная переносимость  
среди других дигидропиридиновых  
антагонистов кальция /  
Меньше отеков голени<sup>3,4</sup>



Высокая приверженность  
лечению артериальной  
гипертензии<sup>5</sup>

**Эталон приверженности лечению  
артериальной гипертензии**

пы, вследствие недостаточного уровня медицинской помощи населению в нашей стране. Думается, что критика по поводу недостаточного уровня нашего здравоохранения во многом справедлива. Вместе с тем, наши врачи имеют достаточно высокую квалификацию, а эффект «хорошего врача», или эффект Хауторна, был описан социальными психологами еще в 1930-е годы<sup>1</sup>. В настоящее время российские исследователи, принимающие участие в международных испытаниях, достаточно хорошо информированы о принципах GCP.

До настоящего времени в России отсутствовала информация об исследованиях, проводящихся в стране. Это не означает, что в России они не проводятся.

Однако часто можно услышать сомнения относительно необходимости проведения национальных исследований, ведь собственных лекарственных средств разрабатывается весьма немного, если не сказать мало. Данное обстоятельство, кстати, играет отрицательную роль в формировании общественного мнения, что проведение подобных исследований в России достаточно просто и недорого. В отличие от нашей страны за рубежом в разработку новых лекарственных препаратов и, что особенно важно, в оценку эффективности и безопасности препаратов у различных групп больных вкладываются значительные интеллектуальные и финансовые средства. В мире постоянно проводятся крупные проспективные рандомизированные исследования лекарственных средств с оценкой конечных точек, выполняемые по всем правилам GCP, на результатах которых впоследствии основываются положения «доказательной медицины». Во многих из них принимает участие Россия.

Какие же клинические исследования нужны нам?

Прежде всего, нам необходим анализ реальной ситуации по распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) их развития, прогноза жизни больных ССЗ, применяющихся в России методов лечения и их эффективности. Речь идет о популяционных эпидемиологических исследованиях и наблюдательных исследованиях реальной практики (фармакоэпидемиология), а также собственный опыт использования тех или иных лекарственных препаратов. В отечественной литературе последних лет представлены в основном одномоментные наблюдательные исследования, которые, однако, позволили оценить частоту использования тех или иных препаратов, эффективность терапии, приверженность лечению на момент

проведения исследования. Важное место в ряду наблюдательных исследований занимают регистры различных состояний. В кардиологии это, прежде всего, регистры острого коронарного синдрома (ОКС), регистры инфарктов миокарда (ИМ), мозговых инсультов.

Кроме того, на наш взгляд, весьма полезны исследования по изучению терапевтической эффективности препаратов-копий (дженериков) и исследования, проводимые для получения ответа на вопросы, не затронутые в международных исследованиях.

Кстати, обсуждение дженериков в России приняло беспрецедентный характер. Наряду со взвешенными публикациями возникло большое число работ, в которых интересы фармкомпаний слишком прозрачны. Не секрет, что клинические исследования чаще всего проводятся на средства фармкомпаний, за что им низкий поклон и глубокая благодарность. Зачастую без их помощи невозможно провести достойное клиническое исследование. Но есть качественные исследования и есть псевдоисследования.

Следует четко представлять, что контрафактная продукция не обсуждается вообще. Мы обсуждаем качественные дженерики. Однако сложившаяся ситуация на самом деле не позволяет врачу быстро получить информацию о том, какой дженерик выбирать. Следует поддержать мнение Ю.Б. Белоусова с соавт., С.Ю. Марцевича с соавт., Е.И. Тарловскую и др. [1-3] в их позиции, что необходимы исследования по терапевтической эквивалентности дженериков. А вот с вопросом о проспективных исследованиях с жесткими конечными точками и временем наблюдения, сравнимым со средним временем лечения, согласиться трудно. Даже компании, производящие оригинальные препараты, не могут позволить себе супердлительные исследования, и эксперты все чаще прибегают к мета-анализу. А вот предложение о том, что должен проводиться контроль безопасности в пострегистрационном периоде, заслуживает всяческой поддержки и внимания на государственном уровне.

До настоящего времени имелось весьма незначительное число возможностей пополнить свои знания о российских клинических исследованиях (КИ). Информацию о международных КИ в России можно найти на сайтах <http://clinical-trials.ru/main.html> и <http://www.synrg-pharm.com/article31.htm> 2007-2009 (SynRG Orange Paper). Для интересующихся российскими исследованиями по разным нозологиям можно обратиться к Реестру Российских клинических исследований 2008, подготовленному обществом клинических исследований [4].

## Сегодня

Первой попыткой систематизировать информацию о проводимых в России исследованиях в области

1. Эффект Хауторна, или эффект включения в группу, — социально-психологический феномен, который заключается в объективном улучшении состояния пациента после того, как он, например, дал согласие на участие в когортном исследовании или клиническом испытании. Иными словами, испытуемый меняет свое поведение, когда его поощряют, за ним наблюдают. Сущность это явления не вполне ясна, тем не менее, этот эффект существует. По сути, высказывание о том, что в хорошей клинке и «стены лечат», относится к данному эффекту.

кардиологии стало создание под эгидой ВНОК и Национального Фонда поддержки кардиологии КАРДИОФОРУМ «Каталога Российских исследований в кардиологии» [5]. В рамках данной работы были проанализированы имеющиеся в печати данные о проводимых в России клинических и эпидемиологических исследованиях. В результате было отобрано 87 из них (как уже завершённых, так и продолжающихся). Критерием для отбора исследований служили:

1. количество включенных пациентов не менее 50;
2. наличие собственного краткого названия (акронима);
3. наличие публикаций об исследовании в Российских медицинских журналах.

Следует отметить, что если по количеству больных и акрониму в ряде случаев делались исключения для исследований, посвященных редким заболеваниям или методам лечения или выполненным на высоком методическом уровне, то наличие опубликованных результатов являлось обязательным. Предпочтение отдавалось рандомизированным исследованиям. По каждому включенному исследованию представлены следующие разделы: название (акроним и полное), краткое описание дизайна исследования, данные о количестве и клинической характеристике исследуемой популяции, режиме лечения, длительности наблюдения и наиболее значимые результаты.

В настоящее издание включено 90% завершённых исследований. Остальные находятся на разных этапах завершения. Около 43% исследований были многоцентровыми.

- Около 80% исследований дают оценку частоты использования, эффективности терапии, приверженности лечению на момент проведения исследования.
- Около 12% посвящены эпидемиологии, прогнозу ССЗ.
- Около 8% поднимают комбинированную тематику.

Безусловным лидером по нозологии является артериальная гипертензия (44,0%), далее по убывающей ИБС (28%), ХСН (13%), метаболические нарушения (9%), нарушения ритма (4%), другие – 2%.

На рис. 1 и 2 представлена характеристика исследований, включенных в каталог. Длительность исследований и сравнительно небольшая численность выборок не позволяют отследить влияние проводимой терапии на жесткие конечные точки (общую смертность, смерть от ССЗ, развитие тяжелых осложнений ССЗ – инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности), т.е. на прогноз заболевания. Поэтому в большинстве исследований анализируются суррогатные конечные точки (уровень АД, липидов крови) и т.д., которые имеют значительно меньшую прогностическую ценность.

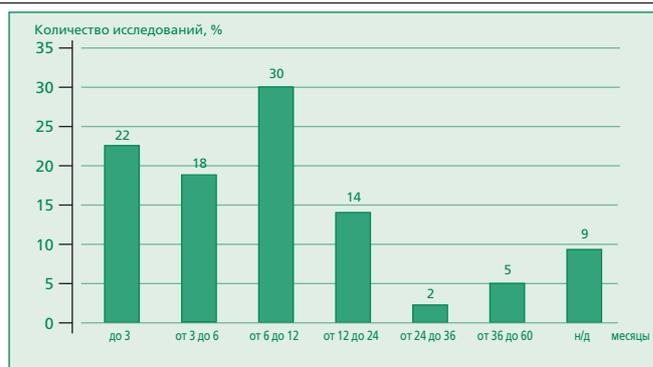


Рис.1. Характеристика РКИ по длительности

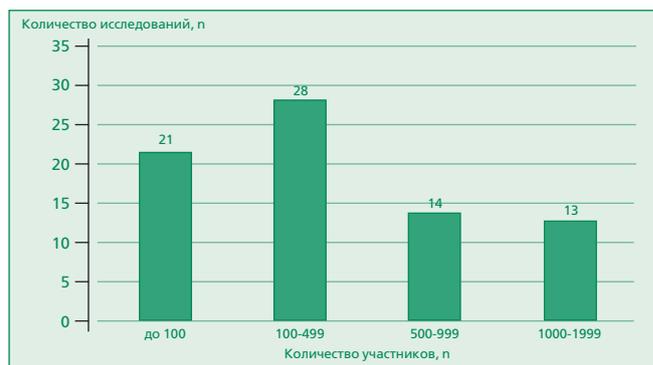


Рис.2. Характеристика РКИ по числу включенных пациентов

К сожалению, проведенный анализ показал, что далеко не все российские исследования отвечают стандартам качественной клинической практики. Лишь 31% из вошедших в каталог РКИ были проспективными и 40% являлись, по утверждению авторов, рандомизированными, однако во многих публикациях отсутствуют четкое описание применявшегося метода рандомизации, а также результаты проверки качества рандомизации. Последнее имеет чрезвычайно важное значение, поскольку несоответствие сравниваемых групп по исходным характеристикам приводит к снижению достоверности полученных результатов, так как при этом весьма часты систематические ошибки. Тем не менее, ряд исследований был выполнен на достаточно высоком методическом уровне.

Подобные замечания можно адресовать не только российским исследованиям. Недавно проведенные методологические исследования указывают на то, что недостаток отчетной документации и дизайна рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) сопряжены с систематическими ошибками (смещениями) при оценке эффектов лечения. Систематические ошибки при РКИ отражают недостатки научного подхода, а это в свою очередь несет угрозу нарушения лежащих этических норм.

Опасность систематических ошибок при плохом дизайне испытания и недостаточном качестве отчетов состоит в вероятности принятия ошибочных решений на

всех уровнях оказания медицинской помощи начиная от лечения конкретного пациента до разработки национальной политики в области здравоохранения.

Критическая оценка качества клинических испытаний возможна только при условии, если в опубликованных отчетах представлены точные и подробные описания структуры, выполнения и анализа данных РКИ. Однако такие отчеты, отнюдь не являясь прозрачными, часто представляют неполную информацию о РКИ, что усугубляет проблемы, возникающие из-за плохой методологии.

Для улучшения качества представления результатов РКИ группой ученых и редакторов было разработано заявление CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials – Единые стандарты представления результатов испытаний), перевод которого начинает публиковаться с этого номера нашего журнала [6].

В справочнике российских исследований в кардиологии можно, в частности, получить ответы на вопросы, не затронутые в международных исследованиях. Например, в исследовании ОСКАР представлена характеристика пациентов высокого риска в реальной российской практике и возможности коррекции факторов риска с использованием препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни [7]. Исследование РОСА было первым российским национальным многоцентровым исследованием по изучению

возможности оптимального снижения АД [8]. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД представляет анализ клинических данных с использованием современных технологий связи [9].

## Завтра

Таким образом, проведенный анализ показал, что в России вполне возможно проведение многоцентровых рандомизированных исследований при условии их грамотного планирования, жесткой координации независимыми организациями для обеспечения качества рандомизации и качественной статистической обработки. Выполнение данных условий является гарантом достоверности полученных результатов.

Мы надеемся, что регулярная публикация в каталоге данных о проводимых в России исследованиях будет способствовать повышению их качества в будущем. Кроме того, в ходе дискуссии при представлении справочника на конференции 3 июня 2010 г. обсуждался вопрос о необходимости организации независимого комитета или комиссии, возможно под эгидой ВНОК, для регистрации и, возможно, одобрения российских исследований.

Авторы приносят благодарность генеральному спонсору издания – фармацевтической компании КРКА и главным спонсорам – фармацевтическим компаниям АКРИХИН и PRO. MED. CS Praha a.s.

## Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии. *Remedium* 2003; 7-8: 4-9.
2. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *РМЖ* 2008; 16(5): 333-336.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белоплицкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 77-82.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., редакторы. *Реестр Российских клинических исследований*. М.: Российское общество клинических исследований; 2008.
5. Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии. Справочник. Выпуск 1. М.; 2010.
6. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement. Available on <http://www.consort-statement.org/consort-statement>
7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6(1): 47-53.
8. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального снижения Артериального давления). *Системные гипертензии* 2004; 6(2): 13-28.
9. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2009; 49(7-8): 4-12.

Поступила 03.08.2010  
Принята в печать 04.08.2010

## HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH PREVIOUS Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION IN DIFFERENT TREATMENT SCHEMES IN EARLY POSTINFARCTION PERIOD

A.A. Abdullaev\*, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, I.A. Kadieva, R.G. Khabchabov

Dagestan State Medical Academy. Lenin Square 1, Makhachkala, the Republic of Dagestan, 367012 Russia

### Heart rate variability in patients with previous Q-wave myocardial infarction in different treatment schemes in early postinfarction period

A.A. Abdullaev\*, R.M. Gafurova, U.A. Islamova, I.A. Kadieva, R.G. Khabchabov  
Dagestan State Medical Academy. Lenin Square 1, Makhachkala, the Republic of Dagestan, 367012 Russia

**Aim.** To evaluate influence of various drug combinations on heart rate variability (HRV) in patients with previous Q-wave myocardial infarction (Q-MI) in outpatient period of rehabilitation.

**Material and methods.** A total of 316 patients with previous Q-MI were randomized into three groups. Patients of the control group (n=103) received standard therapy (acetylsalicylic acid, enalapril, metoprolol, simvastatin) during 2 years after discharge from the hospital. Patients of the first studied group (n=107) were additionally treated with trimetazidine, and patients of the second group (n=106) received combined therapy with ramipril, carvedilol and trimetazidine. HRV parameters (derived from ECG 5-minute recording) were registered at the beginning of the study, 6 and 24 months after the beginning of the study.

**Results.** HRV parameters improvement was more significant in the second group compared to the first and to control groups. In the second group LF increased from  $223.8 \pm 56.2$  to  $734 \pm 90.9$   $\text{ms}^2$  ( $p < 0.001$ ), in the first group – from  $217.8 \pm 54.3$  to  $713 \pm 88.1$   $\text{ms}^2$ , and in control group – from  $225.4 \pm 49.0$  to  $589 \pm 72.0$   $\text{ms}^2$ . HF increase was also more significant in the second group: from  $189.5 \pm 54.4$  to  $801 \pm 97.5$   $\text{ms}^2$  ( $p < 0.001$ ) compared to the first and to control groups: from  $176.6 \pm 47.3$  to  $579 \pm 91.2$   $\text{ms}^2$  and from  $180.9 \pm 50.4$  to  $487 \pm 83.4$   $\text{ms}^2$ , respectively. SDNN rose from  $27.8 \pm 3.2$  to  $52.4 \pm 4.4$  ms ( $p < 0.05$ ) in the second group, from  $27.4 \pm 2.7$  to  $41.2 \pm 3.8$  ms in control group, and from  $26.7 \pm 3.0$  to  $46.5 \pm 4.0$  ms in the first group. RRNN increased from  $664.5 \pm 99.0$  to  $833 \pm 98.7$  ms ( $p < 0.05$ ) in the second group, from  $676.2 \pm 85.3$  to  $793 \pm 87.6$  ms in control group, and from  $658.1 \pm 97.2$  to  $826 \pm 92.8$  ms in the first group.

**Conclusion.** Two-year treatment with enalapril and metoprolol as a part of standard therapy improves HRV parameters of Q-MI patients. Addition of trimetazidine to this combination leads to even more significant improvement of HRV parameters in postinfarction period. The most significant effect on the reduction of sympathetic nervous system activity, increase in parasympathetic nervous system activity as well as improvement of HRV parameters was observed in therapy with combination of trimetazidine, ramipril and carvedilol.

**Key words:** heart rate variability, trimetazidine, ramipril, carvedilol, postinfarction period.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):438–446**

### Вариабельность ритма сердца у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, при разных медикаментозных схемах лечения в раннем постинфарктном периоде

A.A. Абдуллаев\*, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, И.А. Кадиева, Р.Г. Хабчабов  
Дагестанская государственная медицинская академия. 367012, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1

**Цель.** Оценить влияние разных сочетаний медикаментозных средств в амбулаторном периоде реабилитации на показатели вариабельности ритма сердца (BPC) у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ).

**Материал и методы.** 316 пациентов с перенесенным Q-ИМ рандомизированы в три группы. В течение двух лет после выписки из стационара в контрольной группе из 103 пациентов использована стандартная терапия (ацетилсалициловая кислота, эналаприл, метопролол, симvastатин). В исследуемой 1-й группе из 107 пациентов применен дополнительно триметазидин; во 2-й группе из 106 пациентов использованы рамиприл и карведилол в сочетании с триметазидином. Исходно, через шесть месяцев и через два года регистрировали показатели BPC, полученные при записи ЭКГ в течение 5 мин.

**Результаты.** Показатели BPC во 2-й группе улучшились статистически значимо в большей степени, чем в 1-й и контрольной группах наблюдения. Показатель низких частот LF увеличился во 2-й группе с  $223,8 \pm 56,2$  до  $734 \pm 90,9$   $\text{мс}^2$  ( $p < 0,001$ ) против динамики с  $217,8 \pm 54,3$  до  $713 \pm 88,1$   $\text{мс}^2$  и с  $225,4 \pm 49,0$  до  $589 \pm 72,0$   $\text{мс}^2$  в 1-й и контрольной группах, соответственно. Высокочастотный показатель HF также увеличился во 2-й группе с  $189,5 \pm 54,4$  до  $801 \pm 97,5$   $\text{мс}^2$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с динамикой с  $176,6 \pm 47,3$  до  $579 \pm 91,2$   $\text{мс}^2$  и с  $180,9 \pm 50,4$  до  $487 \pm 83,4$   $\text{мс}^2$  в 1-й и контрольной группах, соответственно. Отмечен прирост SDNN во 2-й группе с  $27,8 \pm 3,2$  до  $52,4 \pm 4,4$   $\text{мс}$  ( $p < 0,05$ ) против увеличения с  $27,4 \pm 2,7$  до  $41,2 \pm 3,8$   $\text{мс}$  в контрольной и с  $26,7 \pm 3,0$  до  $46,5 \pm 4,0$   $\text{мс}$  в 1-й группах. Увеличение RRNN составило во 2-й группе с  $664,5 \pm 99,0$  до  $833 \pm 98,7$   $\text{мс}$  ( $p < 0,05$ ) против прироста с  $676,2 \pm 85,3$  до  $793 \pm 87,6$   $\text{мс}$  в контрольной и с  $658,1 \pm 97,2$  до  $826 \pm 92,8$   $\text{мс}$  в 1-й группах.

**Заключение.** Двухгодичное лечение пациентов, перенесших Q-ИМ, эналаприлом и метопрололом в составе стандартной терапией способствует улучшению показателей BPC. Включение триметазидина в эту комбинацию приводит к еще большему улучшению показателей BPC в постинфарктном периоде. Наилучшие результаты в уменьшении активности симпатической, повышении активности парасимпатической нервной системы и улучшении показателей BPC достигаются при использовании сочетания триметазидина с рамиприлом и карведилолом.

**Ключевые слова:** вариабельность ритма сердца, рамиприл, карведилол, триметазидин, постинфарктный период.

**РФК 2010;6(4):438–446**

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

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors,  $\beta$ -blockers, antiplatelet drugs, statins are used to prevent ischemic heart disease (IHD) complications in patients with previous myocardial infarction [1–3]. When cardio-vascular function is normal spans between the two adjacent car-

Для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) в постинфарктном периоде предложены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), антиагреганты, статины [1–3]. При нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы промежутки времени между двумя соседними сердечными сокращениями меняются от сокращения к сокращению, что принято называть вариабельностью ритма сердца (BPC) [4,5]. Она снижается вскоре после инфаркта миокарда (ИМ) и начинает восстанавливаться в течение нескольких недель, достигая максимума (но не возвращаясь к исходному) через 6–12 месяцев. В ее основе лежит обеспечение баланса между симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системами (ПНС) [6,7]. Сниженная BPC – значимый предиктор смертности и аритмических осложнений (например, симптоматической устойчи-

Сведения об авторах:

**Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ДГМА

**Гафурова Разият Магомедтагировна**, к.м.н., ассистент той же кафедры

**Исламова Уммет Абдулхакимовна**, к.м.н., ассистент той же кафедры

**Кадиева Ирина Адильевна**, аспирант той же кафедры

**Хабчабов Рустам Газимагомедович**, старший лаборант той же кафедры

diac contractions always vary, which is called heart rate variability (HRV) [4,5]. HRV decreases right after myocardial infarction (MI) and is recovering during next several weeks. It achieves maximum in 6-12 months, without reverting to the original level. HRV reflects balance between sympathetic (SNS) and parasympathetic (PNS) nervous systems [6,7]. Low HRV is a significant predictor of mortality and arrhythmic complications (for example, sustained ventricular tachycardia) in patients after myocardial infarction [8]. Beta-blockers significantly change HRV in IHD patients. They increase parasympathetic impact on HRV and prevent sympathetic influence rising in early morning hours, which improves disease course. ACE inhibitors also improve HRV parameters (and therefore prognosis) [9,10].

It is necessary to look for new opportunities to elevate myocardial electrical stability in patients in postinfarction period, as it helps to prevent heart rate disorders and sudden death [11,12]. Analysis of myocardial electrical stability in clinical practice can also help to select optimal doses of drugs depending on vegetal regulation background, and to estimate treatment efficiency [9]. It is interesting to study how myocardial cytoprotector trimetazidine improves HRV indices both in combination with ACE inhibitors and  $\beta$ -blockers of the second generation (enalapril, metoprolol) and in combination with similar drugs of more recent generations (ramipril, carvedilol).

The aim of the study was to evaluate how a two-year treatment with various combinations of drugs influences HRV indices in patients with previous Q-wave myocardial infarction.

## Material and methods

The study conformed to the Helsinki declaration. All patients gave their written consent to participate in clinical trial. The study protocol was approved by the Ethical committee of the Dagestan State Medical Academy (DSMA).

An open prospective randomized comparable study was conducted on the base of Makhachkala municipal out-patient clinic №4 and the Cardiologic clinic of DSMA. A total of 316 patients who experienced Q-wave myocardial infarction between January of 2003 and June of 2008 were included into the study. In most cases myocardial necrosis biomarkers (myoglobine, creatine phosphokinase MB-fraction, troponins T or I) detected with the high-quality test-plates of the ACON company (the USA), together with the specific clinical picture, ECG data (pathological Q wave or QS; ST elevation  $\geq 0,2$  mV in two chest leads or  $\geq 0,1$  mV in standard leads; newly diagnosed left branch block), and echocardiographic findings (local asynergia, hypo- or akinetic zones) provided the basis for diagnosis. Duration of follow-up period was two years.

Inclusion criteria were: a) 18-21 days after verified primary Q-wave myocardial infarction; b) age <75 years; c) informed written consent to participate in the study.

вой желудочковой тахикардии) у пациентов, перенесших ИМ [8]. БАБ у больных ИБС приводят к значительному изменению ВРС за счет увеличения ее компонентов, обусловленных влиянием ПНС; предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы, что улучшает течение заболевания. ИАПФ также улучшают параметры ВРС, а следовательно, и прогноз [9,10].

В то же время необходимо дальнейшее выявление возможностей повышения электрической стабильности миокарда в постинфарктном периоде, что способствует профилактике нарушений ритма сердца и внезапной смерти [11,12]. Анализ таковой в клинической практике может быть еще использован для подбора оптимальных доз препаратов с учетом фона вегетативной регуляции (ВР) организма и для выявления эффективности проводимой терапии [9]. Интерес представляет изучение эффективности миокардиального цитопротектора триметазидина в улучшении показателей ВРС как в сочетании с ИАПФ и БАБ второго поколения (эналаприл, метопролол), так и с использованием других аналогичных средств более поздних поколений (рамиприл, карведилол).

Цель исследования — оценить влияние разных вариантов комбинированной фармакотерапии на динамику показателей ВРС в течение двух лет вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших Q-ИМ.

## Материал и методы

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия (ДГМА) МЗ СР РФ».

Открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование проведено на базе муниципальной поликлиники № 4 г. Махачкалы и клиники кардиологии ДГМА. Включены 316 больных, перенесших Q-ИМ в период с января 2003 г. по июнь 2008 г. В большинстве случаев диагноз ставился на основании выявления маркеров некроза миокарда (миоглобин, МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонин Т или I с использованием качественных тест-планшетов фирмы ACON, США) в сочетании с характерной клинической картиной, электрокардиографическими (ЭКГ) данными (патологический зубец Q или комплекс QS; подъем сегмента RS-T  $\geq 0,2$  mV в двух грудных или  $\geq 0,1$  mV в стандартных отведениях; впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса), эхокардиографическими признаками (локальная асинергия, гипо- или akinез миокарда левого желудочка). Продолжительность наблюдения составила 2 года.

Exclusion criteria were: a) repeated or non-Q-wave myocardial infarction; b) left ventricle ejection fraction <40%; c) concomitant chronic obstructive lungs disease and severe diseases that can impact survival; d) ventricular conduction failure and atrial fibrillation; e) valvular heart diseases; f) heart rate (HR) more than 100 beats per min at rest; g) impossibility of prospective supervision; h) participation in any other study.

Criteria for premature withdrawal: a) side effects of drugs; b) refusal of treatment and further participation in the study; c) noncompliance to drug therapy.

Within the first three days after hospital discharge (the 18th-21st day of disease) patients with Q-MI were randomized into three groups by the random number method. The groups were comparable in sex, age, blood pressure (BP) level, smoking index, body mass index (BMI), and concomitant diseases ( $p>0,05$ ).

Patients of the control group ( $n=103$ ) received standard therapy: acetylsalicylic acid, simvastatin (Vasilip; KRKA, Slovenia), enalapril (Ednit; Gedeon Richter, Hungary), metoprolol (Egilok; Egis, Hungary) and other drugs if necessary. Patients of the first group ( $n=107$ ) received trimetazidine (Preductal SR; Servier, France) in combination with the standard therapy. Patients of the second group ( $n=106$ ) received trimetazidine in combination with drugs produced by Egis (Hungary): ramipril (Hartil) and carvedilol (Talliton). Drugs were given in starting dose (enalapril 2,5 mg, metoprolol 25 mg, ramipril 2,5 mg, carvedilol 6,25 mg, trimetazidine 35 mg twice a day) with following dose titration in case target BP level and HR at rest were not achieved (BP<140/90 mm Hg; HR at rest 50-60 per min). Patients controlled BP level and HR by themselves and kept a diary. Target dose of enalapril was 10 mg per day, of metoprolol – 50 mg per day, of ramipril – 5 mg per day, of carvedilol – 25 mg per day. Adjunctive treatment was maximally standardized to avoid additional influence. The treatment was conducted during two years after discharge from the hospital.

Study design also envisaged life mode modification according to medical recommendations during two years. The patients made control visits after 6 and 24 months of preventive therapy. At these visits intensity and character of subjective symptoms were evaluated, and clinical examination, including height and weight measuring, body mass index estimation and other necessary studies, was made.

HRV was estimated at every visit in addition to clinical and laboratory (blood and urine assays, cholesterol level) examinations. ECG in two orthogonal leads in supine position during 5 minutes after 10-minute rest was registered to evaluate HRV. Recorded signals were then digitalized with conversion frequency 1000 Hz, and saved in computer long-term memory for further processing. Processing was terminated, and a test was excluded from analysis when number of interpolated R-R intervals exceeded 10% (based on

Критерии включения: а) верифицированный первичный Q-ИМ 18-21-дневной давности; б) возраст <75 лет; в) информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: а) повторный и не-Q-ИМ; б) фракция выброса ЛЖ <40%; в) сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость; г) нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца и фибрилляция предсердий; д) клапанные пороки сердца; е) частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое более 100 в 1 мин; ж) невозможность проспективного наблюдения; з) участие в любом другом исследовании.

Критерии преждевременного выбытия из исследования: а) появление побочных действий лекарственных препаратов; б) отказ от продолжения исследования и лечения; в) несоблюдение режима приема лекарственных препаратов.

В течение первых трех дней после выписки из стационара (18-21-й день болезни) пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы в три группы, сопоставимые по полу, возрасту, уровню АД, индексу курильщика, индексу массы тела (ИМТ), сопутствующим заболеваниям ( $p>0,05$ ).

В контрольной группе ( $n=103$ ) применялась стандартная терапия, включавшая ацетилсалициловую кислоту, симвастатин (Вазилип; KRKA, Словения), эналаприл (Эднит; Gedeon Richter, Венгрия), метопролол (Эгилок; Egis, Венгрия) и по показаниям – другие средства. В 1-й группе ( $n=107$ ) больным в сочетании со стандартной терапией назначали триметазидин (Предуктал МВ; Servier, Франция). Во 2-й группе ( $n=106$ ) назначали препараты фирмы Egis (Венгрия): рамиприл (Хартил) и карведилол (Таллитон) в сочетании с триметазидином. Препараты назначались в стартовой дозировке (эналаприл в дозе 2,5 мг дважды в сутки, метопролол – 25 мг дважды в сутки, рамиприл – 2,5 мг, карведилол – 6,25 мг, триметазидин – 35 мг дважды в сутки) с последующим титрованием доз при отсутствии целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) или частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое (50-60 в 1 мин). Для этого пациенты самостоятельно измеряли АД и пульс и вели дневник. Целевая доза эналаприла соответствовала 10 мг, метопролола – 50 мг, рамиприла – 5 мг, карведилола – 25 мг (в сутки). Сопутствующее лечение в группах было максимально стандартизировано с целью избежать дополнительных влияний. Лечение проводили в течение двух лет после выписки из стационара.

Дизайн исследования предусматривал соблюдение медицинских рекомендаций по модификации образа жизни на протяжении двух лет. Через шесть и 24 месяца (см. рис. 1) после профилактических мероприятий пациенты приглашались на контрольные визиты,

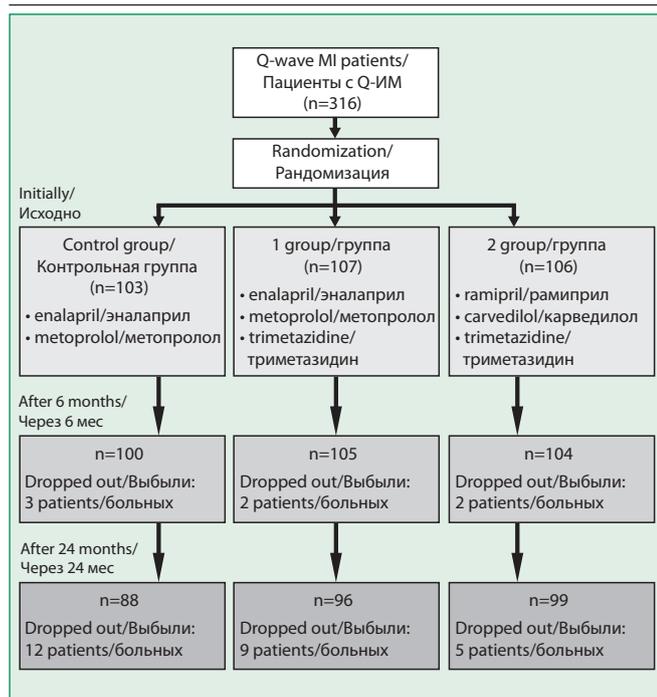


Figure 1. The study scheme / Блок-схема дизайна исследования

information on the screen), and number of modified and redacted R-R intervals exceeded 5% of number of sinus contractions in ECG segment chosen for analysis. HRV was analyzed with "Poly-Spectrum-Rhythm" program by "NeuroSoft" company (Ivanovo). Rhythmograms were analyzed in accordance with the guidelines of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) [6]. According to these guidelines time analysis included calculation of the following HRV indices: RRNN, ms – average duration of R-R intervals during the period chosen for analysis (combined influence of sympathetic and parasympathetic systems on the sinus rhythm); SDNN, ms – standard deviation of average R-R interval; RMSSD, ms – mean square distinction between the two adjacent R-R intervals (activity of parasympathetic part of RV). Spectral HRV analysis included calculation and estimation of the following indices: VLF, ms<sup>2</sup> – variations of very low frequency – variations of HR within the range of 0,003-0,04 Hz (activity of a number of neurohumoral parameters); LF, ms<sup>2</sup> - low frequency variations - variations of HR within the range of 0,04-0,15 Hz (influence of sympathetic-adrenal system mainly); HF, ms<sup>2</sup> - high frequency variations - variations of HR within the range of 0,15-0,4 Hz (activity of the parasympathetic part of RV); LF/HF – index reflecting balance between the sympathetic and parasympathetic parts of vegetative nervous system (VNS).

Statistical data was processed with STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, the USA). Prior to the start of the study, we defined the necessary number of observations using A.M. Poliakov's and L.E. Merkov's formula:

во время которых оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики, проводили общеклиническое обследование, включающее измерение роста и массы тела, расчет ИМТ и другие исследования по намеченному плану.

Помимо оценки результатов общеклинического и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин) при каждом визите всем пациентам исследовали ВРС. Для изучения ВРС регистрировали ЭКГ в двух ортогональных отведениях в течение 5 минут в горизонтальном положении после 10-минутного отдыха. Отводимые сигналы после оцифровки с частотой преобразования 1000 Гц записывали в долговременную память ЭВМ для их последующей обработки. Если число интерполированных R-R интервалов по информации на экране превышало 10%, а сглаженных и отредактированных – 5% от числа синусовых сокращений на выбранном для анализа участке ЭКГ, обработку данной записи прекращали и пробу исключали из анализа. Анализ ВРС проводили с помощью компьютерной программы «Поли-спектр-ритм» компании «НейроСофт» (Иваново). Ритмограммы анализировали в соответствии с рекомендациями группы экспертов Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии 1996 г. [6]. Согласно этим рекомендациям, при временном анализе для ВРС рассчитывали следующие показатели: RRNN, мс – средняя длительность интервалов R-R за период, выбранный для анализа (суммарное воздействие симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм); SDNN, мс – стандартное отклонение от среднего значения интервала R-R (суммарный эффект ВР кровообращения); RMSSD, мс – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних R-R-интервалов (активность парасимпатического звена ВР). При спектральном анализе ВРС выделяли и анализировали следующие показатели: VLF, мс<sup>2</sup> – колебания самых низких частот (very low frequency): колебания ЧСС в диапазоне 0,003-0,04 Гц (активность целого ряда частот нейрогуморальной регуляции); LF, мс<sup>2</sup> – низкочастотные колебания (low frequency): колебания ЧСС в диапазоне 0,04-0,15 Гц (преимущественно влияние симпатико-адреналовой системы ВР); HF, мс<sup>2</sup> – высокочастотные колебания (high frequency): колебания ЧСС в диапазоне 0,15-0,4 Гц (активность парасимпатического звена ВР); LF/HF – показатель, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы (ВНС).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). До начала исследования мы определили необходимое число наблюдений по формуле А.М. Полякова и Л.Е. Меркова:

**Table 1. / Таблица 1. Baseline clinical, demographic and laboratory characteristics of the groups/ Исходная клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп**

Parameter/ Показатель	Control group/ Контрольная группа (n=103)	First group/ 1-я группа (n=107)	Second group/ 2-я группа (n=106)
Men/Мужчины, %	93,2	92,5	95,3
Age/Возраст, years/лет (M±m)	59,3±2,1	57,8±2,3	58,5±2,0
IHD duration/ Продолжительность ИБС, years/лет (M±m)	4,8±1,7	4,9±1,5	4,4±1,3
Smoking/Курение, %	58,3	58,0	61,3
HT/АГ (the total/всего), %	42,7	45,8	45,3
Degree 1/ 1-я степень, %	18,4	14,9	13,2
Degree 2/ 2-я степень, %	24,3	24,3	28,3
Degree 3/ 3-я степень, %	-	5,3	6,4
Diabetes mellitus/ Сахарный диабет, %	15,5	14,0	16,0
BMI/ИМТ = 25-30 kg/m <sup>2</sup> /кг/м <sup>2</sup> , %	35,9	35,5	37,8
BMI/ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> /кг/м <sup>2</sup> , %	3,8	4,7	2,8
Dyslipidemia/ Дислипидемия, %	53,4	55,1	52,8
Low physical activity/Низкая физическая активность, %	37,9	34,6	37,8
Angina/Стенокардия			
Class/ФК I-II, %	52,9	61,7	65,1
Class/ФК III-IV, %	8,7	5,6	7,5
CHF/ХСН Class/ФК I-II, %	7,8	6,5	8,5
Previous stroke/ ОИМК (в анамнезе), %	5,8	6,5	3,8

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2}, (n = \frac{2^2 \times 75 \times 25}{5^2}).$$

The necessary number of observations was 300.

Shapiro-Wilk test was used to analyse distribution normalcy. The quantitative data are presented as mean values and their standard errors (M±m). Rank analysis of variations and Kruskal-Wallis (ANOVA) and Mann-Whitney nonparametric test were used to compare three independent groups. Significance of distinctions, or the treatment-induced shear effect, was estimated at p<0,05.

## Results

The baseline clinical and demographic characteristics of

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2}, (n = \frac{2^2 \times 75 \times 25}{5^2}).$$

где необходимое число составило 300 наблюдений.

Анализ нормальности распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные сведения представлены в виде средних значений и их стандартной ошибки (M±m). При сравнении трех независимых групп проводили ранговый анализ вариаций с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса (ANOVA) и Манна-Уитни. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне p<0,05.

## Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Исходно существенной разницы всех показателей ВРС у пациентов контрольной, 1-й и 2-й групп не обнаружено (табл. 2).

Баланс ВНС в контрольной группе исходно характеризовался преобладанием активности СНС. Выявлены низкие значения показателя SDNN, отражающего общее влияние СНС и ПНС на синусовый узел (27,4±2,7 мс). Через шесть месяцев зарегистрирован статистически незначимый прирост этого показателя до 36,9±3,3мс (на 25,7%), через 24 месяца — еще на 10,4% (p<0,05). RMSSD, отражающий активность парасимпатического звена ВР, через шесть месяцев лечения увеличился на 21%, через два года — еще на 18,7% (p<0,05).

Спектральный анализ исходно выявил преобладание активности симпатического звена ВР над парасимпатическим. Показатель низких частот LF, отражающий преимущественное влияние симпатической системы, увеличился через шесть месяцев лечения на 46%, через два года — еще на 29% (p<0,001). Высокочастотный показатель HF, отражающий активность парасимпатического звена ВР, в динамике также увеличился, однако общее соотношение активности СНС и ПНС (LF/HF) существенно не изменилось.

В 1-й группе исходно баланс ВНС характеризовался так же, как и в контрольной группе, преобладанием активности СНС. Выявлены низкие значения показателя SDNN — 26,7±3,0 мс. Через шесть месяцев зарегистрирован статистически незначимый прирост этого показателя до 41,6±3,7 мс (на 35,8%), через 24 месяца — еще на 10,5% (p<0,05). RMSSD через шесть месяцев лечения увеличился на 34,4% (p<0,05), через два года — еще на 11,4% (p<0,01).

Показатель низких частот LF увеличился через шесть месяцев лечения на 51,8%, через два года — еще на 36,9% (p<0,001). Высокочастотный показатель HF

Table 2. / Таблица 2. HRV parameters during the treatment/Показатели ВРС на фоне лечения (M±m)

Parameter/ Показатель	Control group/ Контрольная группа (n=103)			First group/ 1 группа (n=107)			Second group/ 2 группа (n=106)		
	Baseline/ Исходно	6 months/ Через 6 месяцев	24 months/ Через 24 месяца	Baseline/ Исходно	6 months/ Через 6 месяцев	24 months/ Через 24 месяца	Baseline/ Исходно	6 months/ Через 6 месяцев	24 months/ Через 24 месяца
<b>Time-domain analysis/Временной анализ</b>									
RRNN, ms/мс	676,2±85,3	712±90,5	793±87,6 <sup>a</sup>	658,1±97,2	758±88,1	826±92,8	664,5±99,0	824±99,8	833±98,7 <sup>a</sup>
SDNN, ms/мс	27,4±2,7	36,9±3,3 <sup>a</sup>	41,2±3,8 <sup>a</sup>	26,7±3,0	41,6±3,7	46,5±4,0 <sup>a</sup>	27,8±3,2	46,3±3,9 <sup>a</sup>	52,4±4,4 <sup>a</sup>
RMSSD, ms/мс	23,2±1,9	29,4±2,2	34,8±2,5 <sup>a</sup>	24,5±1,9	30,1±2,2 <sup>a</sup>	38,7±3,3 <sup>b</sup>	23,0±2,4	39,1±3,0 <sup>c</sup>	41,7±3,5 <sup>c</sup>
<b>Frequency-domain analysis/Спектральный анализ</b>									
VLF, ms <sup>2</sup> /мс <sup>2</sup>	374,4±52,8	451±67,3 <sup>b</sup>	503±73,7 <sup>c</sup>	362,3±50,2	483±74,8 <sup>c</sup>	572±82,9	379,1±54,7	577±86,3 <sup>c</sup>	613±85,8 <sup>c</sup>
LF, ms <sup>2</sup> /мс <sup>2</sup>	225,4±49,0	417±61,5 <sup>c</sup>	589±72,0 <sup>c</sup>	217,8±54,3	452±68,9 <sup>c</sup>	713±88,1 <sup>c</sup>	223,8±56,2	519±76,0 <sup>c</sup>	734±90,9 <sup>c</sup>
HF, ms <sup>2</sup> /мс <sup>2</sup>	180,9±50,4	373±72,1	487±83,4	176,6±47,3	418±77,5 <sup>c</sup>	579±91,2 <sup>c</sup>	189,5±54,4	546±86,2 <sup>c</sup>	801±97,5 <sup>c</sup>
LF/HF	1,25±0,3	1,12±0,1	1,23±0,4	1,23±0,2	1,08±0,1 <sup>a</sup>	1,23±0,4	1,24±0,1	0,95±0,2 <sup>a</sup>	0,91±0,4 <sup>a</sup>

a-p<0,05; b-p<0,01; c-p<0,001 compared with the baseline parameters/по сравнению с исходными показателями;  
at all intergroup comparisons/при всех межгрупповых сравнениях - p<0,001.

the studied groups are presented in Table 1. No significant differences between the groups were initially registered for all HRV indices. (Table 2).

SNS activity predominated at the beginning of the study in the control group. We revealed low values of SDNN, which reflects the combined influence of SNS and PNS on the sinus node (27,4±2,7 ms). Insignificant increase of this index to 36,9±3,3 ms (25,7%) was registered after 6 months and by 10,4% more (p<0,05) after 24 months of treatment. RMSSD which reflects activity of the parasympathetic part of RV increased by 21,0% after 6 months and by 18,7% more after two years of treatment (p<0,05).

Initial spectral analysis revealed that activity of the sympathetic part of RV predominated over that of the parasympathetic one. LF index which reflects predominant influence of sympatho-adrenal system increased by 46% after 6 months and by 29% more after two years of treatment (p<0,001). HF index, which reflects activity of the parasympathetic part of RV, also increased, however the overall ratio of SNS activity to PNS activity (LF/HF) did not change significantly.

Patients of the first group and patients of the control group revealed predominance of SNS activity in VNS balance. SDNN index was low – 26,7±3,0 ms. It increased insignificantly to 41,6±3,7 ms (35,8%) after 6 months and by 10,5% more (p<0,05) after 24 months of treatment. RMSSD increased by 34,4% (p<0,05) after 6 months and by 11,4% more after two years of treatment (p<0,01).

LF index increased by 51,8% after 6 months and by 36,9% more after two years of treatment (p<0,001). HF index increased sharper over time (p<0,001). As a result the overall ratio of SNS activity to PNS activity (LF/HF) decreased by 13,8% after 6 months (p<0,05) and did not change compared with the initial value after 2 years.

в динамике также увеличился в еще большей степени (p<0,001), в результате чего общее соотношение активности СНС и ПНС (LF/HF) уменьшилось через шесть месяцев на 13,8% (p<0,05) и не изменилось по сравнению с исходным значением через два года.

Во 2-й группе исходно так же, как в контрольной и 1-й группах, баланс ВНС характеризовался преобладанием активности СНС. Выявлены низкие значения показателя SDNN (27,8±3,2 мс). Через шесть месяцев зарегистрирован прирост этого показателя до 46,3±3,9 мс (на 39,7%), через два года – еще на 11,6% (p<0,05). RMSSD через шесть месяцев лечения увеличился на 41,2%, через два года – еще на 11,4% (p<0,001).

Показатель низких частот LF увеличился через шесть месяцев лечения на 56,8%, через два года – еще на 29,2% (p<0,001). Высокочастотный показатель HF в динамике также увеличился в еще большей степени (на 65,3 и 31,9%, соответственно) (p<0,001), в результате чего общее соотношение активности СНС и ПНС уменьшилось через шесть месяцев на 30,5% и через два года еще на 4,3% (p<0,05).

Следует отметить, что межгрупповые сравнения значений исследуемых показателей ВРС всех независимых трех групп как исходно, так и через шесть и 24 месяцев лечения оказались статистически значимыми (p<0,001).

В ходе наблюдения на визит через шесть месяцев от начала исследования не явились три пациента контрольной, два – первой и два – второй групп наблюдения (2,2%), а через 24 месяца, соответственно, 12, 9 и 5 человек (8,2%). Таким образом, за двухгодичный период наблюдения посещение клиники прекратили 33 пациента (10,4%), из которых 26 умерли, остальные семь человек – в связи с переменой места жительства, прекращением рекомендованного лече-

Initial SNS activity predominance in VNS balance was also registered in the second group. We revealed low values of SDNN ( $27,8 \pm 3,2$  мс). This index increased to  $46,3 \pm 3,9$  мс (39,7%) after 6 months and by 11,6% more after two years of treatment ( $p < 0,05$ ). RMSSD increased by 41,2% after 6 months and by 11,4% more after two years of treatment ( $p < 0,001$ ).

LF index increased by 56,8% after 6 months and by 29,2% more after two years of treatment ( $p < 0,001$ ). HF index increased sharper over time (by 65,3 and 31,9% respectively) ( $p < 0,001$ ). As a result the overall ratio of SNS activity to PNS activity decreased by 30,5% after 6 months and by 4,35 more after 2 years of treatment ( $p < 0,05$ ).

It is important to note that values of the estimated indices differed significantly in all groups both initially and after 6 and 24 months of treatment ( $p < 0,001$ ).

Three patients of the control group, two patients of the first group and two patients of the second group (2,2%) did not attend control visits after six month, and 12, 9 and 5 patients respectively (8,2%) - after 24 months of treatment. So, 33 patients (10,4%) stopped attending clinic during the two-year follow-up: 26 patients due to dying, and 7 other patients due to change of residence, violation of prescribed treatment or irregular attendance of control visits.

## Discussion

The study revealed significant distinctions in HRV indices dynamics in three compared groups, which reflects activity of sympathetic and parasympathetic VNS. Intergroup comparison of therapy results after 6 and 24 months of treatment showed that HRV indices increased significantly in the first group compared with the control group. Both the time and the spectral analyses showed this. The only difference in treatment between the groups was trimetazidine therapy in the first group, which is likely to be the reason of the registered distinctions in HRV indices dynamics. These distinctions reflect influence of PNS activity increase on the SNS activity/PNS activity ratio (LF/HF –  $1,12 \pm 0,1$  in the control group,  $1,08 \pm 0,1$  in the first group).

Trimetazidine was added to the therapy due to its antiischemic and antianginal activity, ability to faster and more completely recover systolic and diastolic left ventricle functions after previous myocardial infarction and to increase exercise tolerance [13]. Trimetazidine also demonstrated positive influence on heart electrophysiological parameters in patients with myocardial infarction. Q-MI patients who received trimetazidine revealed improvement of HRV indices: the low frequencies to high frequencies ratio changed, at that the drug had no impact on ventricles late potentials [14].

Combination of ramipril, carvedilol and trimetazidine in Q-MI patients of the second group led to even more sig-

ния и нерегулярными явками на контрольные осмотры.

## Обсуждение

В ходе исследования нами выявлены существенные различия в динамике показателей ВРС в сравниваемых трех группах, что отражает состояние активности симпатической и парасимпатической ВНС. При межгрупповом сравнении результатов лечения через 6 и 24 месяцев от начала исследования выявлено, что показатели ВРС как при временном, так и при спектральном анализе в 1-й группе статистически значимо увеличились по сравнению с таковыми в контрольной группе. Поскольку эти группы отличались между собой только использованием триметазидина в 1-й группе, этим, видимо, и обусловлены различия в динамике показателей ВРС, отразивших соотношение активности СНС/ПНС в пользу повышения активности ПНС (LF/HF в контрольной группе –  $1,12 \pm 0,1$ , в 1-й –  $1,08 \pm 0,1$ ).

Включение триметазидина в комплексную терапию обосновано его антиишемической и антиангинальной эффективностью, способностью в постинфарктном периоде более быстро и полно восстанавливать систолическую и диастолическую функции левого желудочка, повышать переносимость физической нагрузки [13]. Выявлено положительное влияние триметазидина на электрофизиологические показатели сердца у больных ИМ. Лечение им больных Q-ИМ ассоциировалось с улучшением показателей ВРС: зарегистрировано изменение отношения низких частот к высоким, но одновременно отсутствовало влияние препарата на поздние потенциалы желудочков [14].

Применение сочетания рамиприла и карведилола с триметазидином во 2-й группе у пациентов, перенесших Q-ИМ, в нашем исследовании через шесть и 24 месяцев наблюдения способствовало увеличению ВРС в еще большей степени, чем в контрольной и 1-й группах ( $p < 0,001$ ).

Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, в группе пациентов с ХСН, получавших комбинацию эналаприла и карведилола, динамика спектральных показателей ВРС была наиболее значима. Наблюдалось увеличение спектра сверхнизких (VLF) и низких (LF) частот, соответственно, на 56,5 и 42% ( $p < 0,05$ ), высоких частот (HF) – на 59,1% ( $p = 0,03$ ) с последующим изменением соотношения активности симпатической/парасимпатической нервной системы в сторону повышения активности последней [15]. Другие авторы выявили снижение показателей ВРС примерно на 25% по сравнению с нормативными значениями на протяжении 2-3 недель после ИМ, что, вероятно, связано с подавлением эфферентной вагусной активности в результате усиленной афферентной импульсации симпатических нервов при ИМ. Восстановление спектральных показателей ВРС

nificant HRV increase after 6 and 24 months of the follow-up compared with the control and the first groups ( $p < 0,001$ ).

Our data are in line with other studies results. Dynamics of HRV spectral parameters was the most significant in those patients with chronic heart failure (CHF) who received enalapril in combination with carvedilol. We observed increase in very low (VLF) and low (LF) frequencies spectrum by 56,5% and 42% respectively ( $p < 0,05$ ), in high frequencies (HF) spectrum by 59,1% ( $p = 0,03$ ) with the following shift of the sympathetic activity/parasympathetic activity ratio towards increase in parasympathetic activity [15]. Other authors observed decrease in HRV parameters by about 25% compared with normal values during 2-3 weeks after MI; this can be explained by suppression of efferent vagal activity by enhanced afferent impulsation of sympathetic nerves in MI. HRV spectral parameters usually recover within a period from 3 weeks to 3 months after MI. Within a period from 3 to 12 months these indices remained stable both in a group and in individual patients [16]. I. Derad et al. showed that fasinopril and enalapril increased parasympathetic VNS tonus and decreased sympathetic one [17].

Beta-blockers improve HRV in IHD patients by intensifying PNS influence, and prevent sympathetic influence enhancement in early morning hours. D.V. Abramkin et al. [18] showed that one week of regular treatment with metoprolol and atenolol leads to HRV normalization and to relative increase in vagal activity in patients with previous MI.

Increase in HRV time parameters in CHF patients in long-term treatment with unselective  $\beta$ -blocker carvedilol was also observed in some other studies [15, 19]. Carvedilol improves daily HRV indices in patients with mild-to-moderate CHF both in monotherapy and in combination with enalapril. It also reduces activity of sympatho-adrenal system and of the main components of renin-angiotensin-aldosterone system. Combination of carvedilol ( $\beta$ -blocker) and enalapril (ACE inhibitor) has the most intense impact on disadaptive left ventricle remodeling slowdown, exercise tolerance enhancement and functional class of heart failure decrease. This proves necessity of combination of ACE inhibitors and  $\beta$ -blockers in CHF patients [20].

The study had some limitations due to its design. In particular, we compared not single drugs, but their combinations in patients with previous MI.

## Conclusion

Standard two-year treatment with enalapril and metoprolol resulted in HRV indices improvement in patients with previous Q-MI. Addition of trimetazidine to this combination led to even better improvement of HRV parameters. Combination of trimetazidine, ramipril and carvedilol provided the sharpest decrease in sympathetic activity and increase in parasympathetic one.

в поздние фазы ИМ происходит, главным образом, в период от трех недель до трех месяцев. В то же время, от трех до 12 месяцев значения этих показателей были стабильными как для группы в целом, так и для отдельных пациентов [16]. I. Derad и соавт. [17] доказали повышение парасимпатического и уменьшение симпатического тонуса ВНС при применении фозиноприла и эналаприла.

БАБ у больных ИБС приводят к значительному улучшению ВРС за счет усиления влияния ПНС, предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы. Д.В. Абрамкин и соавт. [18] показали, что у больных, перенесших ИМ, через одну неделю регулярного приема метопролола и атенолола происходит нормализация ВРС и относительное увеличение вагусной активности.

В исследованиях других авторов также отмечено увеличение показателей временного анализа ВРС у больных с ХСН при длительном воздействии неселективного БАБ карведилола [15, 19]. Применение карведилола в качестве монотерапии или в сочетании с эналаприлом у больных легкой и умеренной ХСН сопровождается улучшением индексов суточной ВРС и снижением активности не только симпатико-адреналовой системы, но и основных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Комбинация БАБ карведилола и ИАПФ эналаприла оказывает наиболее выраженный эффект в отношении торможения процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, увеличения толерантности к физической нагрузке и снижения функционального класса сердечной недостаточности, что обосновывает необходимость комбинированного применения ИАПФ и бета-адреноблокатора независимо от начала терапии (эналаприлом или карведилолом) в условиях ХСН [20].

Настоящее исследование имеет и определенные ограничения, связанные с его дизайном. В частности, сравнивались не отдельные препараты, а их комбинации, составляющие основу вторичной профилактики ИБС в постинфарктном периоде.

## Заключение

Таким образом, двухгодичное стандартное лечение пациентов, перенесших Q-ИМ, в сочетании с эналаприлом и метопрололом способствует улучшению показателей ВРС. Включение триметазидина в комбинацию с эналаприлом, метопрололом приводит к еще большему улучшению показателей ВРС в постинфарктном периоде. Наилучшие результаты в уменьшении активности симпатической и повышении парасимпатической нервной системы за счет улучшения показателей ВРС достигнуты в постинфарктном периоде при использовании сочетания триметазидина с рамиприлом и карведилолом.

## References/Литература

- Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., et al. Secondary prevention of coronary heart disease in Moscow population patients with myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005;4(3 Pt 1):53-60 (In Russian) / Оганов Р.Г., Лепакхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005;4(3 часть 1):53-60.
- Martsevich S.Yu. Modern principles of pharmaceutical treatment in patients with chronic coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(3):101-6 (In Russian) / Марцевич С.Ю. Современные принципы медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(3):101-6.
- Gurevich M.V., Struchkov P.V., Aleksandrov O.V. et al. Influence of some drugs of the different pharmacological classes on heart rate variability. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2002;(1):100-5. (In Russian) / Гуревич М.В., Стручков П.В., Александров О.В. и др. Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца. *Качественная клиническая практика* 2002;(1):100-5.
- Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. M.: Star'Ko, 1998. (In Russian) / Рыбыкина Г.В., Соболев А.В. *Вариабельность ритма сердца*. М.: "Стар'Ко"; 1998.
- Baevskiy R.M., Ivanov G.G. Heart rate variability: theoretical issues and possibilities of clinical use. M.: Meditsina, 2000. (In Russian) / Баевский Р.М., Иванов Г.Г. *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения*. М.: Медицина; 2000.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinic use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81.
- Pagani M., Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J Hypertens* 2000;18(12):1709-19.
- Priori S.G., Aliot 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.
- Babunts I.V., Miridzhanyan E.M., Mashaekh Yu.A. ABC of heart rate variability analysis. Stavropol: Print Master, 2002. (In Russian) / Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. *Азбука анализа вариабельности сердечного ритма*. Ставрополь: Принт Мастер; 2002.
- Jansson K., Hagerman I., Ostlund R. et al. The effects of metoprolol and captopril on heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1999;22(6):397-402.
- Boldueva S.A., Zhuk V.S., Leonova I.A., et al. Assessment of autonomic heart rate regulation in post myocardial infarction patients. *Russian Journal of Cardiology* 2002;(5):13-8. (In Russian) / Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А. и др. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2002;(5):13-8.
- Sapozhnikov D., Luria M.H., Mahler Y., Gotsman M.S. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease. *J Electrocardiol* 1992;25(3):175-84.
- Gorbachenkov A.A., Khabot V.V. Trimetazidine improves left ventricular function and clinical course of the disease in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004;3(3 Pt 2):81-9. (In Russian) / Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3(3 часть 2):81-9.
- Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;77(2-3):255-62.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A., et al. Enalapril versus Carvedilol. Comparative randomized trial in chronic heart failure patients (EKSTAZ). *Serdechnaya nedostatochnost* 2001;2(2):84-91. (In Russian) / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Эналаприл против Карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ). *Сердечная недостаточность* 2001;2(2):84-91.
- Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M. et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(7):1643-49.
- Derad I., Otterbein A., Mölle M. et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. *J Hypertens* 1996;14(11):1309-15.
- Abramkin D.V., Yavelov I.S., Gratsianskiy N.A. Comparison of various methods of assessment of heart rate variability including simple cardiovascular reflex tests as predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction. *Kardiologiya* 2004;44(9):34-41. (In Russian) / Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2004;44(9):34-41.
- Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. et al. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(5):1612-8.
- Skvortsov A.A., Mareev V.Yu., Nasonova S.N., et al. Is triple combination of different neurohormonal modulators recommended for treatment of mild-to-moderate congestive heart failure patients? (Results of SADKO-CHF study). Part 2. *Ter Arkh.* 2006;78(9):61-71. (In Russian) / Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и др. Необходима ли тройная комбинация различных групп нейрогормональных модуляторов для лечения больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью? (по результатам исследования САДКО-ХСН). *Тер арх* 2006;78(9):61-71.

Received/Поступила 09.03.2010  
Accepted/Принята в печать 17.05.2010

# КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ УСПЕШНУЮ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНУЮ КОРОНАРНУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ В ДОБАВЛЕНИЕ К СТАНДАРТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ LESQOL

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

<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс.

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

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

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

**Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих Лескол® Форте в добавление к стандартному лечению. Результаты открытого наблюдательного исследования LESQOL**

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

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

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

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

**Цель.** Основной целью исследования LESQOL было изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения в добавление к стандартному лечению.

**Материал и методы.** Исследование являлось национальным, проспективным, многоцентровым, наблюдательным. В наблюдение были включены пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие успешную транслюминальную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут (Лескол Форте, Новartis). В исследовании оценивались следующие показатели эффективности и переносимости лечения: показатели качества жизни, оцененные по шкале SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения; гипополидемическая эффективность, приверженность проводимому лечению; нежелательные явления и серьезные нежелательные явления. Продолжительность основного наблюдения составила 6 мес, часть больных наблюдалась в течение 12 мес.

**Результаты.** В исследование включены 524 пациента (79% мужчин и 21% женщин), завершивших наблюдение в течение 6 мес, из которых 116 пациентов наблюдались в течение 12 мес терапии. Было отмечено достоверное улучшение всех показателей качества жизни, физического и психологического компонентов здоровья пациентов в течение как 6, так и 12 мес терапии флувастатином замедленного высвобождения. Снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности составило 30,5% и 54,9%, соответственно,  $p < 0,01$ , в течение 6 мес и 34,2% и 34,3%, соответственно,  $p < 0,01$ , в течение 12 мес. При этом уровень холестерина липопротеинов высокой плотности достоверно повышался на 22,5%,  $p < 0,01$ , в течение 12 мес. В течение исследования было отмечено очень небольшое количество нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей.

**Заключение.** Исследование показало достоверное улучшение качества жизни и хорошую гипополидемическую эффективность, а также хорошую переносимость флувастатина замедленного высвобождения у пациентов после ангиопластики коронарных артерий.

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

РФК 2010;6(4):447-454

**Quality of life and compliance to therapy in patients following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed Lescol XL (fluvastatin) added to standard therapy.**

**Results of the LESQOL open-label observational study**

A.V. Susekov<sup>1</sup>, V.A. Bulatov<sup>2</sup>, A.V. Vigdorichik<sup>3\*</sup> on behalf of investigators group

<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.** The main aim of the present study was to evaluate quality of life changes and compliance to therapy in patients following successful transluminal angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release in addition to standard treatment.

**Material and methods.** This was a national prospective multicenter observational study. Patients with coronary heart disease following successful transluminal coronary angioplasty, who were prescribed fluvastatin extended release (Lescol Forte, Novartis) 80 mg QD were included in the present observation. The following efficacy and safety parameters were evaluated: quality of life evaluated with SF-36 scale before and during treatment; hypolipidemic efficacy, compliance to therapy; adverse events and serious adverse events. Observation period was 6 months in all patients and 12 months in some patients at the discretion of the investigator.

**Results.** 524 patients (79% men and 21% women) completed the 6 months observation period and 116 patients were followed up for 12 months. Significant increase of all measures of SF-36 scales, physical and mental health was observed in 6 and 12 months of fluvastatin extended release treatment. Total and low density lipoprotein cholesterol reduction was 30.5% and 54.9% respectively,  $p < 0.01$ , in 6 months and 34.2% and 34.3% respectively in 12 months of treatment,  $p < 0.01$ . High density lipoprotein cholesterol was significantly increased by 22.5% in 12 months of treatment,  $p < 0.01$ . There were very few adverse events and laboratory changes during the course of treatment.

**Conclusion.** LESQOL study showed significant increase in quality of life and good hypolipidemic efficacy as well as good tolerability of fluvastatin extended release in patients after coronary angioplasty.

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

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):447-454**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey.vigdorichik@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), Новartis Фарма, Базель, Швейцария

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

## Введение

В последние годы отмечается неуклонный рост популярности хирургических методов лечения коронарного атеросклероза. В настоящее время в мире ежегодно выполняют более 6 500 000 диагностических и лечебных рентгеноэндоваскулярных процедур у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Из них около 2 000 000 составляют чрескожные

эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях, причем более 90% из них составляют процедуры стентирования коронарных артерий [1]. По данным НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, в России ежегодно выполняются более 30 тысяч процедур транслюминальной ангиопластики и более 15 тысяч операций аортокоронарного шунтирования. В частности, в 2009 году только в Центральном Федеральном Округе в 51 клиническом центре было выполнено 14 145 процедур коронарной ангиопластики, или 34% от общего числа выполненных вмешательств (Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян; 2009). Инвазивные методы лечения коронарного атеросклероза позволяют восстановить кровоток в пораженных артериях и избавить пациента от симптомов заболевания. Однако риск основных сердечно-сосудистых событий после этих вмешательств остается высоким. До 43% летальных исходов, инфарктов миокарда (ИМ), аортокоронарного шунтирования (АКШ) или повторной ангиопластики возникают в течение последующих 5 лет и 64% – в течение 10 лет [2]. С учетом вышесказанного крайне актуальной проблемой является вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после транслюминальной ангиопластики (ТЛАП). В основе эффективной вторичной профилактики у больных после ТЛАП – контроль всех факторов риска ИБС, особенно липидов [3]. Одним из наиболее важных путей решения этой задачи является применение статинов в качестве вторичной профилактики СС осложнений.

В целом ряде исследований изучены возможности терапии флувастатином уменьшать выраженность коронарного атеросклероза и улучшать прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в исследовании LCAS в группе флувастатина почти в 2 раза чаще отмечалась регрессия коронарного атеросклероза. Общее число пациентов, нуждающихся в операциях реваскуляризации, в группе флувастатина в этом исследовании снизилось на 35,8% [4]. В исследовании FLARE применение флувастатина у пациентов, перенесших успешную операцию ТЛАП коронарных артерий, позволило на 65% снизить количество случаев смерти и инфаркта миокарда по сравнению с плацебо. [5]. Исследование LIPS, проведенное в течение 4 лет у 1 677 пациентов после успешной проведенной ангиопластики, также показало достоверное снижение риска основных кардиальных событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, повторное инвазивное вмешательство) на 22% в группе флувастатина 80 мг/сут по сравнению с плацебо. [6]. Проведенный мета-анализ 4 исследований флувастатина (n=3525) показал, что терапия флувастатином уменьшает риск любого кардиального события на 15%, сердечно-сосудистую смертность – на 47%, смерть по любой причине – на 35% [7]. Таким образом, флувастатин обладает убе-

дительной доказательной базой по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с коронарным атеросклерозом, в том числе у пациентов, перенесших ангиопластику.

Изучение качества жизни пациентов с различными заболеваниями занимает в современной медицине одну из важных областей научных исследований последних лет. Предложено множество методик определения качества жизни, наиболее изученной и часто используемой из которых в кардиологии является методика SF-36 Health Status Survey [8-10]. SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни (КЖ), он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни [8]. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) [9, 10].

На настоящий момент в отечественной и мировой научной литературе практически отсутствуют данные по влиянию терапии как флувастатином, так и другими статинами на качество жизни пациентов, перенесших ТЛАП. При этом вопрос качества жизни пациентов, перенесших оперативное вмешательство, является крайне актуальным и требует изучения. В связи с этим проведение данного наблюдательного исследования представляется научно обоснованным и имеет большое практическое значение, в первую очередь для улучшения приверженности терапии статинами у этой тяжелой категории больных.

Основной целью исследования LESQOL было изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную ангиопластику, которым был назначен флувастатин замедленного высвобождения в дополнение к стандартному лечению.

## Материал и методы

Подробное описание протокола исследования было опубликовано в 3 номере настоящего журнала [11]. В данной публикации мы приводим краткое описание протокола исследования. Основной целью настоящего наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования являлось изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших успешную транслюминальную ангиопластику и получавших флувастатин замедленного вы-

свобождения 80 мг 1 раз в сутки в добавление к стандартному лечению. В исследовании оценивались следующие показатели эффективности и переносимости лечения: показатели качества жизни, оцененные по шкале SF-36, до назначения препарата и в процессе лечения; приверженность проводимому лечению; регистрировались нежелательные явления и серьезные нежелательные явления. Назначение лекарственной терапии должно было быть основано исключительно на медицинских показаниях в соответствии с инструкцией по применению препарата Лескол Форте 80 мг (флувастатин замедленного высвобождения) и не должно было преследовать цель включения пациента в исследование. Решение о включении пациента в исследование принималось уже после того, как препарат был назначен пациенту в связи с клинической необходимостью (наличием показаний и отсутствием противопоказаний к назначению), и было получено согласие пациента анонимно передать данные своей истории болезни компании – спонсору исследования. Компания Новартис не предоставляла препарат для проведения исследования, так как исследование являлось наблюдательным и проводилось в условиях реальной клинической практики. Пациенты, включенные в наблюдение, приобретали препарат в коммерческих упаковках. Продолжительность наблюдения за пациентами составила для всех пациентов 6 месяцев и по решению врача оно могло быть продолжено до 12 месяцев. По завершению периода наблюдения пациенты продолжали получать назначенное лечащим врачом лечение в соответствии с клинической необходимостью и общепринятыми рекомендациями.

Исходно (на первом визите) была получена демографическая информация по пациентам, данные анамнеза и статуса, выполненного вмешательства на коронарных артериях. Опросник качества жизни SF-36 заполнялся пациентами на первом визите, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Также на этих этапах регистрировались результаты биохимического анализа крови, включая данные липидного профиля, АСТ/АЛТ и КФК.

В наблюдении за пациентами приняли участие 87 врачей из 53 учреждений здравоохранения в России (поликлиники и специализированные кардиологические центры). В исследование были включены 524 пациента, завершивших участие в исследовании, из которых 116 пациентов по решению лечащего врача наблюдались в течение 12 месяцев терапии флувастатином замедленного высвобождения. В исследовании приняли участие 414 мужчин (79%) и 110 женщин (21%). Средний возраст пациентов составил 56,8 лет, средний рост – 172,4 см, средняя масса тела – 83,3 кг. Диагноз «ишемическая болезнь сердца» был отмечен у 98 % пациентов, включенных в исследование, сте-

нокардия напряжения – у 92 % (из них 1 функциональный класс – у 11,5 %, 2 – у 50,7 %, 3 – у 32,5 %, 4 – у 5,3 %) участников исследования. Факторы риска и сопутствующие заболевания включенных пациентов перечислены в таблице 1. Обращает на себя внимание наличие семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний у 70,8% пациентов (сердечно-сосудистое заболевание у родственника-мужчины в возрасте до 55 лет и родственника-женщины – до 65 лет), артериальной гипертонии и гипертрофии левого желудочка у 88,4% и 76,7% пациентов, соответственно.

Таблица 1. Исходная характеристика включенных в исследование пациентов

Факторы риска и сопутствующие заболевания	Частота n (%)
Дислипидемия	484 (92,4%)
Артериальная гипертония	463 (88,4%)
Гипертрофия Левого Желудочка	402 (76,7%)
Семейный анамнез ССЗ	371 (70,8%)
Хроническая Сердечная Недостаточность (I-IV ФК)	352 (67,2%)
Инфаркт миокарда / Острый Коронарный Синдром в анамнезе	325 (62%)
Курение	216 (41,2%)
Изменения в сонных артериях	173 (33%)
Нарушения сердечного ритма	171 (32,6%)
Сахарный диабет 2-го типа	72 (13,7%)
Поражение периферических артерий	68 (13%)
Микроальбуминурия	53 (10,1%)
Инсульт / Транзиторная Ишемическая Атака в анамнезе	18 (3,4%)

В таблице 2 представлена характеристика выявленных поражений коронарных артерий и выполненной ТЛАП со стентированием у пациентов, включенных в исследование. Из таблицы видно, что преобладало поражение ветвей левой коронарной артерии (преимущественно ПМЖВ – 312 (60,9%) пациентов) и большинство вмешательств по установке стента было выполнено именно в сосудистом бассейне левой коронарной артерии.

В исследовании была применена описательная статистика для описания характеристик выборки пациентов на исходном и последующих визитах. Данные представлены в виде процентного распределения признака (пол, факторы риска и т.д.), средних значений и стандартной ошибки (показатели качества жизни, содержание липидов и т.д.). Для сравнения результатов до начала исследования и после лечения использован t-тест для зависимых выборок, а также применены параметрические и непараметрические тесты. Различия считались статистически достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Характеристика поражения коронарных артерий у пациентов, включенных в исследование, и выполненное эндоваскулярное вмешательство

Локализация	Частота стеноза n (%)	Среднее значение степени стеноза (%)	Стент установлен n (%)
Ствол левой коронарной артерии	88 (16,8%)	61,0	48 (54,5%)
Передняя нисходящая артерия (ПМЖВ)	319 (60,9%)	75,5	254 (79,6%)
Огибающая ветвь	135 (25,8%)	69,1	85 (63,0%)
Артерия тупого края	46 (8,8%)	58,8	19 (41,3%)
Диагональная ветвь	60 (11,5%)	65,1	28 (46,7%)
Правая коронарная артерия	234 (44,7%)	69,7	164 (70,1%)

Таблица 3. Показатели качества жизни (баллы) у пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 6 месяцев наблюдения (n=524)

Показатель КЖ	Исходно	3 месяца	6 месяцев
PF (физическое функционирование)	40,88±1,64	50,42±3,24	52,43±2,25*
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	19,83±2,24	29,93±3,45	39,82±4,48*
BP (интенсивность боли)	50,78±2,7	57,26±1,9	62,56±3,9*
GH (общее состояние здоровья)	31,55±1,14	39,37±1,21	43,47±1,11*
VT (жизненная активность)	38,17±1,43	48,12±1,56	53,22±1,87*
SF (социальное функционирование)	47,66±2,47	53,90±1,91	58,96±1,54*
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	27,14±3,77	37,68±4,4	43,88±5,34*
MH (психическое здоровье)	41,34±1,23	46,85±1,65	49,95±1,45**

\* p<0,01; \*\* p<0,05 6 мес терапии флувастатином vs исходный уровень

## Результаты

### Влияние терапии флувастатином на качество жизни у пациентов после ангиопластики

В течение исследования было отмечено достоверное улучшение всех показателей качества жизни пациентов, включенных в настоящее наблюдение. Результаты 6-месячного наблюдения по каждому из компонентов опросника SF-36 представлены в таблице 3. Было достигнуто достоверное улучшение как физического, так и психологического компонентов здоровья пациентов по завершению 6 месяцев наблюдения (рисунок 1). При анализе результатов опросника качества жизни пациентов, наблюдавшихся врачами в течение 12 месяцев терапии флувастатином, также было отмечено достоверное улучшение всех показателей качества жизни (таблица 4) и суммарного физического и психологического компонентов здоровья (рисунок 2).

### Гиполипидемический эффект и переносимость терапии флувастатином замедленного высвобождения у пациентов после ангиопластики

В течение 6 месяцев наблюдения было отмечено достоверное снижение общего холестерина (ХС) и хо-

лестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 30,5% и 54,9%, соответственно, p<0,01 (Таблица 5). При этом выявленное снижение уровня холе-

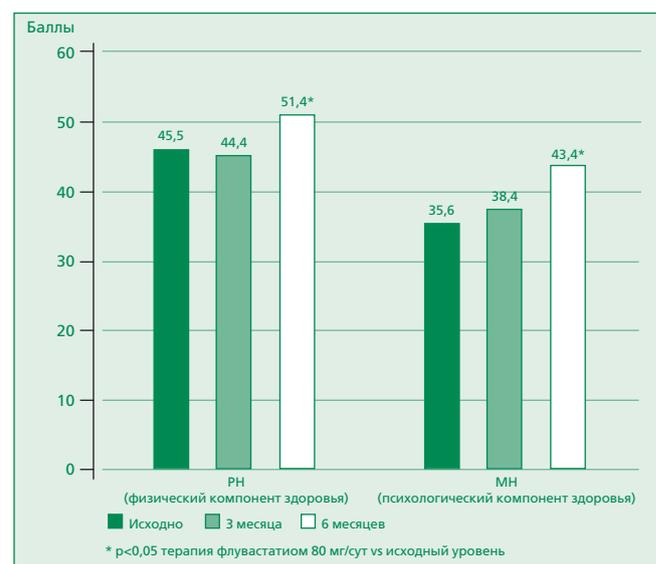


Рисунок 1. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 6 месяцев наблюдения (n=524)

Таблица 4. Показатели качества жизни (баллы) у пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 12 месяцев наблюдения (n=116)

Показатель КЖ	Исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
PF (физическое функционирование)	41,25±2,64	48,74±2,34	58,47±1,73	63,21±2,12*
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	20,48±3,74	28,91±3,26	37,09±2,34	38,87±3,78*
BP (интенсивность боли)	51,78±2,17	56,21±1,89	57,17±1,46	57,21±1,33**
GH (общее состояние здоровья)	32,54±1,84	38,73±1,61	43,88±1,49	44,78±1,34*
VT (жизненная активность)	39,14±1,83	44,32±1,59	46,68±1,24	49,98±1,11*
SF (социальное функционирование)	48,69±2,23	54,90±1,97	59,83±1,48	59,92±1,98*
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	28,14±3,87	37,61±3,34	48,32±2,57	52,47±2,89*
MN (психическое здоровье)	42,14±1,87	47,75±1,65	53,55±1,24	55,65±1,14*

\* p<0,01; \*\* p<0,05 12 мес терапии флувастатином vs исходный уровень

Таблица 5. Динамика показателей липидного профиля пациентов, получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 6 месяцев наблюдения (n=524)

Показатель	Исходный уровень	3 месяца	6 месяцев	Изменение за 6 мес (Δ%)
Об Х, ммоль/л	6,3±0,06	4,35±0,10	4,38±0,06	-30,5%*
ЛПНП, ммоль/л	4,95±0,8	1,99±0,08	2,23±0,06	-54,9%*
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,17	0,87±0,06	1,12±0,04	-17,6%
Триглицериды, ммоль/л	2,19±0,6	2,27±0,51	1,67±0,04	-23,8%

\* p<0,01 6 мес терапии флувастатином vs исходный уровень

стерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) было недостоверным. При анализе результатов липидного профиля пациентов, на-

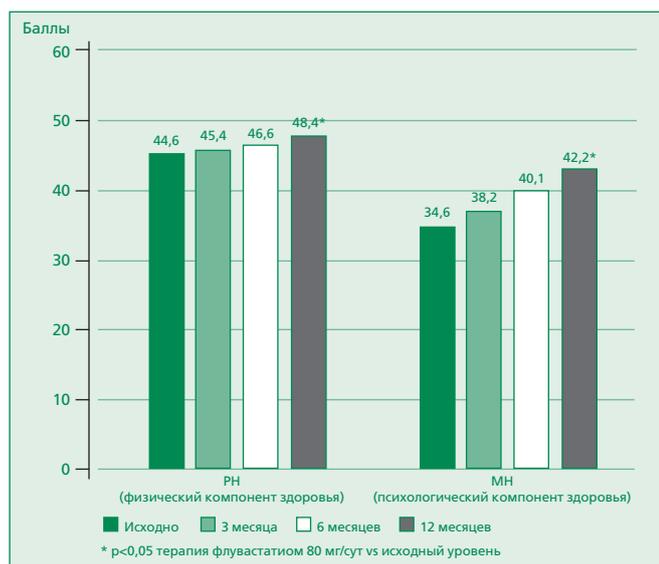


Рисунок 2. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов (опросник SF-36), получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 12 месяцев наблюдения (n=116)

блюдение за которыми длилось 12 месяцев, было отмечено достоверное снижение как общего холестерина (на 34,2%) и холестерина липопротеинов низкой плотности (на 34,3%), так и триглицеридов (на 29,2%). При этом уровень холестерина липопротеинов высокой плотности достоверно повышался на 22,5% (Таблица 6). Данные результаты свидетельствуют о длительном сохранении гиполипидемического эффекта флувастатина, а также о том, что в течение 12 месяцев лечения достигается стабилизация его эффекта по всем параметрам липидного профиля. Таким образом, терапия флувастатином замедленного высвобождения в течение 12 месяцев после ТЛАП позволяет добиться оптимального влияния на триаду липидных параметров и уровень триглицеридов со значимым снижением атерогенных общего холестерина, ХС ЛПНП и ТГ, а также повышение уровня антиатерогенного ХС ЛПВП.

Проведенный анализ субъективной оценки эффективности терапии флувастатином замедленного высвобождения по окончании исследования показал, что 89,5% врачей и 91,6% пациентов отметили высокую и очень высокую эффективность препарата.

Таблица 6. Динамика показателей липидного профиля пациентов, получавших флувастатин замедленного высвобождения 80 мг/сут в течение 12 месяцев наблюдения (n=116)

Показатель	Исходный уровень	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Изменение за 12 мес (%)
Об Х, ммоль/л	6,73±1,11	4,74±2,03	4,81±0,87	4,43±0,9	-34,2%*
ЛПНП, ммоль/л	3,29±1,75	2,13±1,54	2,29±1,19	2,16±1,15	-34,3%*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,65	1,09±0,75	1,37±0,69	1,36±0,60	22,5%*
Триглицериды, ммоль/л	2,36±1,11	3,77±17,49	1,85±0,79	1,67±0,36	-29,2%*

\* p<0,01 12 месяцев терапии флувастатином vs исходный уровень

## Безопасность терапии

В течение настоящего исследования было отмечено несколько нежелательных явлений, а также значимых отклонений биохимических показателей от нормы. Так, было выявлено два случая сухого кашля, один случай острого бронхита и одна смерть в результате инфаркта миокарда. Все указанные нежелательные явления, по мнению врачей — участников исследования, не были связаны с приемом препарата. У двух пациентов было выявлено повышение уровня АЛТ и у двух — повышение уровня АСТ выше 3 верхних границ нормы. У одного пациента было отмечено повышение КФК выше 5 верхних границ нормы. Данные изменения лабораторных показателей были выявлены однократно и не потребовали отмены препарата ни у одного пациента. Субъективная оценка переносимости изученной терапии в нашем исследовании показала, что врачи и пациенты оценили ее практически одинаково: среди врачей — 94,4%, а среди пациентов — 91,2% отметили очень хорошую и хорошую переносимость лечения. Данные результаты позволяют сделать вывод о хорошей переносимости флувастатина замедленного высвобождения у пациентов, перенесших ангиопластику коронарных артерий. Как очень хорошая и хорошая приверженность терапии флувастатином была отмечена 86,3 % врачей и 87,4 % пациентов. Таким образом, применение изученной схемы лечения позволяет говорить о возможности сохранения длительной приверженности назначенной терапии, что особенно необходимо пациентам после оперативных вмешательств на сосудах сердца.

## Обсуждение результатов исследования LESQOL

Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают доказанную ранее в многочисленных исследованиях значительную гипополипидемическую эффективность флувастатина замедленного высвобождения в дозе 80 мг. Так, по данным объединенного анализа исследований, назначение флувастатина в дозе 80 мг/сут ведет к снижению общего ХС на 25%, ХС ЛПНП — на 38%, а у пациентов со смешанной гиперлипидемией и уровнем триглицеридов  $\geq 300$  мг/дл — к снижению уровня триглицеридов на 31%, а также

к повышению ХС ЛПВП на 21% [12]. Эффективность флувастатина была изучена и в условиях реальной клинической практики в России. В наблюдательной программе, выполненной в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (ГНИЦ ПМ), показано, что лечение флувастатином в течение 24 недель приводило к снижению ХС ЛПНП на 44% и 46% у мужчин и женщин, соответственно, и повышению уровня ХС ЛПВП в среднем на 25% [13]. По данным завершенных клинических исследований с обычной формой флувастатина 80 мг/сут, средний процент снижения уровня ХС ЛПНП составляет около 36%, формы замедленного освобождения — около 38% от исходных значений [Physicians Desk Reference (2001), 11].

Поскольку специальных исследований влияния терапии статинами на качество жизни пациентов, перенесших ангиопластику, по данным зарубежной и отечественной литературы не проводилось, очень сложно сопоставить полученные нами результаты с результатами других исследований. Вместе с тем, изучению качества жизни у пациентов после ангиопластики посвящена работа Мацкеплишвили С.Т. и соавт. (2009) [14]. В этой работе было показано, что после проведения операции стентирования коронарных артерий происходит достоверное улучшение качества жизни пациентов. При этом в данной работе было показано, что у пациентов, у которых после стентирования, как правило, не возникает рецидивов стенокардии, улучшение качества жизни сохраняется как в ранние, так и в отдаленные сроки (до 5 лет наблюдения) после вмешательства. А у пациентов с возвратом стенокардии при улучшении качества жизни сразу после ангиопластики в отдаленном периоде происходит снижение качества жизни (как физического, так и психологического компонентов). При этом было выявлено, что основными факторами, предрасполагающими к рецидивам стенокардии в отдаленные сроки после стентирования у данных больных являются возраст, курение и некорригируемая дислипидемия. Таким образом, коррекция нарушений липидного обмена обязательно необходима пациентам, перенесшим эндоваскулярное вмешательство на сосудах сердца. Эти положения отражены во многих международных рекомендациях, в частно-

сти в рекомендациях Американской Коллегии кардиологов (ACC) [3].

Эти научные положения поддерживаются практическими результатами нашего исследования, в котором было отмечено достоверное улучшение практически всех показателей качества жизни у пациентов, которые получали флувастатин замедленного высвобождения после перенесенной ангиопластики со стентированием коронарных артерий. Кроме того, недавно появились доказательства положительного эффекта флувастатина по способности его уменьшать ишемию миокарда и приводить к профилактике сердечно-сосудистых осложнений в сердечно-сосудистой хирургии. Так, в 2009 г. были опубликованы результаты исследования DECREASE III [15, 16]. Это исследование показало, что флувастатин замедленного высвобождения достоверно уменьшает ишемию миокарда и риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и инфаркт миокарда) у пациентов высокого риска, которым выполнялось оперативное вмешательство на магистральных сосудах. В исследовании DECREASE III были включены 500 пациентов, ранее не получавших статины, которые были рандомизированы в группы плацебо ( $n=247$ ) или флувастатина замедленного высвобождения в дозе 80 мг один раз в сутки ( $n=253$ ) в дополнение к бета-блокаторам (73% пациентов получали бисопролол). Первичной конечной точкой исследования явилось проявление ишемии миокарда, оцениваемое по комбинации ЭКГ-мониторирования в первые 72 часа и измерения тропонина-T до конца периода наблюдения, который составил 30 дней. Было выявлено достоверное уменьшение риска первичной конечной точки в группе лечения флувастатином. Через месяц после операции у 27 пациентов в группе флувастатина (10,9%) была выявлена ишемия миокарда по сравнению с 47 (18,9%) пациентами в группе плацебо (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34–0,88;  $P=0,013$ ). Количество пациентов, которых требуется пролечить, чтобы предотвратить ишемию миокарда у одного пациента, составило 12,5. Также комбинированная конечная точка, состоящая из сердечно-сосудистой смерти или нефатального инфаркта миокарда, была достигнута у 12 (4,8%) пациентов, получавших флувастатин, по сравнению с 25 (10,0%) пациентами в группе плацебо (ОР 0,47; ДИ 0,24–0,94).

Исследование DECREASE III продемонстрировало, что у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (к которым можно отнести и пациентов, подвергшихся ангиопластике), флувастатин замедленного высвобождения в течение 1 месяца после выполненной сосудистой операции уменьшал риск развития ишемии миокарда на 45%, риск сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда — на 53%. Результаты данного исследования иллюстрируют так называемые «плейо-

тропные эффекты» препарата, проявляющиеся гораздо раньше, чем эффекты, связанные с гиполипидемическим действием статинов.

В свете проведенного нами исследования важна способность флувастатина снижать именно риск ишемии миокарда и, вероятно, приводить к снижению риска возникновения стенокардии. Применение препарата из группы статинов может обеспечить пациентам, подвергшимся хирургическому вмешательству на сердце и сосудах, дополнительные преимущества не только по улучшению долгосрочного прогноза, но и по улучшению качества жизни, напрямую зависящего от клинических проявлений течения основного заболевания — ишемической болезни сердца. Это предположение достоверно подтверждено улучшением как физического, так и психологического компонентов оценки качества жизни, полученным в настоящем исследовании LESQOL.

Признанием важности применения статинов в целом и флувастатина в частности у больных после вмешательств на сосудах сердца явилось внесение в «Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и тактике ведения пациентов при некардиальных операциях», вышедших в 2009 г.

Эти Рекомендации были подготовлены Рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA) [17]. В них регламентировано применение статинов у любого больного высокого и очень высокого кардиального риска в качестве обязательной периодической защиты. Данные рекомендации опубликованы на русском языке в предыдущем [18] и настоящем номерах данного журнала. В этих рекомендациях отмечено, что применение статинов с длительным периодом полувыведения из плазмы крови или замедленным высвобождением, таких как, например, флувастатин, является рекомендованным с целью активной вторичной профилактики. Это связано с необходимостью свести к минимуму отсутствие приема препарата между периодом до операции и первой возможностью возобновить пероральный прием лекарственных средств.

## Заключение

Таким образом, наше исследование показало достоверное улучшение качества жизни и хорошую гиполипидемическую эффективность флувастатина замедленного высвобождения у пациентов после ангиопластики коронарных артерий. Применение статинов сразу после вмешательства на сосудах сердца следует рекомендовать как можно раньше, если гиполипидемическая терапия не была назначена ранее. Постоянный пожизненный прием статинов требует высокой приверженности терапии, что подразумевает хорошую

переносимость и безопасность такого лечения. Также важно учитывать применение рекомендованных международными и Российскими рекомендациями дозировок лекарственных средств (преимущественно высоких), доказавших свою эффективность в контролируемых клинических исследованиях. Результаты исследования LESQOL позволяют более широко применять флувастатин замедленного высвобождения у больных, перенесших успешную ангиопластику коронарных артерий, что позволит снизить высокую смертность от ИБС в нашей стране.

## Ограничение результатов исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, наблюдательный характер исследования и отсутствие рандомизации и группы контроля снижают ценность полученных результатов. Во-вторых, для оценки приверженности и эффективности терапии были использованы субъективные методы оценки врачами и пациентами. Вместе с тем, наши данные получены впервые и могут быть использованы при планировании больших контролируемых рандомизированных исследований по изучению влияния терапии статинов на качество жизни у разных популяций пациентов.

## Литература

1. Алекян Б.Г. Эндovasкулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития. Российские медицинские вести 2004; 4: 65-68.
2. Ruygrok P.N., de Jaegere P.T., van Domburg R.T. et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. J Am Coll Cardiol 1996; 27(7): 1669-77.
3. Smith S.C. Jr., Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104(13): 1577-9.
4. Herd J.A., Ballantyne C.M., Farmer J.A. et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). Am J Cardiol 1997; 80(3): 278-286.
5. Serruys P.W., Foley D.P., Jackson G. et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. Eur Heart J 1999; 20(1): 58-69.
6. 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.
7. Ballantyne C.M., Riegger G., Moore N. et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18(1):67-75.
8. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute; 1993.
9. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute; 1994.
10. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. Компания Эвиденс — Клинико-фармакологические исследования. Доступна на <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/sf36.pdf>.
11. Сусиков А.В., Булатов В.А., Вигдорчик А.В. 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. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(3): 347-350.

## Авторы выражают благодарность всем врачам участникам исследования:

Абдалиева Ч.А., Алейникова Л.М., Андреева Е.А., Баталова И.А., Бедешева Э.В., Белоусова Л.В., Бокучава Н.В., Бузаев И.В., Варнакова Л.Н., Верховцева Ю.О., Гелиг Е.А., Гзоган М.Н., Глухова М.М., Демина М.В., Дунаева А.Р., Елисеева Н.П., Загидуллин Б.И., Зайцев Ю.Е., Зотов Д.Д., Исмагилов А.Р., Калюта В.А., Карташева Н.А., Кобелева Е.И., Комелов В.Н., Кострыкин М.Ю., Котельникова А.Н., Крохалев А.Н., Кузякина М.В., Лисина С.В., Лихоманов К.С., Лукина Е.Ю., Ляшенко С.А., Мальгина М.П., Масычева Т.Г., Мещерякова М.А., Мильцева Е.С., Минкин С.Р., Михайловская Е.Н., Молчанова И.В., Мосина В.А., Никонорова Н.Н., Новрузова Э.М., Новыйдарскова И.Н., Перчаткин В.А., Платонова И.А., Поляковская Н.Л., Попельшева А.Э., Поспелова Н.В., Придачина В.Л., Рахматулина А.Р., Романова Е.Е., Рыбальченко Е.В., Рыжов С.А., Савицкая Е.А., Сапронова О.П., Свешников Ю.Г., Свиридова В.В., Сергеев Т.Н., Синотова Т.Н., Смигельский И.С., Соломко Л.М., Сплендер Е.И., Степанова А.Ю., Стрежова Л.Д., Тихомирова Ю.И., Тихонов Ю.И., Трофимов Е.А., Трофимова С.Г., Уваров С.Ю., Ушакова В.В., Федоскин В.Н., Федотова Е.Ф., Фетцер Д.В., Филиппова Э.В., Фрид С.А., Фридман Л.М., Холина И.М., Хурс Е.М., Чукаев С.А., Шарипов И.И., Шелехова М.Б., Шульпина Т.А., Щинова О.Н., Щукина Г.И., Юферова О.В., Яманаева И.Е., Ямилова А.Г.

12. Ballantyne C.M., Pazzucconi F., Pinto X. et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. Clin Ther 2001; 23(2): 177-192.
13. Перова НВ. Исследование нормализующей атерогенные дислипотеидемии активности и безопасности препарата флувастатина медленного высвобождения (Лескола ЭЛ) в условиях практического здравоохранения России. Атмосфера. Кардиология 2005; 3: 26-30.
14. Мацкеплишвили С.Т., Чахая Г.О., Арипов М.А. с соавт. Качество жизни в отдаленные сроки после стентирования коронарных артерий у больных острым коронарным синдромом. Бюлл НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН (приложение) 2009;10(1):253-258.
15. Poldermans D., Schouten O., Bax J. et al. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery: evidence from the DECREASE studies. European Heart Journal Supplements 2009; 11 (Supplement A): A9-A14.
16. Schouten O., Boersma E., Hoeks S.E. et al. Fluvastatin and Perioperative Events in Patients Undergoing Vascular Surgery. N Engl J Med 2009; 361(10): 980-9.
17. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. 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). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J 2009; 30(22):2769-812.
18. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. с соавт. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA). Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и тактике ведения пациентов при некардиальных операциях. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(3): 391-412.

Поступила 06.07.2010  
Принята в печать 22.07.2010

- **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



# Коронель®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

## ЕВРОПЕЙСКИЙ СТАНДАРТ ЗДОРОВЬЯ

- КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ
- КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА ИБС



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ВКЛЮЧЕНЫ ЕОК В АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



# СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОРАНДИЛА

Ж.М. Сизова<sup>1\*</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>, В.Л. Захарова<sup>1</sup>, Е.В. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Кардиологический диспансер №2 г. Москвы. 117556, Москва, Фруктовая улица, 12

**Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила**

Ж.М. Сизова<sup>1\*</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>, В.Л. Захарова<sup>1</sup>, Е.В. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Кардиологический диспансер №2 г. Москвы. 117556, Москва, Фруктовая улица, 12

**Цель.** Оценить антиангинальную эффективность и безопасность применения никорандила для профилактики и купирования приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК).

**Материал и методы.** В исследование включены 30 больных ИБС (17 мужчин, 13 женщин; возраст 58,6±5,8 лет). Стенокардия II ФК была диагностирована у 16 (52,8%) больных, III ФК – у 14 (47,2%). В течение 2-х нед все пациенты принимали амлодипин 10 мг/сут однократно. Для купирования приступа стенокардии использовали никорандил 10-20 мг, при неэффективности – нитроглицерин. Через 2 нед все пациенты были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы (n=15) принимали никорандил в дозе 20 мг 3 раза в сутки, больные 2-й группы (n=15) продолжили прием амлодипина в дозе 10 мг/сут. Длительность наблюдения составила 3 мес. Эффективность терапии оценивалась на основании анализа гемодинамических показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление), биоэлектрической активности миокарда (ЭКГ), толерантности к физической нагрузке при велоэргометрическом тесте, показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Интенсивность болевых ощущений определялась по шкале Борга, уровень качества жизни – по опроснику общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28). Безопасность проводимой терапии оценивалась по результатам лабораторных тестов, включавших клинический и биохимический анализы крови.

**Результаты.** При терапии никорандилом частота приступов стенокардии уменьшилась на 39% и 60% через 4 и 12 нед лечения, соответственно, (p<0,05) против 31% и 47% (p<0,05) у амлодипина. Длительность приступов стенокардии к 12 нед уменьшилась на 38% и 37% (p<0,05) при терапии никорандилом и амлодипином, соответственно. Продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии через 1 мес терапии никорандилом увеличилась на 56% (p<0,05). Количество эпизодов ишемии миокарда уменьшилось на 64% (p<0,05) при терапии никорандилом и на 54% (p<0,05) при терапии амлодипином. Общий балл шкалы GHQ-28 у больных 1-й группы уменьшился на 54% (p<0,05), во 2-й группе – на 44% (p<0,05). Переносимость никорандила у 13 (86,7%) пациентов была хорошей, у 2 (13,3%) – удовлетворительной.

**Заключение.** Никорандил может применяться как с целью профилактики приступов стенокардии, так и для их купирования у пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, антиангинальная терапия, никорандил.

**РФК 2010;6(4):455-460**

**Modern pharmacotherapy of the stable angina: possibilities and prospects of nicorandil implementation**

Z.M. Sizova<sup>1\*</sup>, E.V. Shikh<sup>1</sup>, V.L. Zakharova<sup>1</sup>, E.V. Smirnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> Moscow Cardiologic dispensary N2. Fruktovaya ul. 12, Moscow, 117556 Russia

**Aim.** To evaluate antianginal efficacy and safety of nicorandil for angina attack prevention and relief in patients with ischemic heart disease (IHD) and symptoms of stable angina class 2-3.

**Material and methods.** 30 patients with stable angina class 2-3 (17 men, 13 women; aged 58.6±5.8 y.o.) were included into the study. All patients received amlodipine 10 mg QD within 2 weeks. For angina attack relief patients used nicorandil 10-20 mg and in case of its inefficacy – nitroglycerin. In 2 weeks all patients were randomized in 2 groups. Patients of the 1st group (n=15) received nicorandil 20 mg TID, patients of the 2nd group (n=15) – amlodipine 10 mg QD. The study duration was 3 months. The efficiency evaluation was based on the analysis of hemodynamic indicators (heart rate, blood pressure), bioelectric heart activity (electrocardiogram), velocity exercise tolerance test, ambulatory blood pressure monitoring indicators. The pain severity was defined with Borg's scale, and the quality of life – with General Health Questionnaire (GHQ-28). Therapy safety was evaluated in according to laboratory tests results.

**Results.** Frequency of angina attacks reduced by 60% (p<0.05) and 47% (p<0.05) in 12 weeks of nicorandil and amlodipine therapy, respectively. Duration of angina decreased by 38% and 37% (p<0.05) in 12 weeks of nicorandil and amlodipine therapy, respectively. Exercise duration before angina attack onset increased by 56% (p<0.05) in 1 month of nicorandil therapy. A number of myocardial ischemia episodes reduced by 64% (p<0.05) and 54% (p<0.05) due to nicorandil and amlodipine therapy, respectively. General GHQ-28 score decreased by 54% (p<0.05) and 44% (p<0.05) in patients of the 1st and the 2nd groups, respectively. Tolerability of nicorandil was good in 13 (86.7%) and satisfactory in 2 (13.3%) patients.

**Conclusion.** Nicorandil can be prescribed both for the prevention and for relief of angina attacks in IHD patients.

**Key words:** ischemic heart disease, stable angina, antianginal therapy, nicorandil.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):455-460**

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

Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, использующихся сегодня в кардиологической практике, и накопленный опыт их применения, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной инвалидизации и смертности в экономически развитых странах. При этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при-

ходятся примерно две трети случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, составляет 2–3% [1]. Качество жизни этих больных, как правило, находится на низком уровне со значительными ограничениями в повседневной жизни, главным образом из-за возникающих приступов стенокардии. В связи с этим, поиск путей лечения больных стабильной стенокардией по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии и находится в центре внимания практических врачей.

Основной целью фармакотерапии таких больных является, в первую очередь, предотвращение возникновения ИМ и внезапной смерти (улучшение прогноза), а также полное купирование или, по крайней мере, уменьшение частоты приступов стенокардии и безболевой ишемии миокарда, т.е. улучшение качества

Сведения об авторах:

**Сизова Жанна Михайловна**, д.м.н., профессор, зав. курсом фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике врача факультета послевузского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Захарова Валерия Леонидовна**, к.м.н., доцент того же курса  
**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Смирнова Евгения Владимировна**, врач кардиологического диспансера №2 г. Москвы

жизни больных. Антиангинальные средства за счёт профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость физических нагрузок.

В настоящее время существуют три основные группы антиангинальных средств, которые объективно влияют на качество жизни больных ИБС: бета-адреноблокаторы, нитраты и пролонгированные блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция). В последние годы появился новый препарат — блокатор синусового узла ивабрадин, который, обладая отрицательным хронотропным эффектом, оказывает антиангинальное действие и может использоваться не только в качестве альтернативы бета-адреноблокаторам при их непереносимости, но и в комбинации с ними [2]. Традиционно для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии больные ИБС широко пользуются различными нитропрепаратами, которые издавна применяются в клинической практике, повышают толерантность к физической нагрузке, увеличивают время до появления приступа стенокардии и уменьшают выраженность депрессии сегмента ST на ЭКГ при выполнении нагрузочных тестов [1,3]. В последние годы число нитропрепаратов возросло, появились новые лекарственные формы, расширился спектр их применения. Однако они обладают и довольно широким спектром побочных эффектов, наиболее частым из которых является появление так называемых «нитратных» головных болей.

Другой причиной, лимитирующей назначение нитратов у больных со стабильной стенокардией, является развитие толерантности. Степень развития привыкания в значительной мере варьирует у разных больных, причем неизвестно, какие именно индивидуальные особенности влияют на развитие этого явления. Тем не менее, показано, что при регулярном назначении изосорбида динитрата в дозе 10-20 мг 4 раза в сутки в течение 1 месяца полная потеря эффекта наступает у 10-15% больных со стабильной стенокардией напряжения [1,4].

В данном аспекте возможность применения новых препаратов, обладающих антиангинальной активностью, представляется весьма актуальной. В последние годы значительный интерес вызывает изучение эффективности препаратов новой перспективной группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил.

Наличие активной, мобильной нитратной группы и остатка амида никотиновой кислоты определяет два механизма спазмолитического эффекта никорандила на основании объединения свойств органических нитратов и модуляторов калиевых каналов [5]. Первый механизм обусловлен активацией аденилатциклазы, что приво-

дит к внутриклеточному накоплению гуанидилмонофосфата и, как следствие, — к увеличению продукции эндотелий-зависимого фактора релаксации; второй связан с открытием калиевых каналов, усилением проводимости ионов калия, что приводит к гиперполяризации мембран и, соответственно, к расслаблению гладких мышц сосудов [5,6]. Следствием этого являются периферическая вазодилатация, коронарорасширяющее действие, сбалансированное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) [1,7].

Важно отметить, что влияние на продолжительность жизни больных стабильной стенокардией доказано не для всех антиангинальных средств. В 2006 г. эксперты Европейского общества кардиологов включили в алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии активаторы калиевых каналов, в частности никорандил [8]. В исследовании IONA (Великобритания) доказано, что никорандил значительно улучшает прогноз у больных стабильной ИБС [9].

Экспериментальные данные, результаты клинических исследований зарубежных авторов [5,6,10] свидетельствуют о высокой антиангинальной и антигипертензивной эффективности модуляторов калиевых каналов, а также о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами. Так, например, в отличие от существующих антиангинальных средств нитратной структуры к действию никорандила не выявлено развития толерантности [5]. Препарат улучшает доставку и увеличивает количество поступающего кислорода к сердцу без увеличения потребности сердца в нем [6]. Никорандил, в отличие от блокаторов бета-адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов, практически не оказывает действия на частоту сердечных сокращений (ЧСС), систему проведения и сократительную способность миокарда. Кроме того, не отмечено существенного влияния никорандила на липидный обмен и метаболизм глюкозы [10].

Целью исследования явилась оценка антиангинальной эффективности и безопасности применения никорандила для профилактики и купирования приступов стенокардии у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК).

## Материал и методы

Под наблюдением находились 30 больных ИБС в возрасте от 47 до 70 лет (средний возраст —  $58,6 \pm 5,8$  лет; мужчин — 17, женщин — 13). Верификация ИБС осуществлялась на основании типичной клинической картины заболевания, анамнестических указаний на перенесенный ИМ, результатов функциональных нагрузочных проб и эхокардиографии (ЭхоКГ) — признаков

локальной асинергии ЛЖ. Стенокардия II ФК была диагностирована у 16 (52,8%) больных, III ФК – у 14 (47,2%); у 12 больных выявлена хроническая аневризма ЛЖ. У 11 больных течение ИБС осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) I ФК, у 19 – II ФК.

Согласно дизайну исследования, в течение 2-х недель все пациенты принимали амлодипин (Норваск) в виде монотерапии в дозе 10 мг/сут однократно. Для купирования приступа стенокардии использовали никорандил (Коронель, ПИК-ФАРМА, Россия) в дозе 10-20 мг, при неэффективности – нитроглицерин (НГ). Через 2 недели наблюдения все пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (15 больных) принимала никорандил в дозе 20 мг 3 раза в сутки, 2-я группа (15 больных) продолжила прием амлодипина в дозе 10 мг/сут. Группы больных, получавших различную терапию, были сопоставимы по полу, возрасту, ФК стенокардии, анамнестической длительности заболевания. Длительность наблюдения составила 3 месяца.

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась на основании анализа гемодинамических показателей (ЧСС, АД), ЭКГ, толерантности к физической нагрузке при велоэргометрическом тесте, показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Интенсивность болевых ощущений определялась по шкале Борга, уровень качества жизни – по опроснику общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28). Безопасность проводимой терапии оценивалась по результатам лабораторных тестов, включавших клинический и биохимический анализы крови.

Критериями оценки эффективности проводимой фармакотерапии являлись число эпизодов стенокардии в неделю, количество принятых таблеток нитроглицерина в неделю. Клинический эффект считался хорошим в случае исчезновения приступов стенокардии или их урежения более чем на 50%; удовлетворительным – при урежении приступов стенокардии менее чем на 50%; отсутствие эффекта – при отсутствии

антиангинального эффекта.

Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Статистический анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона, двустороннего критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 2 недели лечения амлодипином у всех больных ИБС отмечено статистически незначимое снижение частоты приступов стенокардии на 17% ( $p > 0,05$ ). При дальнейшей терапии амлодипином у больных 2-й группы отмечено статистически значимое снижение частоты приступов стенокардии к 4 неделе на 31% ( $p < 0,05$ ), а к 12 неделе – на 47% ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе частота приступов стенокардии под влиянием никорандила уменьшилась на 39% и 60% через 4 и 12 недель лечения, соответственно, ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Длительность приступов стенокардии на фоне двухнедельного приема амлодипина существенно не изменялась и к 12 неделе достоверно уменьшилась на 37% ( $p < 0,05$ ). На фоне приема никорандила длительность приступов стенокардии статистически значительно уменьшилась к 4 неделе на 37% ( $p < 0,05$ ), а к 12 – на 38% ( $p < 0,05$ ). Максимальное уменьшение количества и длительности приступов стенокардии у больных обеих групп отмечалось к 4 неделе лечения. Средняя продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии через 2 недели терапии амлодипином имела тенденцию к увеличению на 17% ( $p > 0,05$ ). Примечательно, что через месяц терапии никорандилом этот показатель увеличился на 56% ( $p < 0,05$ ), оставаясь примерно на таком же уровне до конца наблюдения. Через полтора месяца терапии амлодипином толерантность к физической нагрузке статистически возросла на 38% ( $p < 0,05$ ) и далее существенно не увеличивалась до конца исследования.

По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, количество эпизодов ишемии у больных 1-й группы че-

Таблица 1. Частота, длительность и интенсивность приступов стенокардии у больных ИБС на фоне проводимой терапии

Показатель	Исходно	Через 2 нед	Никорандил		Амлодипин	
			Через 4 нед	Через 12 нед	Через 4 нед	Через 12 нед
Частота приступов стенокардии (в неделю)	7,8±1,6	6,5±1,9	4,7±1,3*	3,1±0,6*	5,4±1,2	4,1±1,3*
Длительность приступов стенокардии (мин)	5,7±1,3	5,1±1,1	4,1±1,1	3,5±0,8*	4,5±0,9	3,6±1,0*
Интенсивность ангиальной боли (баллы по Боргу)	3,1±0,6	2,8±0,4	2,3±0,4*	2,1±0,5*	2,6±0,5	2,4±0,4*

\* –  $p < 0,05$ ; статистически значимые внутригрупповые различия по сравнению с исходными данными (критерий Вилкоксона)

Таблица 2. Показатели Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС

Показатель	Исходно	Через 2 нед	Через 12 нед	
			Никорандил	Амлодипин
Количество эпизодов ишемии миокарда (смещений сегмента ST)	3,1±0,9	2,3±0,7	1,1±0,5*	1,4±0,3*
Средняя длительность эпизодов ишемии (до приближения сегмента ST к изолинии <1мм) сек.	364±39	289±33	189±25*	221±28*
Интеграл смещения сегмента ST (мкВтмин) (максимальный в эпизоде ишемии)	6907±612	4769±612	1273±146*	1571±129*

\* –  $p < 0,05$ ; статистически значимые внутригрупповые различия по сравнению с исходными данными (критерий Вилкоксона)

рез 2 недели курсового применения амлодипина имело тенденцию к уменьшению на 26% ( $p > 0,05$ ). После завершения курсового приема амлодипина (с купированием приступов стенокардии дополнительным приемом никорандила и НГ) количество эпизодов ишемии миокарда уменьшилось на 54% ( $p < 0,05$ ), а в группе больных, принимавших курсовую терапию никорандилом, – на 64% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При анализе динамики показателей опросника общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28) до начала лечения наибольшие изменения отмечались в субшкале «соматизация», наименьшие – в субшкале «депрессия». Статистически значимые улучшения показателей опросника отмечались к 4 неделе лечения – от 47% до 56%, без существенной межгрупповой разницы. Общий средний балл шкалы у больных 1-й группы уменьшался на 54% ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе – на 44% ( $p < 0,05$ ).

Наибольшая эффективность применения никорандила у больных со стенокардией напряжения отмечается через 1 месяц терапии, сохраняясь на этом уровне в дальнейшем, что указывает также на отсутствие эффекта привыкания к этому препарату. Применение амлодипина по эффективности несколько уступало никорандилу, однако при использовании двустороннего критерия Фишера не было получено значимой разницы по этому показателю.

Важным аспектом фармакотерапии любого заболевания является переносимость лекарственных препаратов. Переносимость никорандила у 13 (86,7%) пациентов была хорошей, у 3 (13,3%) – удовлетворительной. В качестве нежелательных явлений следует выделить возникновение головных болей, головокружения, тошноты. Побочные эффекты были выражены незначительно, не ухудшали качества жизни пациентов и самопроизвольно купировались на 3-5 день при регулярном приеме никорандила.

## Обсуждение

Необходимо отметить, что больные принимали никорандил в максимально рекомендуемой терапевтической дозе. В многочисленных клинических, в том

числе многоцентровых исследованиях [11] установлено, что суточная доза никорандила 20–40 мг является наиболее эффективной. По данным большинства авторов, превышение вышеуказанных доз не приводит к дальнейшему повышению антиангинального и антигипертензивного действия, но способствует увеличению количества побочных реакций [10, 11].

Экспериментальные данные и результаты клинических исследований зарубежных авторов [5, 6, 10] свидетельствуют не только о высокой антиангинальной эффективности модуляторов калиевых каналов, но и о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами. Так, например, в отличие от нитропрепаратов к действию никорандила не выявлено развития толерантности [11].

Научные достижения последних лет, учитывающие знание биологических процессов на молекулярном уровне, позволили развить новые подходы к лечению пациентов с ИБС. Р. W Hochachka еще в 1996 г. предположил, что жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии [12]. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность и преколондиционирование.

Впервые феномен ишемического преколондиционирования был обнаружен R. Lange et al. [13], которые в своем экспериментальном исследовании на животных показали, что исчерпание АТФ после повторных коротких ишемий происходит в меньшей степени, чем в случае однократного эпизода ишемии. Уже в 1986 г. С.Е. Murry et al. [14] представили результаты работы, в которой были описаны преимущества коротких эпизодов преходящей ишемии (продолжительностью 5 мин) на миокард, а именно уменьшение размера инфаркта на 25% при последующей окклюзии коронарной артерии сердца собаки продолжительностью 40 мин (по сравнению с отсутствием предварительного проведения 5-минутной ишемии в группе контроля). Для обозначения этого любопытного феномена авто-

ры предложили использовать термин «ишемическое прекондиционирование». Это исследование не только убедительно продемонстрировало реальные преимущества обнаруженного защитного механизма, но и представило популярную впоследствии модель изучения ишемического прекондиционирования. С тех пор этот феномен активно изучается различными авторами [15-17].

Благоприятные (кардиопротективные) эффекты ишемического прекондиционирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, улучшении механической функции сердца, снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена привела бы к гораздо более серьезным клиническим последствиям или даже к летальному исходу [15]. Кроме того, ишемическое прекондиционирование уменьшает степень повреждения ткани миокарда в результате реперфузии [14,15]. Эти эффекты продемонстрированы не только в многочисленных экспериментах на животных [13], но и в реальных клинических исследованиях [15]. В своей статье S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [15] публикуют ряд убедительных данных, посвященных изучению ишемического прекондиционирования у человека. Так, в исследовании TIMI-4 [17] наличие стенокардии в анамнезе у пациентов с ИМ предопределило меньшие размеры инфаркта, а также более низкую частоту развития таких осложнений, как застойная СН и кардиогенный шок (в 7 раз меньше, чем в контрольной группе;  $p=0,006$ ).

Интересными представляются клинические данные, указывающие на противоаритмический эффект ишемического прекондиционирования. В исследовании Z.K. Wu et al. [16] участвовали 86 пациентов, которым проводилось аортокоронарное шунтирование. У тех больных, которым за 3 мин до вмешательства ненадолго пережимали аорту, частота развития желудочковых тахикардий во время вмешательства и на протяжении первых суток после него была меньшей, чем в контрольной группе. Похожие результаты были получены K.E. Airaksinen и H.V. Huikuri [18], которые использовали модель проведения ангиопластики коронарных сосудов у человека. Кроме того, по данным P.J. Gheeraert et al. [19], пациенты, испытывавшие ранее приступы стенокардии, лучше выживали после сердечного приступа, приведшего к остановке сердца, что также указывает на защиту от фатальных аритмий.

Одним из препаратов, который полностью воспроизводит механизм ишемического прекондиционирования, является никорандил.

Авторы статей [20,21] приводят доказательные данные, которые свидетельствуют о том, что назначение никорандила пациентам с ИМ непосредственно перед интервенционным вмешательством на коронарных

сосудах приводит к улучшению функции левого желудочка, снижает риск кардиальных осложнений. Этот эффект объясняется частично сосудорасширяющими свойствами препарата и, соответственно, улучшением микроциркуляции в миокарде, а частично — стимулированием прекондиционирования.

Например, H. Matsuo et al. [22] в своем исследовании продемонстрировали, что у больных со стенокардией, которым проводилась коронарная транслюминальная ангиопластика, применение никорандила за 5 мин до раздувания баллона обуславливало значительно меньшую степень ишемии, чем в контрольной группе. При этом перфузия миокарда, оцениваемая с помощью компьютерной томографии с использованием одиночной фотонной эмиссии, не отличалась существенно в группах никорандила и плацебо. Это свидетельствует о том, что, по крайней мере, значительная доля благоприятного эффекта никорандила является следствием его прямого действия на ткань миокарда (фармакологическое прекондиционирование), а не только вазодилатации и улучшения микроциркуляции в миокарде. Кроме того, работы N. Taira [5], E.K. Iliodromitis et al. [23], T.M. Lee et al. [24] также указывают на то, что применение никорандила перед ангиопластикой оказывает иницирующее действие на прекондиционирование, в том числе у пожилых пациентов [5,23,24].

В исследовании IONA (Impact Of Nikorandil in Angina) [9] при сравнении с плацебо было продемонстрировано снижение частоты госпитализаций из-за кардиальных болей в груди и снижения риска сердечной смерти или нефатального ИМ у пациентов со стабильной стенокардией, получавших никорандил дополнительно к обычной терапии. В исследование вошли 5 126 пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском неблагоприятных исходов. Пациенты были случайным образом распределены на группы и получали плацебо или никорандил по 10 мг 2 раза в день с постепенным повышением дозы через 2 недели до 20 мг 2 раза в день и наблюдались 12-36 мес. У пациентов со стабильной стенокардией никорандил уменьшил как риск смерти от сердечно-сосудистых причин, так и риск инфаркта миокарда и экстренной госпитализации в связи с ухудшением течения стенокардии на 17-21% ( $p=0,014$ ).

Таким образом, феномен ишемического прекондиционирования заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма, позволит значительно снизить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность.

Вероятно, в ближайшем будущем оценка способности миокарда к ишемическому прекондициониро-

ванию и перспективность целенаправленного стимулирования этого механизма может стать одной из важных составляющих кардиологической медицинской помощи как для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так и в urgentных ситуациях, например при ИМ. Особый интерес в этом контексте вызывает влияние ишемического preconditionирования на реперфузионные повреждения миокарда («postconditioning»), что обозначает возможность запустить кардиопротекцию даже после состоявшейся критической ишемии.

Именно в данном аспекте клинико-фармакологические эффекты никорандила (коронель), представителя нового класса антиангинальных и антиишемических средств - активаторов калиевых каналов, заслуживают пристального внимания.

## Литература

1. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. М.: Русский врач; 2002.
2. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литерра; 2005.
3. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006.
4. Шевченко О.П., Мишнев О.А., Шевченко А.О. и др. Ишемическая болезнь сердца. М.: Реафарм; 2005.
5. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
6. IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet* 2002;359(9314):1269-75.
7. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(4):1075-88.
8. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J. et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;63(21):66J-70J.
9. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989;63(21):18J-24J.
10. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl B:48-52.
11. Hochachka P.W., Buck L.T., Doll C.J., Land S.C. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(18):9493-8.
12. Lange R., Ingwall J.S., Hale S.L. et al. Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts. *Basic Res Cardiol* 1984;79(4):469-78.
13. Murry C.E., Richard V.J., Reimer K.A., Jennings R.B. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990;66(4):913-31.
14. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev* 2007;12(3-4):201-6.
15. Wu Z.K., Iivainen T., Pehkonen E. et al. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 2002;106(24):3091-6.
16. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(5):1035-8.
17. Gheeraert P.J., Henriques J.P., De Buyzere M.L. et al. Preinfarction angina protects against out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute occlusion of the left coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(5):1369-74.
18. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice. *Heart Fail Rev* 2007;12(3-4):345-62.
19. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007;370(9597):1483-93.
20. Matsuo H., Watanabe S., Segawa T. et al. Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by intravenous pretreatment with ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opener nicorandil. *Eur Heart J* 2003;24(14):1296-303.
21. Iliodromitis E.K., Cokkinos P., Zoga A. et al. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo. *Br J Pharmacol* 2003;138(6):1101-6.
22. Lee T.M., Su S.F., Chou T.F. et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002;105(3):334-40.
23. Kloner R.A., Shook T., Przyklenk K. et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995;91(1):37-45.
24. Haghfelt T.H. Ivabradine – a medical alternative for patients with chronic stable angina pectoris. *Ugeskr Laeger* 2006;168(46):3991-3.

Поступила 06.07.2010  
Принята в печать 06.07.2010

# ОБМЕН МАГНИЯ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В. Ежов<sup>1\*</sup>, Л.Т. Пименов<sup>1</sup>, М.И. Макарова<sup>2</sup>, Т.В. Савельева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ижевская государственная медицинская академия. 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть №3. 426063, Ижевск, ул. Промышленная, 52

## Обмен магния и клинико-функциональные характеристики больных стабильной ишемической болезнью сердца

А.В. Ежов<sup>1\*</sup>, Л.Т. Пименов<sup>1</sup>, М.И. Макарова<sup>2</sup>, Т.В. Савельева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ижевская государственная медицинская академия. 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть №3. 426063, Ижевск, ул. Промышленная, 52

**Цель.** Изучить связь клинического состояния и функциональных параметров сердца с показателями обмена магния у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включены 480 больных стабильной стенокардией II-III функционального класса. Оценивали клиническое течение заболевания, выраженность тревожно-депрессивного синдрома, толерантность к физической нагрузке, электролитный спектр крови и мочи, систолическую и диастолическую функции левого желудочка, состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, проводили тест с парентеральной магниевой нагрузкой, холтеровское мониторирование ЭКГ.

**Результаты.** Выявлена широкая распространенность системного дефицита магния (17,9 и 37,5%, соответственно, по сывороточному уровню и содержанию в эритроцитах) у больных ИБС. Выраженность дефицита магния у больных ИБС связана с длительностью заболевания, наличием инфаркта миокарда в анамнезе, глубиной ишемии миокарда, нарушением вазодилатирующей функции эндотелия и диастолического расслабления левого желудочка, тяжестью сопутствующего тревожного расстройства. Дефицит магния у больных ИБС сопровождается изменениями нагрузочных проб.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют считать, что дефицит магния вовлечен в патогенез ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, дефицит магния, тревожно-депрессивный синдром, внутрисердечная гемодинамика, эндотелий-зависимая вазодилатация.

РФК 2010;6(4):461-468

## Magnesium metabolism and clinical characteristics of patients with chronic ischemic heart disease

A.V. Yezhov<sup>1\*</sup>, L.T. Pimenov<sup>1</sup>, M.A. Makarova<sup>2</sup>, T.V. Savelyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy. Kommunarov ul. 281, Izhevsk, 426034 Russia

<sup>2</sup> Medical and sanitary hospital №3. Promyshlennaya ul. 52, Izhevsk, 426063 Russia

**Aim.** To study relationship of the clinical state and cardiac functional parameters with magnesium metabolism indices in patients with chronic ischemic heart disease (IHD).

**Material and methods.** Patients with stable angina pectoris, II-III class (n=480) were involved into the study. Evaluation of the following items was performed: disease course, anxiodepressive syndrome intensity, exercise tolerance, blood and urine electrolyte profile, systolic and diastolic left ventricle function, endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, i/v magnesium load test, Holter electrocardiogram monitoring.

**Results.** High prevalence of systemic magnesium deficiency (17.9 and 37.5% according to serum and erythrocyte levels, respectively) was found in IHD patients. Severity of magnesium deficiency in IHD patients depended on duration of disease, experience of myocardial infarction, myocardial ischemia seriousness, disorders of endothelium vasodilating function and left ventricle diastolic function, severity of concomitant anxiety. Exercise tests were changed in IHD patients with magnesium deficiency.

**Conclusion.** The study data let to consider that magnesium deficiency involves into the IHD pathogenesis.

**Key words:** ischemic heart disease, magnesium deficiency, anxiodepressive syndrome, intracardiac hemodynamic, endothelium-dependent vasodilatation.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):461-468

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andigel2@rambler.ru

Магний по распространенности в организме человека занимает четвертое место после натрия, калия и кальция и второе — внутри клетки после калия [1]. Этот макроэлемент со свойствами микроэлемента является обязательным компонентом многих физиологических и биохимических ферментативных процессов. С его участием происходят энергетические и метаболические процессы, катион выступает в роли естественного антагониста ионов кальция на всех уровнях кле-

точной системы и облигатной составляющей баланса электролитов [2, 3]. Эти и многие другие эффекты магния лежат в основе функции кардиомиоцитов, регуляции тонуса артериальных сосудов и в итоге являются важнейшим звеном нормальной деятельности сердечно-сосудистой системы в целом.

В серии отечественных и зарубежных исследований показано, что нарушение обмена магния, проявляющееся в виде его дефицита, является важной составляющей формирования ишемии миокарда, артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений сердечного ритма, характерно для патологического течения климактерия и других состояний [4-9]. Отсутствие комплексных работ, посвященных изучению баланса магния у больных стабильной стенокардией (СК) во взаимосвязи с клиническими и функциональными особенностями течения заболевания в условиях нагрузочных тестов, опре-

Сведения об авторах:

**Ежов Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ИГМА

**Пименов Леонид Тимофеевич**, д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

**Макарова Марина Ивановна**, соискатель ученой степени к.м.н. при той же кафедре, заведующая терапевтическим отделением МСЧ №3

**Савельева Татьяна Викторовна**, к.м.н., доцент той же кафедры

делило актуальность настоящего исследования. В связи с этим была поставлена цель проведения анализа клинического состояния и гемодинамических характеристик у больных с хронической ишемией миокарда с различными показателями обмена магния.

## Материал и методы

В условиях поликлиники и клинического кардиологического отделения на условиях добровольного информированного согласия обследовано 480 пациентов с подтвержденным по общепринятым критериям диагнозом СК напряжения II или III функционального класса (ФК) с подобранной стандартной антиангинальной (антиишемической) терапией (средний возраст –  $57,3 \pm 1,3$  лет, мужчин – 61,5%). Исходя из распространенности ИБС в популяции г. Ижевска мы сделали предварительный расчет выборки по Л. Заксу. Полученные данные позволили считать взятое количество больных достаточно репрезентативным по сравнению с теоретически рассчитанным объемом выборки (97 больных). Формирование групп осуществлялось методом типологического отбора. Критериями исключения являлись наличие острого коронарного синдрома и признаков острого нарушения мозгового кровообращения на момент включения; перенесенный острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; АГ 3-й степени (ВОЗ, 1999), ХСН IV ФК и необходимость длительной терапии высокими дозами диуретиков; сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания; клинически выраженные тревога или депрессия, требующие назначения специальной терапии; злоупотребление алкоголем. Сбор анамнеза и физическое исследование пациентов выполнялись в соответствии с общепринятыми методиками. Оценка выраженности тревожно-депрессивного синдрома проведена с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS, 1983). Толерантность к физической нагрузке определялась по результатам велоэргометрической пробы (ВЭП), проводившейся на аппарате Cycle-ergometer RE 830 (Швеция) на фоне приема медикаментозных средств.

Лабораторный контроль включал определение на автоанализаторах AG-II, Easylyte электролитного спектра крови и мочи (содержание магния, натрия, калия и кальция), а также внутриэритроцитарной концентрации магния. Явный дефицит магния (ДМ) диагностировался при пороговой сывороточной концентрации катиона менее 0,7 ммоль/л, ДМ по его внутриэритроцитарному содержанию устанавливался при уровне менее 1,65 ммоль/л [10, 11].

Парентеральная магниевая нагрузка представляла собой двукратное в течение суток внутривенное введение 20,0 мл 25% раствора магния сульфата (МС) в 200,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия, обеспечивающее поступление 171 мг (48,8 ммоль) магния. Изменение режима введения МС и его дозировок по сравнению с методикой, предложенной N. W. Tietz [11], было осуществлено с целью уменьшения трудоемкости проведения пробы, а также лучшей переносимости терапии и достижения максимального комплаенса. До введения МС больными собиралась суточная моча, перед началом инфузии МС пациенты опорожнялись мочевой пузырь, повторный сбор суточной мочи начинался с момента введения препарата. Определение содержания  $Mg^{++}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  и  $Na^+$  проводилось в собранных порциях суточной мочи, в сыворотке крови, а магния – внутри эритроцитов до и после введения МС. Исходное содержание катионов в суточной моче и крови расценивалось как базальное, после инфузии МС – как нагрузочное. За прирост выведения магния с мочой (ммоль) принималась разность между его суточным содержанием в ней после и до проведения пробы ( $Mg_{\text{прирост}} = Mg_{\text{после теста}} - Mg_{\text{исходный}}$ ). Количество задержавшегося магния (ммоль) рассчитывалось как разность между объемом введенного катиона и приростом выведения ( $Mg_{\text{задержанный}} = Mg_{\text{введенный}} - Mg_{\text{прирост}}$ ). Коэффициент задержки магния (КЗМ) в ходе проведения нагрузочного теста определялся как отношение задержавшегося магния к количеству введенного, выраженное в процентах ( $KЗМ = (Mg_{\text{задержанный}}/Mg_{\text{введенный}}) \times 100\%$ ).

Оценка состояния систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проводилась на ультразвуковом аппарате Sonos 100 CF (Hewlett Packard, США) по стандартной методике. Исследование выполнялось в М- и В-режимах секторным датчиком 2,5 МГц с применением импульсного и постоянно-волнового доплеровского режима.

Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭЗВД и ЭНЗВД) оценивалось на ультразвуковом аппарате «АЛОКА – 4000» с помощью линейного датчика 7,5 МГц по относительно увеличению диаметра плечевой артерии при проведении проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином (D. S. Celermajer, 1992). Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось на регистраторе-анализаторе Hewlett Packard по стандартной методике.

Для сравнительного анализа показателей лабораторных и инструментальных методов диагностики обследовано 50 практически здоровых лиц (42 мужчин и 8 женщин, средний возраст  $55,3 \pm 1,6$  лет) без клинических и функциональных признаков ишемической болезни сердца (ИБС) и отягощенной наследственности относительно болезней сердечно-сосудистой си-

стемы и метаболических нарушений, составивших контрольную группу.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для установления достоверности различий использовался критерий *t* Стьюдента. Для сравнения рядов распределения использовался критерий согласия (соответствия) Пирсона ( $\chi^2$ ). Взаимосвязь между двумя непрерывными признаками определялась методом линейного корреляционного анализа с вычислением коэффициента парной корреляции Пирсона (*r*). Оценка взаимосвязи качественных признаков проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*p*). Достоверным считался уровень значимости при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с помощью приложения Microsoft® Excel 2000.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ИБС (основная группа) и здоровых лиц (контрольная группа)**

Показатель	Больные ИБС (n=480)	Группа контроля (n=50)
Пол: мужчины/женщины, %	61,5/38,5	84/16*
Возраст, лет	57,3±1,3	55,3±1,6
Абдоминальное ожирение, %	28,3	26,0
АГ, %	65,0	40,0*
Общий холестерин сыворотки > 5,0 ммоль/л, %	76,7	47,5*
Нарушенная толерантность к глюкозе, %	9,6	5,0*
Заболевания желудочно-кишечного тракта, не сопровождающиеся нарушением всасывания, %	77,1	45,0
Заболевания почек с нормальным уровнем креатинина, %	16,7	17,5
<b>Частота нарушений ритма сердца (по данным ЭКГ)</b>		
Наджелудочковая экстрасистолия, %	8,5	2,5*
Желудочковая экстрасистолия, %	4,8	0*
Фибрилляция предсердий, %	2,5	0*
<b>Проводимая фармакотерапия</b>		
Аспирин, %	83,3	0*
Бета-адреноблокаторы, %	69,4	5,0*
Антагонисты кальция, %	16,7	10,0*
Продленные нитраты, %	34,6	0*
Миокардиальные цитопротекторы, %	11,0	0*
Ингибиторы АПФ, %	77,1	50,0*
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	2,1	0
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, %	25,2	25,0
Амиодарон, %	5,2	0*
Статины, %	10,8	0*

\* – достоверность различий показателей между больными ИБС и контрольной группой ( $p < 0,05$ )

## Результаты

При сравнении основных характеристик больных ИБС и лиц, вошедших в группу контроля (табл. 1), не выявлено различий по возрасту (при преобладании мужчин в группе контроля), наличию абдоминальной формы ожирения, заболеваний желудочно-кишечного тракта, не сопровождавшихся нарушением всасывания, почечной патологии. При этом у больных ИБС в процентном отношении чаще присутствовали АГ, повышенное содержание общего холестерина ( $>5,0$  ммоль/л), нарушенная толерантность к глюкозе, признаки нарушений сердечного ритма по данным стандартной ЭКГ. Использование сердечно-сосудистых фармакологических средств в контрольной группе ограничивалось применением препаратов для лечения АГ, из которых только по тиазидным и тиазидоподобным диуретикам не наблюдалось достоверных различий по сравнению с пациентами с ИБС.

За нормальные значения концентраций исследованных электролитов в крови и в моче принимался интервал показателей  $M \pm m$ , определенный у лиц контрольной группы. По сравнению со здоровыми у больных ИБС в целом были выявлены достоверные различия уровней электролитов, находящиеся в пределах референсных лабораторных норм [10, 11]: пониженное содержание сывороточного и внутриэритроцитарного магния ( $p < 0,001$ ) и повышенное – сывороточного калия ( $p < 0,01$ ). Различий в содержании кальция и натрия сыворотки, а также содержания электролитов в моче у больных ИБС и здоровых лиц не зафиксировано (табл. 2).

Распределение обследованных больных на две категории в зависимости от уровня сывороточного и внутриэритроцитарного магния позволило провести анализ распространенности у них дефицита магния (ДМ) и содержания электролитов в сыворотке и в моче в зависимости от состояния обмена этого катиона (к лицам с нормальным обменом магния условно относились пациенты без лабораторных признаков ДМ). Снижение содержания магния в сыворотке крови ниже пороговых величин выявлено у 17,9%, в эритроцитах – у 37,5% обследованных больных СК. При этом у 96,5% лиц с признаками сывороточного ДМ была выявлена его сниженная внутриэритроцитарная концентрация, а у всех больных с внутриэритроцитарным ДМ зафиксировано снижение сывороточного магния, что позволило судить о нарушении магниевого баланса (лабораторном синдроме ДМ) по содержанию катиона в эритроцитах.

По сравнению со здоровыми лицами у больных СК с уровнем магния выше пороговых значений (без признаков явного ДМ) выявлено достоверно меньшее сывороточное и внутриэритроцитарное содержание этого катиона ( $0,96 \pm 0,04$  ммоль/л и  $1,13 \pm 0,03$  ммоль/л

Таблица 2. Содержание катионов у больных ИБС и у здоровых лиц

Параметры	Больные ИБС (n=480)	Группа контроля (n=50)
<b>Содержание катионов в сыворотке крови, ммоль/л</b>		
Магний сыворотки	0,60±0,05	1,13±0,03**
Магний эритроцитов	1,79±0,06	2,28±0,05**
Калий	5,01±0,09	4,37±0,10*
Натрий	137,77±1,44	137,13±1,19
Кальций	1,99±0,07	1,97±0,08
<b>Мочевая экскреция катионов, ммоль/сут</b>		
Магний	7,55±1,44	8,18±1,66
Калий	45,66±2,77	42,34±3,30
Натрий	188,43±12,01	185,11±15,40
Кальций	3,14±0,17	3,18±0,23
* – достоверность различий показателей между больными ИБС и контрольной группой (* – p<0,01, ** – p<0,001)		

– в сыворотке; 1,80±0,07 ммоль/л и 2,28±0,05 ммоль/л – в эритроцитах, соответственно; p<0,001) при отсутствии различий в содержании других исследованных электролитов (табл. 3).

У больных ИБС с внутриэритроцитарным ДМ кроме достоверно меньшего содержания магния в сыворотке и в эритроцитах по сравнению с больными ИБС без ДМ и здоровыми лицами дополнительно зафиксировано значимое уменьшение его суточной мочевой экскреции (4,67±0,34 ммоль/сут, 7,50±0,75 ммоль/сут и 8,18±1,66 ммоль/сут, соответственно). При этом содержание магния в эритроцитах и моче, а

также в сыворотке и эритроцитах у больных с ДМ прямо коррелировали между собой ( $r_{\text{эр-моча}}=0,75$ ,  $r_{\text{сыв-эр}}=0,35$ ; p<0,05), связь между объемом суточной экскреции магния и его сывороточной концентрацией была недостоверна ( $r_{\text{сыв-моча}}=0,55$ ).

У больных ИБС и здоровых лиц (контрольная группа) в ходе анализа результатов теста с модифицированной парентеральной магниевой нагрузкой определялась степень задержки введенного магния для выявления и оценки выраженности ДМ у обследованных лиц и уточнялись другие параметры обмена электролитов. Оценка данных проводилась с учетом исходного состояния баланса магния у больных СК (табл. 3.). После нагрузки у здоровых лиц произошло увеличение количества выводимых с мочой за сутки магния и кальция (p<0,001) без значимой динамики других исследованных параметров. Доля задержавшегося магния (КЗМ) составила 51,8±7,1% от его введенного количества. У больных ИБС без признаков ДМ, как и у здоровых лиц, выявлен статистически значимый (p<0,001) прирост содержания магния и кальция в суточной моче после нагрузки без существенной динамики других исследованных показателей. КЗМ у этой категории больных составил 59,7±2,8% (p>0,05 по сравнению с показателем в группе контроля). В свою очередь, у больных ИБС с наличием ДМ выявлен прирост концентрации магния в сыворотке (с 0,66±0,02 до 0,92±0,03 ммоль/л; p<0,001; p>0,05 в сопоставлении с посленагрузочными значениями у лиц без признаков ДМ), при этом внутриэритроцитарное содержание катиона осталось на исходном уровне. Введение

Таблица 3. Исходное содержание электролитов у обследованных больных в зависимости от уровня внутриэритроцитарного магния и их динамика в ходе проведения теста с парентеральной магниевой нагрузкой

Параметры	Больные СК с ДМ (n=180)		Больные СК без ДМ (n=300)		Группа контроля (n=50)	
	1	2	1	2	1	2
<b>Содержание катионов в сыворотке крови/эритроцитах, ммоль/л</b>						
Магний сыворотки	0,66±0,02 <sup>bbb</sup>	0,92±0,03 <sup>aaa</sup>	0,96±0,04 <sup>ccc</sup>	0,98±0,06	1,13±0,03	1,12±0,04
Магний эритроцитов	1,55±0,08 <sup>bbb</sup>	1,56±0,07 <sup>ddd</sup>	1,80±0,07 <sup>ccc</sup>	1,85±0,07	2,28±0,05	2,26±0,07
Калий	4,88±0,12 <sup>bbb</sup>	4,93±0,09 <sup>d</sup>	4,47±0,13	4,42±0,23	4,37±0,10	4,42±0,12
Натрий	136,1±2,3	135,3±2	136,5±1,3	139,7±1,2	137,1±1,2	135,6±1,8
Кальций	2,00±0,10	1,98±0,11	1,93±0,09	2,01±0,10	1,97±0,08	1,89±0,08
<b>Мочевая экскреция катионов, ммоль/сут</b>						
Магний	4,67±0,34 <sup>bbb</sup>	17,33±0,56 <sup>aaa ddd</sup>	7,50±0,75	27,16±0,99 <sup>aaa</sup>	8,18±1,66	31,72±1,33 <sup>aaa</sup>
Калий	44,13±3,28	35,13±2,18 <sup>a d</sup>	41,66±2,92	43,44±3,19	42,34±3,30	44,14±2,45
Натрий	187,2±13,1	190,4±16,4	191,3±12,4	185,3±14,4	185,1±15,4	190,6±13,4
Кальций	3,01±0,12	8,27±0,16 <sup>aaa</sup>	3,12±0,19	7,16±0,22 <sup>aaa</sup>	3,18±0,23	8,18±0,23 <sup>aaa</sup>
КЗМ, %	74,1±3,3 <sup>dd</sup>		59,7±2,8		51,8±7,1	
1 – базальное содержание катионов; 2 – посленагрузочное содержание катионов; КЗМ – коэффициент задержки магния; а – достоверность различий между исходными и посленагрузочными показателями внутри групп (а – p<0,05, aaa – p<0,001); b – достоверность различий в зависимости от исходного состояния обмена магния до проведения нагрузки МК (bbb – p<0,001); c – достоверность различий между больными без ДМ по сравнению с группой контроля до проведения нагрузки МК (ccc – p<0,001); d – достоверность различий между больными с ДМ по сравнению с больными без ДМ и группой контроля после проведения нагрузки МК (d – p<0,05, dd – p<0,01, ddd – p<0,001)						

МС обеспечило достоверное увеличение объема суточной экскреции магния с мочой. Вместе с тем его посленагрузочный уровень остался значимо меньше, чем у больных без ДМ и здоровых лиц; КЗМ составил  $74,1 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с больными ИБС без признаков ДМ и в группе контроля). Дополнительно к этому статистически значимо уменьшилось содержание калия в суточной моче (на  $9,1 \pm 2,1\%$ ), что обусловило различие показателя по сравнению с посленагрузочными значениями у здоровых и больных без признаков ДМ ( $p < 0,05$ ). Так же, как у здоровых лиц и у больных ИБС без лабораторных признаков ДМ, выявлен значимый прирост суточной экскреции кальция в 2,75 раза. Динамики содержания сывороточного натрия, калия и кальция, а также мочевой экскреции натрия не установлено.

У 94 обследованных больных СК в ходе проведения ВЭП определялась сывороточная концентрация магния, натрия, калия, кальция и внутриэритроцитарное содержание магния в покое и на высоте достигнутой нагрузки (табл. 4). У больных ИБС с ДМ значимых изменений в содержании катионов на пике физической нагрузки по сравнению с их концентрацией в состоянии покоя не выявлено. В отличие от этого у больных СК без ДМ на максимуме ВЭП зафиксирована тенденция к снижению сывороточной концентрации магния с достоверным приростом его внутриэритроцитарного содержание (в среднем с  $1,89 \pm 0,05$  ммоль/л до  $2,06 \pm 0,05$  ммоль/л) относительно состояния покоя. Выявленная динамика показателей магниевых обмена у больных этой группы на пике физической нагрузки сопровождалась тенденцией к снижению сывороточной концентрации калия ( $0,05 < p < 0,1$ ).

При анализе особенностей обмена магния в сопоставлении с клиническими характеристиками больных и показателями, характеризующими ишемию миокарда, выявлено следующее. Базальные уровни внутриэритроцитарного/сывороточного магния не были достоверно связаны с ФК больных СК ( $\rho = -0,22 / -0,42$ ),

а также с ФК ХСН ( $\rho = -0,19 / -0,36$ ). Значимая обратная связь средней выраженности выявлена между внутриэритроцитарным содержанием магния и давностью течения ИБС, наличием инфаркта миокарда в анамнезе ( $\rho = -0,55$  и  $\rho = -0,66$ , соответственно), а также абсолютной величиной увеличения времени резидуальной ишемической депрессии сегмента ST и нормализации частоты сердечных сокращений в восстановительном периоде после физической нагрузки ( $r = -0,45$  и  $r = -0,34$ , соответственно). При сопоставлении исходного содержания магния с полом больных, индексом массы тела, стажем курения, уровнем артериального давления, параметрами, отражающими наличие и выраженность транзиторной ишемии миокарда (по данным суточного мониторирования ЭКГ), а также с пороговой мощностью нагрузки (по результатам ВЭП), значимой или достаточно тесной корреляции не выявлено.

По данным анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии, у 51,5% обследованных выявлено тревожное, а у 35,0% — депрессивное расстройство различной выраженности. При этом выраженность депрессивного синдрома находилась в прямой связи с возрастом ( $\rho = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), длительностью коронарного анамнеза ( $\rho = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), наличием стрессовых ситуаций ( $\rho = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), а также ФК больных ( $\rho = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленность тревожности прямо коррелировала с ФК больных, продолжительностью анамнеза ИБС, фактом наличия инфаркта миокарда и стресса в анамнезе ( $\rho = 0,46$ ,  $\rho = 0,44$ ,  $\rho = 0,26$ ,  $\rho = 0,54$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). Особого интереса заслуживает обратная корреляция между базальным содержанием внутриэритроцитарного магния и выраженностью тревожного синдрома ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ) без значимой связи параметров магниевых обмена с тяжестью депрессии.

Сопоставление данных ЭхоКГ-исследования и параметров обмена магния достоверной связи между сывороточным или внутриэритроцитарным содержанием

Таблица 4. Динамика катионного спектра крови в ходе проведения ВЭП у обследованных больных ИБС

Уровень электролитов (ммоль/л)		Категории пациентов в зависимости от состояния обмена магния	
		Больные СК без ДМ (n=47)	Больные СК с ДМ (n=47)
Магний сыворотки	До ВЭП	0,96±0,03	0,64±0,06
	На пике ВЭП	0,84±0,04	0,63±0,05
Магний эритроцитов	До ВЭП	1,88±0,05	1,52±0,07
	На пике ВЭП	2,04±0,04*	1,54±0,06
Калий сыворотки	До ВЭП	4,50±0,10	4,81±0,11
	На пике ВЭП	4,17±0,13	4,79±0,15
Натрий сыворотки	До ВЭП	138,55±1,31	137,81±1,77
	На пике ВЭП	137,22±1,94	139,38±2,16
Кальций сыворотки	До ВЭП	1,93±0,08	2,09±0,16
	На пике ВЭП	1,90±0,08	2,14±0,13

\* — достоверность различий между показателями внутри групп до и после нагрузки (\*  $p < 0,05$ )

ем катиона и объемными показателями, фракцией выброса ЛЖ у обследованных больных не выявило. У больных с нерестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ была зафиксирована прямая связь между внутриэритроцитарным содержанием магния и скоростью трансмитрального диастолического потока в период раннего наполнения ЛЖ ( $V_e$ ), а также величиной отношения максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ( $E/A$ ) ( $r=0,43$  и  $r=0,58$ ). У больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции подобной корреляции не установлено.

Ультразвуковое исследование плечевой артерии у больных стабильной СК на фоне подобранной антиангинальной терапии проведено в сравнении с практически здоровыми лицами (контрольная группа). Исходный диаметр плечевой артерии у больных ИБС составил  $4,3 \pm 0,1$  мм и достоверно не различался с показателем у здоровых ( $4,2 \pm 0,2$  мм). При оценке ЭЗВД в ходе теста с постишемической гиперемией выявлено, что у больных СК прирост диаметра плечевой артерии составил  $12,3 \pm 1,4\%$ , что достоверно отличалось от соответствующего показателя у здоровых лиц ( $17,3 \pm 1,2\%$ ). При анализе величины ЭЗВД в зависимости от ФК СК статистически значимых различий не выявлено; у 7 из 8 обследованных, перенесших ИМ, определен прирост исходного диаметра плечевой артерии после ишемии менее  $10\%$  ( $\chi^2=5,04$ ;  $n=1$ ;  $p<0,05$ ). Прирост диаметра плечевой артерии при оценке ЭЗВД после приема нитроглицерина составил  $17,6 \pm 1,9\%$  и  $24,4 \pm 2,1\%$  у больных ИБС и практически здоровых, соответственно ( $p<0,05$ ). Сниженный ответ ( $<19\%$  от исходного диаметра плечевой артерии) на ЭЗВД у больных ИБС выявлен у 45 обследованных ( $81,8 \pm 5,3\%$ ), что достоверно отличалось от доли лиц с измененной реакцией плечевой артерии в группе здоровых (4 человека –  $20,0 \pm 9,2\%$ ).

Среди всех больных СК, обследованных на состояние вазодилатирующей функции эндотелия, исходный дефицит катиона в эритроцитах выявлен у 23 человек ( $41,8\%$ ). При распределении пациентов в зависимости от степени прироста диаметра плечевой артерии после ишемии выявлено, что градиент показателя менее  $10\%$  (т.е. явное наличие дисфункции эндотелия) был зафиксирован у 18 из 23 больных с признаками внутриэритроцитарного ДМ и у 9 из 22 – с нормальным содержанием магния ( $\chi^2=6,3$ ;  $n=1$ ;  $p<0,05$ ). Следовательно, у больных ИБС, по критерию согласия Пирсона, имеет место связь между ДМ и нарушением вазодилатирующей функции эндотелия.

## Обсуждение

Нами обследованы 480 пациентов с ИБС, отобранных из числа обратившихся за медицинской по-

мощью, в количестве, обеспечивающем достоверность результата исследования с вероятностью  $95,5\%$ . Формирование группы больных ИБС имело ограничение по возрасту (от 52 до 65 лет) и отсутствию острых заболеваний сердечно-сосудистой системы, тяжелых форм АГ, ХСН и выраженной патологии внутренних органов. При сравнительной оценке у больных ИБС по сравнению с группой контроля выявлено более частое наличие АГ, гиперхолестеринемии, нарушенной толерантности к глюкозе, признаков различных нарушений сердечного ритма по результатам стандартной ЭКГ, что можно связать с отбором в контрольную группу лиц без признаковотягощенной наследственности относительно болезней сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений. Естественным образом у больных стабильной стенокардией значимо чаще применялись сердечно-сосудистые средства, за исключением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, последний факт позволил пренебречь возможным влиянием лекарственных средств на содержание электролитов в крови и моче.

Сопряженность клинического состояния больных СК, показателей миокардиальной ишемии с содержанием магния в организме подтвердилась выявленной обратной связью между концентрацией катиона в эритроцитах и длительностью коронарного «стажа», наличием инфаркта миокарда в анамнезе, то есть установлено усугубление магниевых дисбаланса в процессе «естественного» течения ИБС. Однако у обследованных пациентов не было зафиксировано корреляции показателей обмена катиона с ФК больных, параметрами, отражающими наличие и выраженность транзиторной ишемии миокарда (по суточному мониторингу ЭКГ), а также с пороговой мощностью нагрузки (ВЭП). С другой стороны, выявленная связь увеличения резидуальной ишемической депрессии сегмента ST, времени нормализации частоты сердечных сокращений в восстановительном периоде после физической нагрузки со снижением содержания внутриэритроцитарного магния демонстрирует развитие более глубокой ишемии миокарда на фоне формирования ДМ. Следовательно, ДМ у больных СК при отсутствии явного влияния на проявления ангинозного синдрома и объективные признаки ишемии миокарда способствует формированию механизмов, приводящих к нарушению адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам.

Специально отметим, что у половины обследованных нами пациентов выявлены депрессивное и/или тревожное расстройства; при этом выраженность их проявлений находилась в прямой связи с возрастом, длительностью коронарного анамнеза, наличием стрессовых ситуаций, функциональными возможностями больных. Кроме того, установлена обратная связь

между содержанием внутриэритроцитарного магния и степенью тревожного синдрома у больных ИБС. Иными словами, можно считать, что нарушение обмена магния является составной развития тревожного синдрома у больных СК.

У больных с диастолической дисфункцией ЛЖ нерестриктивного типа была зафиксирована прямая связь между внутриэритроцитарным содержанием магния и скоростью трансмитрального диастолического потока в период раннего наполнения левого желудочка ( $V_e$ ), а также величиной отношения максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ( $E/A$ ). Связь внутриэритроцитарного содержания магния с параметрами, характеризующими функцию расслабления у больных с нерестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ, может быть объяснена активным участием катиона в процессах релаксации миокарда. Отсутствие подобных соотношений у пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции, вероятно, обусловлено увеличением жесткости миокарда вследствие развития гипертрофии и фиброза. Дисфункция эндотелия в ходе теста на ЭЗВД была зафиксирована преимущественно у больных с признаками внутриэритроцитарного ДМ, что согласуется с данными экспериментальных исследований, в которых продемонстрировано индуцированное магнием улучшение эндотелий-зависимой релаксации сосудов. У пациентов с ДМ зафиксировано значимое уменьшение мочевого экскреции магния за сутки. При этом содержание магния в эритроцитах и моче, а также в сыворотке и эритроцитах в этой группе больных находилось в прямой корреляции между собой. У пациентов с лабораторным синдромом ДМ зафиксировано увеличение в пределах нормальных значений сывороточного содержания калия.

По данным исследования, независимо от исходного уровня сывороточного и внутриэритроцитарного магния у больных стабильной стенокардией и у здоровых лиц объем его суточной экскреции находился в пределах 3,0-8,0 ммоль/л, что явно меньше 18,0 ммоль/л, определяемого N. Tietz в качестве нижней границы нормы [11]. Отсутствие различий этого показателя у больных ИБС (независимо от состояния обмена магния) и у здоровых можно объяснить данными агрохимического мониторинга в регионе проживания обследованного континента (Удмуртская Республика — регион Предуралья). Его результаты показывают низкое и очень низкое содержание магния в 40% пахотных почв (данные ГУП УР «Республиканский центр агрохимической службы «Удмуртский», 2004 г.), что определяет возникновение алиментарного ДМ. Следовательно, в геохимической местности с дефицитом катиона в почве у здоровых лиц при нормальных показателях в сыворотке и эритроцитах имеет место относительное снижение

объема его мочевого экскреции, обусловленное компенсаторной задержкой. Таким образом, изолированное исследование мочевого экскреции магния может быть использовано в качестве скрининг-теста на ДМ с учетом его содержания в почве региона проживания обследуемого контингента.

При парентеральной нагрузке сульфатом магния у больных ИБС без ДМ и у здоровых лиц различия в характере обмена магния и других катионов отсутствовали: выявлены эквивалентный по величине прирост содержания магния и кальция в суточной моче и одинаковая степень задержки магния. Коэффициент задержки магния составил  $74,1 \pm 3,3\%$ , что значительно превышало его значение у больных без ДМ и у здоровых лиц. Наряду с этим произошло уменьшение суточной экскреции калия и, как и у здоровых лиц и у больных без ДМ, увеличение суточной кальциурии. Степень задержки магния у больных ИБС с признаками его дефицита (более 70,0%) превосходила соответствующий показатель у пациентов с нормальным обменом катиона и у здоровых, что позволяет рассматривать ее как пороговый уровень для верификации диагноза системного ДМ. Полученные результаты отличаются от критериев интерпретации нагрузочного теста по H. S. Rasmussen [12], что можно объяснить коррекцией доз сульфата магния и модификацией режима его введения и выполнением исследования у лиц, проживающих, как указывалось, в магний-дефицитном регионе. В ходе пробы с дозированной физической нагрузкой проведено уточнение взаимоотношений катионов у больных ИБС. У лиц без ДМ на пике ВЭП выявлена тенденция к снижению сывороточного содержания магния и калия с одновременным достоверным приростом внутриэритроцитарной концентрации магния. Подобные сдвиги у пациентов с ДМ отсутствовали. Полученные результаты объяснимы увеличивающейся потребностью во внутриклеточном магнии для обеспечения энергетических затрат в ходе физической нагрузки. У лиц с признаками ДМ подобной динамики катионов не выявлено, что, вероятно, свидетельствует об «истощении» ферментных систем, отвечающих за внутриклеточный ток магния и калия.

## Заключение

Таким образом, системный дефицит магния у больных стабильной стенокардией, проживающих в регионе Предуралья, выявлен у 37,5% обследованных, что указывает на его высокую распространенность среди лиц с хронической ишемией миокарда. В ходе проведенного исследования показано, что выраженность дефицита магния у больных ИБС находится в связи с длительностью заболевания, наличием инфаркта миокарда в анамнезе, глубиной ишемии миокарда, нарушением вазодилатирующей функции эндотелия, диасто-

лического расслабления левого желудочка и тяжестью сопутствующего тревожного расстройства. Полученные результаты позволяют считать нарушение баланса магния составляющей патогенеза хронической ишемии миокарда. Формирование дефицита магния у больных стенокардией сопровождается сдвигами, выявляемыми в ходе нагрузочных проб, а на фоне парентерального введения сульфата магния снижается выделение калия с мочой. Тест с парентеральной нагрузкой сульфатом магния может быть использован для уточ-

нения диагноза дефицита магния, при этом интерпретацию его результатов следует проводить с коррекцией пороговых значений задержки магния, учитывая алиментарное поступление катиона и геохимические особенности местности (содержание магния в почве и воде). У лиц, проживающих в регионе с бедным содержанием магния в почве, задержка более 70,0% от количества введенного катиона свидетельствует о наличии его системного дефицита.

## Литература

1. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: Прото-Тип; 2006.
2. Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension. Arch Biochem Biophys 2007; 458(1): 33–9.
3. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Изможерова Н.В., Попов А.А., Фоминых М.И. и др. Дефицит магния в климактерическом периоде. Клиническая медицина 2007; 85(5): 62-64.
5. Bhudia S.K., Cosgrove D.M., Naugle R.I. et al. Magnesium as a neuroprotectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131 (4): 853-61.
6. Ma B., Lawson A.B., et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. Am J Epidemiol 2006; 164 (5): 449-58.
7. Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. Pediatr Int 2006; 48 (2): 112–7.
8. He K. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation 2006; 113: 1675-82.
9. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. Heart Fail Rev 2006; 11(1): 65-74.
10. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
11. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: Лабинформ; 1997.
12. Rasmussen H.S., McNair P., Gøransson L. et al. Magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease with and without acute myocardial infarction uncovered by an intravenous loading test. Arch Intern Med 1988; 148(2):329-32.

Поступила 11.10.2009  
Принята в печать 18.05.2010

# ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ МНОГОФАКТОРНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОРГАНИЗОВАННОМ КОЛЛЕКТИВЕ СОТРУДНИКОВ ТЕХНИЧЕСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА

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

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

**Экономическая эффективность реализации программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе сотрудников технического научно-исследовательского института**

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

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

**Цель.** Оценить экономическую целесообразность комплекса ресурсосберегающих технологий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на рабочем месте.

**Материалы и методы.** В техническом научно-исследовательском институте с численностью работников 523 человека реализован полный комплекс технологий профилактики ССЗ, включающий профилактическое обследование, профилактическое вмешательство и мониторинг эффективности. Профилактическое обследование включало комплекс методик, направленных на оценку ССЗ и их факторов риска (ФР) (отклик 89,5%). Профилактическое вмешательство, разработанное на основе потребности в профилактике ФР, реализовано в группе вмешательства; группу сравнения составили работники, не участвовавшие в профилактическом консультировании. При проведении анализа экономической целесообразности оценили затраты, ассоциированные с ССЗ и ФР (обращения за медицинской помощью и временная нетрудоспособность), и осуществили анализ «затраты-эффективность».

**Результаты.** Профилактическое обследование выявило высокую распространенность артериальной гипертензии, метаболических и психоэмоциональных факторов риска на рабочем месте. В результате профилактического вмешательства достигнуто существенное снижение артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС), а также отмечена тенденция к снижению сердечно-сосудистого риска (ССР). В группе вмешательства затраты, ассоциированные с ССЗ и их ФР, оказались существенно ниже, чем в группе сравнения (1 68 584 и 489 500 руб. на 100 человек в год). Анализ «затраты-эффективность» показал, что в группе вмешательства затраты на снижение АД, ОХС и ССР оказались умеренными, в то время как в группе сравнения затраты оказались неэффективными.

**Заключение.** Реализация цикла технологий профилактики ССЗ на рабочем месте экономически целесообразна как с позиции общества в целом, так и с позиции работодателя.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, организованный коллектив, экономическая целесообразность, анализ «затраты-эффективность».

**РФК 2010;6(4):469-473**

**Economic efficiency of the implementation of the program of cardiovascular diseases multifactorial prevention in the organized collective of technical research institute**

A.V. Kontsevaia\*, A.M. Kalinina, S.V. Belonosova, J.M. Pozdnjakov, M. B. Khudyakov

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

**Aim.** To estimate economic efficiency of a complex of resource-saving activities for cardiovascular diseases prevention at a workplace.

**Material and methods.** The complex of activities including preventive examination and preventive intervention with their efficacy monitoring was performed in 523 people of a technical research institute staff. Preventive examination included evaluation procedures for cardiovascular diseases and their risk factors (89.5% of respondents). Preventive intervention based on risk factors modification was performed in intervention group. Control group included staff not participating in preventive consultation. Costs associated with cardiovascular diseases and risk factors (medical care consumption and temporary disability) and cost-efficiency analysis was performed.

**Results.** High prevalence of arterial hypertension, metabolic and psychoemotional risk factors at workplace was found in preventive examination. Significant reduction in blood pressure (BP) and total cholesterol (TC) plasma level as well as a tendency to cardiovascular risk (CVR) decrease was reached due to preventive intervention. Costs associated with cardiovascular diseases and their risk factors in intervention group were lower than these in control group (168 584 and 489 500 rbl per 100 people yearly, respectively). Cost-efficiency analysis shown that costs of BP, TC plasma level and CVR reduction were moderate in intervention group. Costs were not efficient in control group.

**Conclusion.** Implementation of cardiovascular diseases prevention at workplace is economically efficient both for society and for employer.

**Key words:** cardiovascular diseases, organized collective, economic efficiency, cost-efficiency analysis.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):469-473**

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

Одной из проблем первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является сложность охвата профилактическими мероприятиями лиц

*Сведения об авторах:*

**Концевая Анна Васильевна**, к.м.н., ст.н.с. отдела первичной профилактики неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ

**Калинина Анна Михайловна**, д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

**Белоносова Светлана Владимировна**, к.м.н., врач-кардиолог Городской клинической больницы г. Жуковский

**Поздняков Юрий Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий кардиологическим отделением той же больницы

**Худяков Михаил Борисович**, ведущий инженер отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

трудоспособного возраста, которые заняты работой и семьей и часто вообще не посещают учреждений первичного звена здравоохранения, тем более с профилактическими целями. Следовательно, рабочее место может быть оптимальной организационной формой для реализации индивидуальных и групповых мер профилактики ССЗ. Однако проведение профилактических мероприятий на рабочем месте, как правило, сопряжено с затратами работодателя, обусловленными как расходами на проведение мероприятий, так и отвлечением работников от трудовой деятельности. Следовательно, работодатель должен представлять, какой положительный эффект ассоциирован с подобными

вмешательствами не только для здоровья самого работника, но и для производственного процесса в целом.

В зарубежной литературе имеются доказательства того, что уровень сердечно-сосудистого риска ассоциирован с производительностью труда. У тех работников, у которых на фоне профилактического вмешательства риск снижается, производительность труда увеличивается [1], а появление у работника одного нового фактора риска (ФР) ассоциируется со снижением производительности труда на 1,9% и потерями работодателя в размере 950 \$ в год. Одна треть расходов работодателя, ассоциированных с медицинской помощью и временной нетрудоспособностью (ВН), ассоциирована не с заболеваниями, а с сердечно-сосудистыми ФР [2]. Затраты работодателя на работников с ФР (ожирение, артериальная гипертония (АГ), стресс, курение, депрессия, нерациональное питание, низкая физическая активность) существенно выше, чем затраты на работников, не имеющих традиционных сердечно-сосудистых ФР [3].

В ряде исследований по оценке реализации программ профилактики ССЗ на рабочем месте продемонстрирован экономический эффект этих мероприятий с точки зрения работодателя, заключающийся, прежде всего, в снижении ВН [4]. В американских исследованиях последних лет также продемонстрировано, что программы профилактики на рабочем месте целесообразны, так как затраты на их реализацию полностью окупаются за счет снижения ВН [5, 6]. Согласно обзору 56 исследований экономической целесообразности реализации профилактических программ, показано, что профилактика на рабочем месте ассоциирована с сокращением затрат работодателя, ассоциированных с отсутствием работника на рабочем месте на 25-30% в течение 3,6 лет по сравнению с лицами, не участвовавшими в программе [7].

Однако не во всех исследованиях достигнут очевидный экономический эффект. Например, в исследовании специальной программы коррекции стресса на рабочем месте снижения ВН не зафиксировали [8].

Крупные отечественные исследования по оценке экономического эффекта реализации программы профилактики ССЗ на рабочем месте проведены в 80-е годы прошлого века [9]. Целесообразность реализации профилактических вмешательств на рабочем месте в современных экономических условиях не оценивали. Поиск не только клинически эффективных, но и экономически обоснованных организационных форм профилактики ССЗ на рабочем месте как с позиции общества в целом, так и с позиции работодателя представляется актуальным, так как будет способствовать широкому внедрению профилактики ССЗ в такой перспективной организационной форме ее реализации, как рабочее место.

Цель работы — оценить экономическую целесооб-

разность комплекса ресурсосберегающих технологий профилактики ССЗ на рабочем месте.

## Материал и методы

В исследовании впервые оценена экономическая эффективность модели полного цикла технологий профилактики ССЗ на рабочем месте в организованном коллективе, включающей профилактический скрининг с оценкой потребности в коррекции ФР ССЗ, разработку и реализацию адресного профилактического вмешательства для лиц с ФР, нуждающихся в их коррекции, мониторинг и оценку экономической эффективности в течение 12 месяцев наблюдения (Рисунок).

Исследование осуществлено в период с ноября 2006 г. по декабрь 2008 г. на базе технического НИИ (г. Жуковский, МО) при сотрудничестве ФГУ ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий, МУ «Центральная городская больница» г. Жуковский Московской области (административно-кадровое обеспечение).

**Профилактическое обследование** включало комплекс методов, направленных на выявление ССЗ, их ФР и готовности сотрудников НИИ к их коррекции. Детально программа обследования и применяемые методики описаны ранее [10].

Анализ ситуации в отношении факторов риска ССЗ и готовности к их коррекции на основании результатов профилактического обследования позволил сформировать программу профилактического вмешательства. Для лиц с АГ и ФР предложено обучение по стандартной программе «Школы здоровья для лиц с АГ» (5 занятий), а для работников с ФР без АГ разработаны специальные вмешательства, направленные на коррекцию имеющихся у них факторов риска («Школа по коррекции психоэмоциональных факторов риска» (2 занятия) и «Школа по рациональному питанию» (2 занятия)). Обучение проводили в группах по 5-7 человек 1 раз в неделю. После обучения на протяжении 12 месяцев у всех работников, принявших участие в профилактическом вмешательстве, была возможность получить профилактические индивидуальные консультации по имеющимся у них факторам риска. Методом случай-контроль (по полу, возрасту и наличию соответствующего фактора риска) сформированы группы контроля для каждой из Школ.

**Мониторинг экономического эффекта** включал:

- сбор информации о ВН, амбулаторных обращениях, госпитализациях вызовом скорой медицинской помощи (СМП), ассоциированных с ССЗ;
- оценку общих затрат, ассоциированных с ССЗ и их факторами риска в группах профилактического вмешательства и контроля;
- анализ «затраты-эффективность».

При анализе затрат учитывали прямые затраты на реализацию профилактического вмешательства, в том

Таблица 1. Затраты, ассоциированные с ССЗ и их факторами риска, в группах вмешательства и сравнения на протяжении 12 месяцев до и после вмешательства (в расчете на 100 работников)

Показатель	Группа вмешательства		Группа сравнения	
	12 месяцев до профилактического обследования	12 месяцев периода наблюдения	12 месяцев до профилактического обследования	12 месяцев периода наблюдения
<b>Прямые затраты</b>				
Госпитализации, дни	63,1	32,1	28,2	31,7
Затраты на госпитализации, руб.	61 523	41 640	27 495	41 121
Амбулаторные обращения, п	34,2	3,8	27,3	11,9
Затраты на амбулаторные обращения, руб.	7 079	956	5 651,1	2 993
Вызовы скорой помощи, п	4,5	0	1,8	1,0
Затраты на вызовы скорой помощи, руб.	5 837,4	0	2 335	1325
Затраты на профилактическое обследование, руб.	56 170		56 170	
Затраты на профилактическое вмешательство, руб.	99 750			
Затраты на повторное профилактическое обследование, руб.		61 787		61 787
<b>Непрямые затраты</b>				
Временная нетрудоспособность, дни	268,5	54,7	262,7	325,7
Затраты, связанные с временной нетрудоспособностью, руб.	250 081	64 201	244 679	382 274
<b>Всего затраты, руб.</b>	<b>480 440</b>	<b>168 584</b>	<b>336 330</b>	<b>489 500</b>

Таблица 2. Анализ «затраты-эффективность» реализации комплекса профилактических технологий в организованном коллективе

Показатель	Группа вмешательства	Группа сравнения
<b>Эффект (абсолютное изменение показателей в течение 12 месяцев наблюдения)</b>		
Систолическое АД, мм рт.ст.	-9,0	+3,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	-9,7	-1,1
ОХС, ммоль/л	-0,7	+0,4
ССР по шкале SCORE, %	-0,8	+0,8
<b>Затраты в течение 12 месяцев наблюдения</b>		
Затраты, ассоциированные с ССЗ и факторами риска, руб.	168 584	489 500
<b>Затраты/эффективность</b>		
Снижение систолического АД на 1 мм рт.ст. у 100 работников на рабочем месте, руб.	18 732	Нет
Снижение диастолического АД на 1 мм рт.ст. у 100 работников на рабочем месте, руб.	17 380	445 000
Снижение ОХС на 0,1 ммоль/л у 100 работников на рабочем месте, руб.	21 083	Нет
Снижение риска по шкале SCORE на 1 % у 100 работников на рабочем месте, руб.	210 730	Нет

числе затраты на профилактический скрининг (работа персонала расходные материалы и оборудование), на реализацию профилактического вмешательства (работу персонала, наглядные и расходные материалы для участников); на мониторинг эффекта (работа персонала, расходные материалы и оборудование), а также прямые затраты, ассоциированные с обращением за медицинской помощью по поводу ССЗ (амбулаторные обращения, госпитализации, вызовы СМП). Непрямые затраты учитывали как затраты на оплату листов ВН по поводу ССЗ. Расчет затрат проводили путем суммирования всех затрат в каждой группе (например, общее количество койко-дней госпитализации умножали на стоимость койко-дня в соответствующем периоде). Для сопоставления затрат общую сумму затрат в каждой группе пересчитывали на 100 человек.

При расчете затрат на медицинскую помощь использовали тарифы МУ «Центральная городская больница» г. Жуковский, в которой проводили исследование и в которой наблюдались все сотрудники НИИ на момент проведения первого и повторного обследований. При расчете затрат на оплату листов ВН определяли среднюю заработную плату 1 сотрудника НИИ за 1 день.

Определение экономической эффективности многоцентровой образовательной программы осуществлялось методом «затраты-эффективность» [11, 12]:

$$CEA = DC + IC / Ef, \text{ где}$$

DC – прямые затраты;

IC – непрямые затраты;

Ef – показатель эффективности.



Рисунок. Схема реализации полного цикла профилактики ССЗ на рабочем месте

В качестве показателя эффективности использовали снижение артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС) и ССР по шкале SCORE в абсолютных значениях.

## Результаты и их обсуждение

На период проведения исследования общая численность сотрудников НИИ составила 558 чел. Критерии исключения – работники НИИ, длительно отсутствующие на работе (болезнь, декретный отпуск, длительные командировки), – выявили у 35 человек. Таким образом, в исследование включены 523 чел.

**Профилактическое обследование** проведено у 468 чел. (отклик 89,5%). Средний возраст обследованных составил  $51,2 \pm 12,9$  года. Среди обследованных мужчины составили 52,8% ( $n=247$ ), женщины – 47,2% ( $n=221$ ). Большинство обследованных (63,7%) были трудоспособного возраста. Всего в профилактическом активном вмешательстве приняли участие 111 работников НИИ. В группу сравнения, сформированную по методу «случай-контроль», вошли 110 человек. Через 12 месяцев наблюдения повторно обследованы 106 человек из группы профилактического вмешательства и 101 человек из группы сравнения.

### Экономическая эффективность комплекса профилактических технологий в организованном коллективе

На первом этапе анализа экономической целесообразности профилактического вмешательства в организованном коллективе проведен анализ затрат, ассоциированных с ССЗ и их факторами риска в группах вмешательства и сравнения (таблица 1).

Рост затрат, ассоциированных с ССЗ и факторами риска, наблюдали в обеих группах в связи с затратами на профилактическое обследование в начале исследования и через 12 месяцев.

В группе вмешательства зафиксировано снижение количества дней госпитализации по поводу ССЗ (с 63,1 до 32,1 дней на 100 работающих) и затрат, ассоциированных с этими госпитализациями (с 61 523 до 41

640 рублей на 10 сотрудников НИИ).

Также в группе вмешательства зафиксировано существенное сокращение числа амбулаторных обращений за медицинской помощью в связи с ССЗ (с 34,2 до 3,8 на 100 работников) и ассоциированных с ними затрат (с 7 079 до 956 рублей). В группе сравнения частота амбулаторных обращений за медицинской помощью также сократилась, но в значительно меньшей степени (с 27,3 до 11,9). Однонаправленное снижение частоты обращений в обеих группах может быть объяснено известным превентивным эффектом массовых профилактических обследований [13, 14].

В группе вмешательства в течение 12 месяцев до участия в профилактической программе было 4,5 вызова СМП на 100 работающих, в то время как после участия в программе СМП не понадобилась ни одному из сотрудников НИИ. В группе сравнения число вызовов СМП сократилось с 1,8 до 1,0 на 100 работников.

В группе вмешательства существенно сократилось количество дней ВН по поводу ССЗ (с 268,5 до 54,7 дней на 100 работающих). Соответственно, произошло значительное сокращение затрат, ассоциированных с ВН (480 440 до 168 584 руб. на 100 работающих в течение 12 месяцев). В группе сравнения зафиксировали увеличение дней ВН, ассоциированных с ССЗ с 262,7 до 325,7. Соответственно, в группе сравнения наблюдали существенный рост затрат, ассоциированных с ВН.

Анализ динамики ВН на фоне реализации профилактического вмешательства на рабочем месте – один из наиболее часто применяемых подходов к оценке эффекта профилактики в организованных коллективах. Так, в исследовании по коррекции стресса на рабочем месте ВН снизилась на 24% в течение 3 месяцев [15], в крупном исследовании многофакторного вмешательства по профилактике ССЗ на рабочем месте, в котором приняли участие 43 888 работников крупного диверсифицированного промышленного предприятия, снижение ВН составило 14,3% [4]. Однако в некоторых исследованиях реализации программ профилактики ССЗ на рабочем месте положительный эффект по-

лучен не был [16]. Снижение ВН на 15% и более, как правило, сопровождается возвратом всех инвестиций в программу профилактики за счет экономии средств на замещение работников с ВН (Chapman LS. 2005). Экономический эффект от снижения ВН отмечен и в отечественных исследованиях 80-х годов [9].

Общие затраты, ассоциированные с ССЗ в группе вмешательства на протяжении 12 месяцев наблюдения, оказались ниже, чем в группе сравнения, и составили 168 584 и 489 500 руб., соответственно.

На следующем этапе изучения экономической целесообразности реализации программы профилактики ССЗ на рабочем месте проведен анализ «затраты-эффективность» (таблица 2).

Детально клинический эффект программы профилактики ССЗ описан ранее [17]. В течение периода наблюдения в группе вмешательства зафиксирован существенный клинический эффект в отношении систолического АД (САД) (снижение на 9,0 мм рт.ст.), диастолического АД (ДАД) (снижение на 9,7 мм рт.ст.), ОХС (снижение на 0,7 ммоль/л) и ССР по шкале SCORE (снижение на 0,8%). В группе контроля уровни САД, ОХС и ССР на протяжении периода наблюдения увеличились, а ДАД изменился незначительно.

Анализ «затраты-эффективность» показал, что затраты на снижение САД на 1 мм рт.ст. у 100 сотрудников НИИ на рабочем месте при реализации программы профилактического вмешательства составили 18 732 руб., а ДАД – на 17 380 руб. В группе сравнения в отношении САД положительного эффекта не получено, а затраты на снижение ДАД на 1 мм рт.ст. составили 445 000, т.е. этот показатель был более чем в 20 раз выше, чем в группе вмешательства. Затраты на снижение ОХС на 0,1 ммоль/л у 100 работников на рабочем месте в ходе реализации программы профилактики ССЗ составили 21 083 руб. Затраты на снижение ССР на 1% в группе вмешательства оказались достаточно высокими – 210 730 руб., однако с учетом того, что это затраты на снижение риска смерти от ССЗ, то они представляются

обоснованными.

К сожалению, отечественных ориентиров по нормированию или сравнительной оценке затрат, приземляемых в отношении достижения изученных клинических эффектов, в доступной литературе не найдено. Вместе с тем, если сопоставить результаты анализа экономической целесообразности в двух группах, то становится очевидным, что в группе вмешательства клинический эффект был достигнут при умеренных затратах, в то время как в группе сравнения значительные средства, затраченные на медицинское обслуживание и ВН работников НИИ, не сопровождались ни улучшением контроля АД, ни снижением ОХС, ни улучшением прогноза, т.е. в значительной степени эти финансовые средства были неэффективно использованы.

Полученные данные убедительно свидетельствуют, что эффективной может быть только профилактика, опирающаяся на принцип технологического цикла профилактических мер, которая не ограничивается только профилактическим обследованием (скринингом), но и сопровождается вмешательством, ориентированным на реальную потребность в профилактической помощи.

## Заключение

Реализация цикла профилактических технологий (профилактический скрининг, вмешательство и контроль) на рабочем месте экономически целесообразна: с точки зрения общества в целом, так как позволяет достичь существенного эффекта в отношении факторов риска ССЗ при умеренных затратах; с точки зрения работодателя, так как приводит к существенному снижению ВН по поводу ССЗ при умеренных затратах на реализацию этой программы со стороны работодателя.

Экономического эффекта от реализации программы многофакторной профилактики ССЗ можно достичь в течение относительно небольшого промежутка времени – в течение 12 месяцев. Этот подход позволит вовлечь в профилактическое вмешательство большое количество лиц трудоспособного возраста.

## Литература

- Burton W.N., Chen C.Y., Conti D.J. et al. The association between health risk change and presenteeism change. *J Occup Environ Med* 2006;48(3):252-263.
- Yen L., Schultz A., Schnureringer E., Edington D.W. Financial costs due to excess health risks among active employees of a utility company. *J Occup Environ Med* 2006;48(9):896-905.
- Goetzel R.Z., Anderson D.R., Whitmer W. et al. The relationship between modifiable health risks and health care expenditures: an analysis of the multi-employer HERO health risk and cost database. *J Occup Environ Med* 1998;40(10):843-57.
- Bertera R.L. The Effects of Workplace Health Promotion on Absenteeism and Employment Costs in a Large Industrial Population. *Am J Public Health* 1990;80(9):1101-1105.
- Goetzel R.Z., Ozminkowski R.J. The Health and Cost Benefits of Work Site Health-Promotion Programs. *Annual Review of Public Health* 2008;29: 303-323.
- Naydeck B.L., Pearson J.A., Ozminkowski R.J. et al. The impact of the highmark employee wellness programs on 4-year healthcare costs. *J Occup Environ Med* 2008;50(2):146-156.
- Chapman L.S.; American Journal of Health Promotion Inc. Meta-evaluation of worksite health promotion economic return studies: 2005 update. *Am J Health Promot* 2005;19(6):1-11.
- Peters K., Carlson J. Worksite stress management with high-risk maintenance workers: a controlled study. *Int J Stress Manage* 1999;6(1):21-44.
- Бритов А.Н., Оганов Р.Г. Национальная программа борьбы с артериальной гипертензией в СССР. *Тер архив* 1985; 11: 67-71.
- Калинина А.М., Концевая А.В., Кукушкин С.К. и др. Здоровье работников умственного труда с позиции профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты стандартизованного профилактического обследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;7:3-9.
- Воробьев П.А., редактор. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2008.
- Отраслевой стандарт "Клинико-экономические исследования. Общие положения" (ОСТ 91500.14.0001-2002).
- Hanlon P., Carey J., Tannahill C. et al. Behaviour change following a workplace health check: how much change occurs and who changes? *Health Promot Int* 1998 13(2); 131-139.
- Aubin M., Godin G., Vezina L. et al. Hypercholesterolemia screening. Does knowledge of blood cholesterol level affect dietary fat intake? *Can Fam Physician* 1998;44:1289-97.
- Munz D., Kohler J., Greenberg C. Effectiveness of a comprehensive worksite management program: combining organizational and individual interventions. *Int J Stress Manage* 2001;8(1):49-62.
- Michie S., Wren B., Williams S. Reducing absenteeism in hospital cleaning staff: pilot of a theory based intervention. *Occup Environ Med* 2004;61(4):345-9.
- Калинина А.М., Концевая А.В., Белонцова С.В. и др. Реализация программного цикла профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на рабочем месте: клиническая эффективность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010;3: 90-97.

Поступила 03.03.2010

Принята в печать 11.05.2010

# СВЯЗЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ФЕНОТИПА АПОБЕЛКА(А) И КОНЦЕНТРАЦИИ ЛИПОПРОТЕИДА(А) С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О.И. Афанасьева\*, М.В. Ежов, М.И. Афанасьева, М.С. Сафарова, Ю.В. Берестецкая, С.Н. Покровский

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

**Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца**

О.И. Афанасьева\*, М.В. Ежов, М.И. Афанасьева, М.С. Сафарова, Ю.В. Берестецкая, С.Н. Покровский  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому в 18-50% случаев поражение не ограничивается одним сосудистым бассейном. По современным представлениям, повышенная концентрация липопротеида(а) [Лп(а)] является независимым фактором риска атеросклероза коронарных, сонных и периферических артерий. Однако связь полиморфизма апобелка(а) [апо(а)] с развитием мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) практически не изучена.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь фенотипа апо(а) с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС.

**Материал и методы.** 220 пациентов в возрасте от 32 до 76 лет с верифицированным атеросклерозом коронарных и сонных артерий были разделены на две группы в зависимости от наличия (n=22) или отсутствия (n=198) периферического атеросклероза. Всем больным было проведено измерение концентрации показателя липидного спектра, Лп(а) и определены изоформы апо(а) методом SDS электрофореза в полиакриламидном геле с последующим иммуноблоттингом.

**Результаты.** Анализируемые группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, классическим факторам риска, включая частоту гиперлипидемии, сахарного диабета и показатели липидного спектра. Концентрация Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл и низкомолекулярный фенотип (НМФ) апо(а) отмечались чаще у больных с мультифокальным, чем у больных с атеросклерозом коронарных и сонных артерий: 55 и 45% ( $p=0,372$ ); 73 и 44% ( $p<0,05$ ). При включении в модель множественного регрессионного анализа пола, возраста, курения и концентрации Лп(а) только курение ( $\beta=0,203$ ,  $p=0,0003$ ) и размер изоформы апо(а) ( $\beta=0,191$ ,  $p=0,0133$ ) имели связь с поражением сосудов нижних конечностей у больных ИБС. У пациентов до 55 лет НМФ апо(а) был наиболее значимым предиктором периферического атеросклероза ( $\beta=0,281$ ,  $p=0,0089$ ), независимо от концентрации Лп(а). Повышенный уровень Лп(а) в совокупности с НМФ апо(а) ассоциировался с более выраженным атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артерий.

**Заключение.** Низкомолекулярный фенотип апо(а) связан с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС независимо от концентрации Лп(а). Определение фенотипа апо(а) может являться маркером распространенного атеросклеротического процесса, особенно у людей в молодом возрасте. Необходимы дальнейшие исследования связи Лп(а) и фенотипа апо(а) с поражением сосудов нижних конечностей у различных категорий больных.

**Ключевые слова:** атеросклероз, апобелок(а), апо(а) фенотип, ишемическая болезнь сердца

РФК 2010;6(4):474-480

**Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease**

O.I. Afanasieva\*, M.V. Ezhov, M.I. Afanasieva, M.S. Safarova, J.V. Berestetskaya, S.N. Pokrovsky  
Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

**Background.** Atherosclerosis is a systemic disease. That is why the damage is not restricted by one vascular area in 18-50% of patients. High serum level of lipoprotein(a) [Lp(a)] is an independent risk factor for coronary, carotid and peripheral atherosclerosis. However the correlation of apoprotein(a) [apo(a)] polymorphism with the multifocal atherosclerosis in coronary heart disease (CHD) is not sufficiently studied.

**Aim.** To study the correlation of apo(a) phenotype with the multifocal atherosclerosis in CHD patients.

**Material and Methods.** 220 patients aged 32- 76 y.o. with the proven coronary and carotid atherosclerosis were split into two groups depending on the presence (n=22) or absence (n=198) of peripheral atherosclerosis. Evaluation of lipid profile, Lp(a) and determination of apo(a) isoforms by SDS electrophoresis in polyacrylamide gel and immunoblotting was performed in all patients.

**Results.** Both groups of patients were comparable by age, sex, classical cardiovascular risk factors, including frequency of hyperlipidemia and diabetes mellitus, lipid profile. The Lp(a) serum level  $\geq 30$  mg/dL and low molecular weight (LMW) apo(a) phenotype were found more often in patients with multifocal than coronary and carotid atherosclerosis: 55 and 45% ( $p=0.372$ ); 73 and 44% ( $p<0.05$ ), respectively. According to multiple regression analysis (including sex, age, smoking status, and Lp(a) serum level) only smoking status ( $\beta=0.203$ ,  $p=0.0003$ ) and a size of apo(a) isoforms ( $\beta=0.191$ ,  $p=0.0133$ ) correlated with the peripheral atherosclerosis in patients with CHD. LMW apo(a) phenotype was the most significant predictor of peripheral atherosclerosis ( $\beta=0.281$ ,  $p=0.0089$ ) regardless of the Lp(a) serum level in patients under 55 y.o. High Lp(a) serum level combined with LMW apo(a) phenotype associated with more significant coronary, carotid and peripheral atherosclerosis.

**Conclusion.** LMW apo(a) phenotype relates to the presence of multifocal atherosclerosis in CHD patients regardless of the Lp(a) serum level. Apo(a) phenotype can be a marker of generalized atherosclerosis especially among young adults. Next studies of correlations Lp(a) and apo(a) phenotype with lower limb arteries lesions are needed in various patients.

**Key words:** atherosclerosis, apoprotein(a), apo(a) phenotype, coronary heart disease.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):474-480**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): afanasieva@cardio.ru

Сведения об авторах:

**Афанасьева Ольга Ильинична**, к.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

**Ежов Марат Владиславович**, д.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии РКНПК

**Афанасьева Марина Ильинична**, н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

**Сафарова Майя Санановна**, ординатор отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии РКНПК  
**Берестецкая Юлия Владимировна**, к.б.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

**Покровский Сергей Николаевич**, д.б.н., проф., руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

Атеросклероз является системным заболеванием, поражающим артериальное русло любой локализации. По некоторым данным, частота встречаемости мультифокального атеросклероза в популяции варьирует от 18 до 54% [1]. Известно, что патогенетические механизмы развития атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины. Однако роль разных факторов риска в поражении различных сосудистых бассейнов не идентична. Так, повышенная концентрация холестерина атерогенных классов липопротеидов является значимым фактором риска коронарного атеросклероза. Артериальная гипертензия считается одним из основных факторов риска атеросклероза сонных артерий, а при атеросклерозе артерий нижних конечностей наибольшую роль играют сахарный диабет и курение. Вне зависимости от пораженного сосудистого бассейна атеросклеротический процесс в течение длительного времени может протекать бессимптомно. Длительность доклинической стадии атеросклероза определяется не только степенью стенозирующего поражения, но и возможностями коллатерального кровоснабжения, которое отличается значительной индивидуальной вариабельностью. Наиболее часто основной причиной клинической манифестации в виде острого коронарного синдрома или ишемического инсульта является атеротромбоз.

Липопротеид(а) [Лп(а)] плазмы крови человека представляет собой надмолекулярный комплекс, включающий липопротеид низкой плотности (ЛНП), но содержащий в своем составе уникальный апобелок – апо(а), связанный дисульфидной связью с апобелком В<sub>100</sub>. Физиологическая и патофизиологическая роль Лп(а) до сих пор непонятна, несмотря на многочисленные исследования в этой области. На аутопсийном материале Лп(а) обнаруживают в атеросклеротических бляшках, что свидетельствует о его непосредственном участии в процессах атеро- и тромбогенеза [2,3]. Современная гипотеза патогенной роли Лп(а) предполагает, что протромботические свойства частицы Лп(а) осуществляются за счет наличия в составе частицы апо(а), имеющего высокий процент гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена, тогда как присутствие в составе Лп(а) ЛНП-подобной частицы определяет проатерогенный потенциал Лп(а) [4]. Широкий полиморфизм апо(а) проявляется не только наличием изоформ различной молекулярной массы, отличающихся количеством повторов одного из кринглов молекулы плазминогена (KIV<sub>2</sub>), но и значительной вариабельностью концентрации Лп(а). В отличие от других липопротеидов концентрация Лп(а) находится под генетическим контролем и практически не меняется в зависимости от возраста, при этом этнические и расовые различия вносят существенный вклад в вариабельность Лп(а) [5,6]. Согласно многочисленным ли-

тературным данным и нашим собственным наблюдениям, Лп(а) плазмы крови человека является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7-10]. Существуют единичные работы о взаимосвязи полиморфизма апо(а) с периферическим атеросклерозом [11-13], тогда как связь фенотипа апо(а) с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС мало изучена.

Целью данной работы явилось изучение взаимосвязи фенотипа апо(а) с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС.

## Материал и методы

В исследование были включены 220 больных с сочетанным верифицированным атеросклерозом коронарных и сонных артерий (возраст от 32 до 76 лет, средний возраст 55,3±8,3 лет), прошедших обследование в ФГУ РК НПК. В исследование не включались больные с состояниями, которые могли оказать влияние на уровень Лп(а): острый инфаркт миокарда, оперативные вмешательства менее чем за 1 месяц до исследования, цирроз печени, дисфункция щитовидной железы, алкоголизм, хроническая почечная и печеночная недостаточность, прием гормональных препаратов.

Больные были разделены на две подгруппы в соответствии с отсутствием (n=198) или наличием (n=22) атеросклероза сосудов нижних конечностей, клинически проявляющегося симптомами перемежающейся хромоты (ПХ). Атеросклероз коронарных артерий верифицирован данными коронароангиографии: наличием стеноза ≥50% по диаметру по крайней мере одной магистральной артерии. Ультразвуковое дуплексное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий было выполнено на приборе Acuson 128XP10 (США) с применением линейного датчика с частотой 7 МГц. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с доплерографией было выполнено пациентам с клиникой перемежающейся хромоты на приборе "Vasoscan-VL" фирмы, Oxford/Sonicaid (Англия) с датчиком 4-8 МГц.

Всем пациентам были определены показатели липидного спектра: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды (ТГ). Для анализа использовали сыворотку венозной крови, время хранения которой при температуре -20°C составляло не более 3-х месяцев. Определение липидного спектра проводилось ферментативным колориметрическим методом на анализаторах Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Швейцария) и Architect C-8000 (Abbott, США). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС – ХС ЛВП – ТГ/2,2 (ммоль/л). По модифицированной

формуле Фридвальда определяли содержание корригированного ХС ЛНП (ХС ЛНПкор):  $\text{ХС ЛНПкор} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 - [0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7]$  (ммоль/л) [14]. Гиперлипидемию регистрировали в случаях, когда концентрация ОХС превышала 5,0 ммоль/л и/или уровень ТГ был более 1,7 ммоль/л. Определение концентрации Лп(а) сыворотки крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [15]. Метод был валидирован относительно коммерческого набора для определения Лп(а) «TintElize™ Lp(a)» (Biopool AB Швеция), использованного во многих клинических исследованиях, изучающих связь Лп(а) и атеросклероза [10]. Концентрация Лп(а) более 30 мг/дл считалась как гиперлипопротеидемия(а) [ГиперЛп(а)]. Фенотип апо(а) определяли методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблотингом [16]. Фенотип контрольных сывороток был стандартизован автором в институте медицинской биологии и генетики человека под руководством профессора G.Utermann (Инсбрук, Австрия), согласно описанному ранее [17]. К низкомолекулярному фенотипу (НМФ) относили образцы, содержащие хотя бы одну из изоформ с подвижностью S2 и выше, что соответствует изоформам апо(а), имеющим не более 22 повторов крингла IV<sub>2</sub> [18]. К высокомолекулярному фенотипу (ВМФ) относили образцы, не содержащие НМФ апо(а), с подвижностью S3 и S4.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы MedCalc 11.3.3.0 для Windows XP/Vista/7. Для сравнения величин, имеющих непараметрическое распределение, применяли критерий Вилкоксона, для данных, имеющих нормальное распределение, – t тест Стьюдента, для сравнения по качественным признакам –  $\chi^2$  тест. Связь между исследуемыми факторами оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для выявления независимых факторов риска применяли множественный регрессионный анализ. Для оценки связи концентрации Лп(а) и НМФ апо(а) с наличием поражения сосудов рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

## Результаты и их обсуждение

Характеристика обследованных больных, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Группы больных были сопоставимы по возрасту ( $56,6 \pm 7,4$  и  $55,2 \pm 8,4$  лет) и полу (82% и 85% мужчин), наличию других факторов риска, включая гиперлипидемию (82 и 79%) и сахарный диабет (14 и 19%). Показатели липидного спектра достоверно не отличались в обеих группах, среди больных с мультифокальным атеро-

склерозом было несколько больше курильщиков (82% и 59%,  $p=0,068$ ). Повышенная концентрация Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл отмечалась незначительно чаще у больных с мультифокальным атеросклерозом – 55% и 45% ( $p=0,372$ ). Низкомолекулярные фенотипы апо(а) встречались у 73% больных с поражением трех сосудистых бассейнов, в отличие от больных с поражением коронарного и каротидного бассейнов – 44% ( $p<0,05$ ).

Результаты анализа коэффициентов ранговой корреляции по Спирмену (таблица 2) показали, что с наличием поражения сосудов нижних конечностей у обследованных больных связаны такие показатели, как наличие НМФ апо(а), размер экспрессируемой изоформы апо(а) и сочетание НМФ апо(а) с повышенной концентрацией Лп(а). Пол, возраст, наличие сахарного диабета и другие показатели, включая параметры липидного спектра и уровень фибриногена, достоверно не были связаны с наличием мультифокального атеросклероза в исследуемой когорте больных.

В модели множественной линейной регрессии с учетом пола, возраста, курения и концентрации Лп(а) только курение ( $\beta=0,203$ ,  $p=0,0003$ ) и размер изоформы апо(а) ( $\beta=0,191$ ,  $p=0,01$ ) оказались независимо связаны с поражением сосудов нижних конечностей. При включении в анализ пациентов, имеющих в анамнезе курение, только размер экспрессируемой изоформы апо(а) с высокой степенью достоверности был связан с наличием атеросклеротического процесса во всех трех сосудистых бассейнах ( $\beta=0,269$ ,  $p=0,0006$ ).

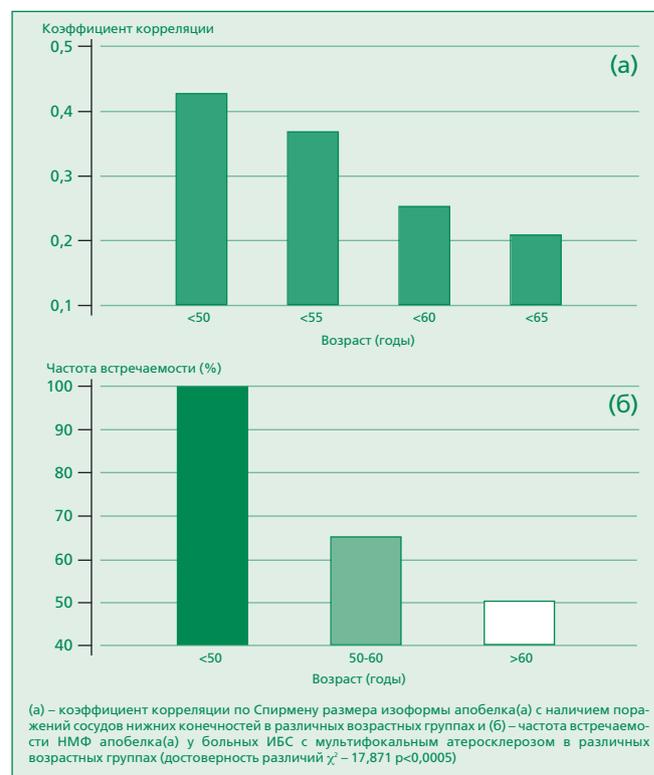


Рис. 1. Фенотип апобелка(а) и мультифокальный атеросклероз у больных различных возрастных групп

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Верифицированный атеросклероз коронарных и сонных артерий		p
	Поражение сосудов нижних конечностей (n=22)	Без поражения сосудов нижних конечностей (n=198)	
Мужчины/женщины	18/4	169/29	0,8999
Возраст, годы	56,6±7,4	55,2±8,4	0,4574
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,1±3,0	27,2±3,2	0,0038
Ожирение, n (%)	1 (5%)	41 (20%)	0,0052
Курение, n (%)	18 (82%)	116 (59%)	0,0680
Артериальная гипертония, n (%)	13 (59%)	121 (61%)	0,9315
Отягощенная наследственность, n (%)	7 (32%)	74 (37%)	0,6339
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	3 (14%)	28 (17%)	0,8157
Гиперлипидемия, n (%)	18 (82%)	158 (79%)	0,8765
Количество классических факторов риска, среднее (медиана)	3,2±2,4 (3,0)	2,7±1,1 (3,0)	0,0673
Функциональный класс ИБС	1,9±0,2	1,8±0,4	0,1183
Количество пораженных коронарных артерий, n	2,5±0,6	2,2±0,8	0,1510
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	15 (68%)	138 (70%)	0,9360
Среднее количество перенесенных ИМ, n	1,4±0,5	1,1±0,8	0,5117
Хирургические вмешательства в коронарном бассейне, n (%)	8 (33%)	120 (61%)	0,0055
ОХС (ммоль/л)	6,7±1,4	6,7±1,6	0,2833
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,2±0,4	1,3±0,4	0,8088
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,6±1,0	4,4±1,3	0,5186
ХС ЛНП кор (ммоль/л)	4,1±1,0	4,0±1,3	0,9397
ТГ (ммоль/л)	2,1±1,1	2,5±1,3	0,7005
Фибриноген (мг/мл)	3,2±1,2	3,5±1,2	0,3625
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±1,0	5,7±1,0	0,7665
Лп(а) (мг/дл)*	52,7±11,4 (33)	42,3±3,3 (22)	0,2623
Лп(а)≥30 мг/дл, n (%)	12 (55%)	90 (45%)	0,3721
НМ изоформа апо(а), n (%)	16 (73%)	87 (44%)	0,0097
Сочетание НМФ апо(а) и Лп(а)≥30 мг/дл, n (%)	11 (50%)	69 (35%)	0,1376

Количественные данные приведены как среднее ± стандартное отклонение, \*для концентрации Лп(а) – как среднее ± стандартная ошибка среднего и (медиана). Достоверность различий рассчитана с использованием t теста Стьюдента, для категориальных величин с использованием критерия χ<sup>2</sup>

В нашем исследовании средний возраст пациентов составлял 55 лет, что на 10-15 лет меньше возраста, при котором, по данным ряда исследователей, выявляется наибольшая распространенность мультифокального атеросклероза [1]. Анализ связи фенотипа апо(а) в группах пациентов, стратифицированных по возрасту (рисунок 1а), показал, что наличие НМФ апо(а) наиболее тесно связано с развитием мультифокального атеросклероза именно в молодом возрасте. Частота встречаемости НМФ апо(а) увеличивается обратно пропорционально возрасту пациентов, достигая максимума у больных моложе 50 лет (рисунок 1б).

Множественный регрессионный анализ показал, что в группе больных до 55 лет более значимым, чем на-

личие курения ( $\beta=0,217$ ,  $p=0,0669$ ), фактором риска атеросклероза сосудов нижних конечностей являлся фенотип апо(а) ( $\beta=0,281$ ,  $p=0,0089$ ). В старшей возрастной группе ( $\geq 55$  лет) значимость фенотипов апо(а) ( $\beta=0,109$ ,  $p=0,1879$ ) как фактора риска мультифокального атеросклероза по сравнению с курением ( $\beta=0,189$ ,  $p=0,0347$ ) нивелировалась. Полученные нами результаты согласуются с данными, описанными итальянскими учеными, не обнаружившими достоверной связи концентрации Лп(а) с перемежающейся хромотой у больных старше 65 лет (средний возраст  $74\pm 6$  лет) [19].

При включении в модель множественного регрессионного анализа пола, возраста, уровня ОХС и ХС ЛНП

Таблица 2. Связь факторов риска атеросклероза с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС

Параметр	В целом		Курильщики в прошлом и настоящем	
	r	p	r	p
Пол	0,031	0,648	0,015	0,863
Возраст	0,038	0,572	0,042	0,630
Курение	<b>0,196</b>	0,004	<b>0,180</b>	0,038
Диабет	0,028	0,681	0,008	0,924
Фибриноген	0,081	0,380	0,004	0,973
Гиперлипидемия	0,014	0,835	0,036	0,681
ОХС	0,034	0,616	0,080	0,356
ТГ	-0,061	0,369	-0,031	0,719
ХС ЛНП	-0,013	0,877	0,051	0,619
ХС ЛВП	0,012	0,887	0,020	0,847
Лп(а)	0,081	0,230	0,065	0,454
Лп(а) ≥ 30 мг/дл	0,060	0,375	0,084	0,335
Фенотип апобелка(а)	<b>0,194</b>	0,004	<b>0,283</b>	0,001
Наличие НМФ апо(а)	<b>0,165</b>	0,015	<b>0,225</b>	0,009
Сочетание НМФ и Лп(а) ≥ 30 мг/дл	0,123	0,069	0,166	0,055

В таблице приведены коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену (r) и достоверность (p)

среди курильщиков с ИБС наиболее значимым и достоверным фактором риска поражения сосудов нижних конечностей оказалось только наличие НМФ апо(а), для концентрации Лп(а) подобной корреляции получено не было. Частота поражения периферических артерий у больных ИБС при наличии НМФ апо(а) возрастала в 3,4 раза (ОШ = 3,40 95% ДИ 1,28-9,06), а курение в прошлом или настоящем потенцировало риск (ОШ = 4,62 95% ДИ 1,44-14,75) независимо от концентрации Лп(а). У больных ИБС, имеющих НМФ апо(а) и концентрацию Лп(а), не превышающую 30 мг/дл, мультифокальный атеросклероз встречался в 5 раз чаще, чем у больных с наличием ВМФ апо(а) при той же концентрации Лп(а) в плазме (ОШ = 5,0 95% ДИ 1,31-19,07). Повышенная концентрация Лп(а) при наличии ВМФ апо(а) не была связана с мультифокальным атеросклерозом у обследованных больных ИБС (ОШ = 0,857 95% ДИ 0,10-7,72). Следует также отметить, что курение в группе больных в целом без учета фенотипа апо(а) увеличивало частоту атеросклероза сосудов нижних конечностей в целом в 3 раза (ОШ = 3,18 95% ДИ 1,03-9,75). При включении в анализ только пациентов с ВМФ апо(а) достоверной связи курения с атеросклерозом сосудов нижних конечностей не наблюдалось (ОШ = 1,468 95% ДИ 0,26-8,36), в отличие от группы больных с НМФ апо(а) (ОШ = 4,71 95% ДИ 1,01-22,03). Следовательно, наличие НМФ апо(а) связано с атеросклеротическим поражением всех трех сосудистых бассейнов в исследуемой группе больных ИБС.

Анализ Лп(а) и факторов риска атеросклероза у больных с различной тяжестью ПХ продемонстрировал, что курение в настоящее время, повышенный уровень Лп(а), наличие НМФ апобелка(а), особенно в сочетании с гипер Лп(а), имели связь с тяжестью заболевания (таблица 3). При анализе связи тяжести заболевания с полиморфизмом Лп(а) была выявлена следующая тенденция: у больных с НМФ апо(а) более тяжелая стадия ПХ (II и выше) встречалась в 5 раз чаще, чем I стадия (ОШ = 5,00 95% ДИ 0,47-52,69), а среди курильщиков – в 15 раз чаще (ОШ = 15,00 95% ДИ 0,60-376,18). У больных с сочетанием НМФ апо(а) и гиперЛп(а) II и III стадии ПХ встречались в 7 раз чаще, чем менее тяжелые поражения сосудов нижних конечностей (ОШ = 7,0 95% ДИ 0,56-86,32), тогда как у курильщиков вероятность более тяжелых поражений увеличивалась более чем в 20 раз (ОШ = 21,67 95% ДИ 0,64-730,37). Отсутствие достоверности полученных результатов (нижний предел 95% ДИ менее 1), связанное, по-видимому, с небольшим количеством наблюдений, позволяет нам говорить только о тенденции связи Лп(а), и особенно НМФ апо(а), с тяжестью поражения сосудов нижних конечностей, особенно у курящих пациентов. На наш взгляд, данная тенденция заслуживает дальнейшего изучения. Значительное увеличение относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний у курящих больных с повышенной концентрацией Лп(а) отмечалось и ранее, при этом исследователи отмечали, что влияние данных факторов на риск развития заболевания основывается на прин-

**Таблица 3. Связь между стадией клинических проявлений поражения сосудов нижних конечностей и показателями факторов риска атеросклероза**

	I стадия (n=13)	II+III стадии (n=9)	p
Возраст, годы	56,1±7,9	57,3±7,1	0,7063
Курение, n (%)	11 (84%)	7 (78%)	0,6950
Курение в настоящем, n (%)	6 (46%)	7 (78%)	<b>0,0055</b>
Артериальная гипертония, n (%)	9 (69%)	4 (44%)	<b>0,0243</b>
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (15%)	1 (11%)	0,5605
Гиперлипидемия, n (%)	11 (85%)	7 (78%)	0,8258
ОХС (ммоль/л)	6,7±1,3	6,8±1,6	0,9313
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,1±0,2	1,4±0,5	0,1194
ХС ЛНП (ммоль/л)	5,0±1,1	4,0±0,5	0,0565
ТГ (ммоль/л)	2,3±1,3	1,8±0,8	0,3624
Фибриноген (мг/мл)	3,5±1,2	3,3±0,4	0,6000
Глюкоза (ммоль/л)	5,6±1,2	5,6±1,1	0,9623
Лп(а) (мг/дл)	41,3±54,8 (13,5)	67,7±49,9 (65,0)	<b>0,0443</b>
Лп(а)≥30 мг/дл, n (%)	5 (38%)	7 (78%)	<b>&lt;0,0005</b>
НМФ апо(а), n (%)	8 (62%)	8 (89%)	<b>0,0366</b>
НМФ апо(а) и Лп(а) ≥30мг/дл, n (%)	4 (31%)	7 (78%)	<b>&lt;0,0005</b>

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение для всех числовых параметров. Для концентрации Лп(а) в скобках приведена медиана. Достоверность различий для качественных признаков рассчитывалась с использованием критерия  $\chi^2$ , для числовых величин, имеющих нормальное распределение, с использованием критерия t-теста Стьюдента, для концентрации Лп(а) – с использованием критерия Вилкоксона

ципе синергизма, но не аддитивности [19]. Курение является одним из классических факторов риска атеросклероза, хотя точный механизм не установлен. Показано, что никотин способен нарушать микроциркуляцию сосудистой стенки, снижать фибринолитическую активность, повышать агрегацию тромбоцитов и способствовать тромбообразованию, а также стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток. Аналогичные эффекты были показаны в опытах *in vitro* и модельных опытах на животных для Лп(а) [4]. Общеизвестно, что сигаретный дым, будучи мощным источником оксидантов, запускает в организме человека окислительные процессы, в том числе и окисления

липидов [20]. Согласно последним данным, Лп(а) обладает значительно большим сродством к окисленным фосфолипидам, чем липопротеиды низкой плотности, при этом соотношение окисленных фосфолипидов к апобелку  $V_{100}$  положительно коррелирует с наличием НМФ апо(а), уровнем Лп(а), но не с классическими факторами риска [21, 22]. Таким образом, процессы окисления в сочетании с низкомолекулярным фенотипом апо(а) могут оказаться ключевыми факторами риска развития атеросклероза сосудов нижних конечностей.

У больных, имеющих повышенное содержание Лп(а) на фоне НМФ апо(а) относительно больных с нормальным уровнем Лп(а) и ВМФ апо(а), трехсосудистое поражение коронарного русла встречалось в 2,5 раза чаще, чем поражение одной коронарной артерии (ОШ=2,36 95% ДИ 1,058-5,017), более тяжелое поражение сонных артерий (>50% сужения сосуда) также встречалось в 2,5 раза чаще, чем гемодинамически незначимые стенозы (20-50%) (ОШ=2,63 95% ДИ 1,10-6,31). Интересно, что повышенная концентрация Лп(а) при наличии ВМФ апо(а) достоверно не влияла на тяжесть как каротидного, так и коронарного атеросклероза. Полученные данные позволили нам сделать вывод, что сочетание повышенной концентрации Лп(а) с НМФ апо(а) является предиктором, определяющим тяжесть атеросклеротического поражения в коронарном, каротидном и периферическом сосудистых бассейнах.

Таким образом, наше исследование показало, что низкомолекулярный фенотип апобелка(а) связан с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС, особенно в возрасте до 50 лет. Тяжесть поражения сосудов нижних конечностей у больных ИБС, а также сосудов коронарного и каротидного бассейнов более выражена у больных с повышенной концентрацией Лп(а), имеющих НМФ апо(а). Следовательно, определение фенотипа апо(а) может являться маркером распространенного атеросклеротического процесса, особенно у людей в молодом возрасте.

### Заключение

Низкомолекулярный фенотип апо(а) связан с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС независимо от концентрации Лп(а). Необходимы дальнейшие исследования связи Лп(а) и фенотипа апо(а) с поражением сосудов нижних конечностей у различных категорий больных.

## Литература

1. Чернявский А.М., Караськов А.М., Мироненко С.П., Ковляков В.А. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза. Бюллетень СО РАМН 2006; 2 (120): 126-131.
2. Jurgens G., Chen Q., Esterbauer H. et al. Immunostaining of human autopsy aortas with antibodies to modified apolipoprotein B and apoprotein(a). *Arterioscler Thromb* 1993;13(11):1689-1699.
3. Rath M., Niendorf A., Reblin T. et al. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989;9(5):579-592.
4. Koschinsky M., Marcovina S. Lipoprotein(a). in Ballantyne C.M. et al, editor. *Clinical Lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*. Saunders, and imprint of Elsevier Inc; 2009. P.130-143.
5. Sandholzer C., Hallman D.M., Saha N. et al. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet* 1991;86(6):607-614.
6. Geethanjali F.S., Luthra K., Lingenhel A. et al. Analysis of the apo(a) size polymorphism in Asian Indian populations: association with Lp(a) concentration and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;169(1):121-130.
7. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Липопротеид(а) как биохимический маркер коронарного атеросклероза. *Терапевтический архив* 1997; 9:31-34.
8. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипа апобелка (а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2000; 1:28-32.
9. Pokrovsky S.N., Ezhov M.V., Il'ina L.N. et al. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(4):1071-1075.
10. Bennet A., Di Angelantonio E., Erqou S. et al. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. *Arch Intern Med* 2008;168(6):598-608
11. Cheng S.W., Ting A.C., Wong J. Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14(1):17-23.
12. Бритарева В.В., Афанасьева О.И., Добровольский А.Б. и др. Липопротеид(а) и изоформы апо(а) у больных с перемежающейся хромотой. *Терапевтический архив* 2002; 74 (12): 49-52.
13. Dieplinger B., Lingenhel A., Baumgartner N. et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem* 2007;53(7):1298-1305.
14. Dahlen G.H. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: Scannu A.M. (Ed.), *Lipoprotein(a): 25 Years in Progress*. Academic Press. Inc. 1990. P. 151-173.
15. Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1995; 10:398-401.
16. Kraft H.G., Dieplinger H., Hoyer E., Utermann G. Lp(a) phenotyping by immunoblotting with polyclonal and monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1988;8(3):212-216.
17. Utermann G., Menzel H.J., Kraft H.G. et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987;80(2):458-465.
18. Kraft H.G., Lingenhel A., Bader G. et al. The relative electrophoretic mobility of apo(a) isoforms depends on the gel system: proposal of a nomenclature for apo(a) phenotypes. *Atherosclerosis* 1996;125(1):53-61.
19. Pantoni L., Sarti C., Pracucci G. et al. Lipoprotein(a) serum levels and vascular diseases in an older Caucasian population cohort. Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Am Geriatr Soc* 2001;49(2):117-125.
20. Yamaguchi Y., Haginaka J., Morimoto S. et al. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35(3):186-193.
21. Bergmark C., Dewan A., Orsoni A. et al. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res* 2008; 49(10): 2230-2239.
22. Tsimikas S., Clopton P., Brilakis E. et al. Relationship of Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B-100 Particles to Race/Ethnicity, Apolipoprotein(a) Isoform Size, and Cardiovascular Risk Factors. Results From the Dallas Heart Study. *Circulation* 2009;119(13):1711-1719.

Поступила 06.07.2010  
Принята в печать 04.08.2010

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЛИКОПИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

П.Я. Довгалецкий<sup>1</sup>, В.А. Клочков<sup>1\*</sup>, Н.Е. Чалык<sup>1</sup>, О.М. Ансимова<sup>1</sup>, I. Petyaev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Cambridge Theranostics Ltd., Кембриджский университет. Hauser Forum, 3 Charles Babbage Road, Cambridge CB3 0GT, Великобритания

## Эффективность различных лекарственных форм ликопина у пациентов с дислипидемиями

П.Я. Довгалецкий<sup>1</sup>, В.А. Клочков<sup>1\*</sup>, Н.Е. Чалык<sup>1</sup>, О.М. Ансимова<sup>1</sup>, I. Petyaev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Cambridge Theranostics Ltd., Кембриджский университет. Hauser Forum, 3 Charles Babbage Road, Cambridge CB3 0GT, Великобритания

**Цель.** Отработка оптимальной схемы приема ликопина и сравнение клинической эффективности двух его лекарственных форм произведенных на основе 1) растительных жиров и 2) молочного протеина (лактоликопина), у пациентов с дислипидемиями.

**Материал и методы.** На первом этапе для выбора схемы фармакотерапии сравнивали эффективность трех схем приема ликопина (лактоликопина) у пациентов трех групп (n=27, 25 и 28, соответственно) с ишемической болезнью сердца, дислипидемией и повышенным уровнем перекисного окисления липидов (ПОЛ).

На втором этапе из 59 больных с дислипидемиями были сформированы две группы, получавшие терапию ликопином в равной дозе в одинаковое время. Больные первой группы (n=28) получали масляный раствор ликопина в капсулах, больные второй группы (n=31) – взвесь порошка лактоликопина, разведенного в 100 мл кипяченой воды. Исследовали уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (Хс ЛВП) и низкой плотности (Хс ЛНП), триглицеридов (ТГ) и показателя ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Длительность каждого из этапов исследования была 8 нед.

**Результаты.** Лечение лактоликопином в суточной дозе 10 мг однократно на ночь нормализует показатели липидного обмена и уровня малонового диальдегида так же эффективно, как и трехкратный прием в течение дня 10 мг (или 30 мг/сут), за счет хронофармакологического механизма. Одинаковая эффективность была характерна для вечернего приема лактоликопина в дозах 10 и 30 мг за счет «насыщения» тканей антиоксидантом. Применение лактоликопина привело к значимому снижению уровней ОХС (с 247,1±27 до 186,5±12 мг/дл; p<0,001), Хс ЛНП (с 150,9±17 до 119,3±8 мг/дл; p<0,001), ТГ (с 165,8±12 до 128±10 мг/дл; p<0,001) и МДА (с 2,67±0,2 до 1,3±0,07 нМ/мл; p<0,001) в отличие от приема ликопина на масляной основе.

**Заключение.** Эффективность влияния лактоликопина на липидный обмен и процессы ПОЛ выше, чем препарата на масляной основе, оптимальный режим его приема 10 мг вечером.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, биодоступность, лекарственные формы, дислипидемия.

**РФК 2010;6(4):481-484**

## Efficacy of various drug forms of lycopene in patients with dyslipidemia

P.Ya. Dovgalevsky<sup>1</sup>, V.A. Klochkov<sup>1\*</sup>, N.E. Chalyk<sup>1</sup>, O.M. Ansimova<sup>1</sup>, I. Petyaev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Cambridge Theranostics Ltd., University of Cambridge. Hauser Forum, 3 Charles Babbage Road, Cambridge CBO 0GT, UK

**Aim.** To find the optimal scheme of lycopene application and to compare clinical efficacy of two lycopene presentations produced on the basis of 1) vegetable oil and 2) milk protein (lactolycopene) in patients with dyslipidemia.

**Material and methods.** At the first step of the study to choose an optimal scheme of pharmacotherapy efficacy of three schemes of lycopene (lactolycopene) application was compared in three groups of patients (n= 27, 25 and 28 respectively) with ischemic heart disease, dyslipidemia and high level of lipid peroxigenation (LPO). At the second step two groups of patients (n=28 and 31) with dyslipidemia received lycopene in the same dose at the same time but in different presentations. Patients of the first group received oil solution of lycopene in capsules, patients of the second group – a powder of lactolycopene dissolved in 100 ml of boiled water. Levels of total cholesterol (TC), high density (HDC) and low density cholesterol (LDC), triglycerides (TG) and LPO activity marker, malondialdehyde (MDA), were studied. The duration of each study step was 8 weeks.

**Results.** Lactolycopene 10 mg QD for the night was as effective as 10 mg TID (30 mg per day) in normalization of the lipid metabolism parameters and malondialdehyde level due to chronopharmacological mechanism. Similar efficacy of the evening lactolycopene reception 10 mg QD and 30 mg QD was due to the saturation of tissues with an antioxidant. Lactolycopene application led to significant reduction in levels of TC (from 247.1±27 to 186.5±12 mg/dl; p<0.001), LDC (from 150.9±17 to 119.3±8 mg/dl; p<0.001), TG (from 165.8±12 to 128±10 mg/dl; p<0.001) and MDA (from 2.67±0.2 to 1.3±0.07 nM/ml; p<0.001) unlike reception of oil solution of lycopene.

**Conclusion:** Lactolycopene has higher effect on lipid metabolism and LPO in comparison with this in lycopene in oil solution presentation. An optimal scheme of lactolycopene reception is 10 mg for the night.

**Key words:** antioxidants, bioavailability, drug presentation, dyslipidemia.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):481-484**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v-klochkov1@yandex.ru

## Введение

Иницирующая роль окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в атерогенезе считается ос-

новной на протяжении последних десятилетий [1]. Окисление изменяет иммунологические свойства ЛНП, они становятся аттрактантами для моноцитов, которые, активно поглощая их, мигрируют под эндотелий сосудов, где развивается очаг асептического воспаления с участием многих медиаторов: интерлейкинов, фактора некроза опухоли, интерферона-гамма, белка теплового шока и др.

В отличие от нейтрофилов, также принимающих участие в этом воспалении, моноциты-макрофаги за счет более мощной собственной антиоксидантной системы еще долго не погибают в этом «котле» [2], существуя в виде так называемых пенистых клеток, продолжаю-

Сведения об авторах:

**Довгалецкий Павел Яковлевич**, д.м.н., профессор, директор Саратовского НИИ кардиологии

**Клочков Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией того же института

**Чалык Наталия Евгеньевна**, к.б.н., ученый секретарь того же института

**Ансимова Ольга Михайловна**, заведующая лабораторией биохимии того же института

**Petyaev Ivan**, медицинский директор Cambridge Theranostics Ltd, Кембриджский университет

щих поглощать ЛНП, что приводит к росту бляшки. В клетках эндотелия существуют естественные антиоксиданты (глутатион, убихинон и  $\alpha$ -токоферол), потенциал которых с возрастом заметно падает.

Данные последних лет начинают раскрывать причины недостаточной эффективности антиоксидантов природного происхождения (витамина Е,  $\beta$ -каротина) в виде медицинских препаратов, не оправдавших больших надежд в первичной и вторичной профилактике атеросклероза, что показали проспективные клинические исследования 90-х годов [3]. Разочарование тех лет в какой-то степени отразилось в названии статьи G.Grown с соавт. — «Антиоксидантные витамины и липидная терапия: конец долгого романа?» [4].

Однако *in vitro* эти соединения проявляют выраженную способность блокировать атерогенное окисление липидов [5, 6]. К тому же, в экспериментах на животных показано, что прием антиоксидантов тормозит начальные стадии атеросклероза [7]. Убедительны данные многочисленных работ о положительном влиянии так называемой средиземноморской диеты, богатой пищевыми антиоксидантами, на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, показали четкую корреляцию между концентрацией ликопина в плазме (являющегося веществом, постоянно присутствующим в крови различных этнических групп) и степенью развития атеросклероза сосудов [9, 10].

Различные механизмы предлагаются для объяснения неудачи применения антиоксидантных препаратов в борьбе с атеросклерозом. Очевидно, большую роль играет лекарственная форма препарата, от которой напрямую зависит степень усвоения антиоксиданта и, следовательно, конечный результат его применения. Тем более, что простое повышение применяемой дозы, например,  $\alpha$ -токоферола, не достигает ожидаемого усиления клинического эффекта, а наоборот, может привести к нежелательным последствиям, вплоть до увеличения общей смертности при длительном приеме [11].

Биодоступность антиоксидантов является далеко не решенной проблемой [12]. Показано, что усвояемость, в частности каротиноидов, сильно зависит не только от степени механического измельчения пищевой матрицы, количества и качества жиров в пище, но и от термической обработки продуктов, меняющей соотношение активных и малоактивных изомеров [13], а также химического взаимодействия антиоксидантов с другими ингредиентами пищи [14].

В ряду наиболее перспективных фитоантиоксидантов выделяется ациклический каротиноид ликопин — красный пигмент томатов, розовых грейпфрутов, ар-

бузов, перцев, папайи и др., открытый еще в 1911 году нобелевским лауреатом, «отцом» химии природных соединений Паулем Каррером. Изобилие этого соединения в средиземноморской диете, как считается, вносит существенный вклад в ее антиатерогенное действие. По способности связывать активные формы кислорода ликопин в 3 раза превосходит  $\beta$ -каротин и почти в 7 раз —  $\alpha$ -токоферол [15].

Однако проблема поступления достаточной дозы ликопина с пищей не решается однозначно: в частности, для того, чтобы получить необходимые 7-10 миллиграммов ликопина, нужно употребить 3 кг томатов или томатного сока в день.

Наличие в томатах значительного количества щавелевой кислоты чревато провокацией воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и образования оксалатных конкрементов в моче, а пуринов в мякоти — риском обострения подагры, между тем как очищенный ликопин практически лишен описанных побочных эффектов и не обладает токсичностью даже в очень больших дозах [16, 17]. В настоящее время на рынке существуют несколько разновидностей препаратов на основе ликопина, отличающихся технологией изготовления и комбинированным составом.

Цель нашего исследования — отработка оптимальной схемы приема ликопина и сравнение клинической эффективности двух его лекарственных форм: 1) произведенного на наиболее частой липидной основе (растительные жиры) и 2) ликопина, конденсированного на молочном протеине, так называемого лактоликопина, у пациентов с дислипидемиями [18].

## Материал и методы

На первом этапе для выбора схемы фармакотерапии нами предварительно проводилось собственное исследование эффективности трех различных схем приема ликопина (лактоликопина): 1) в дозировке 10 мг x 3 раза в день (схема А); 2) однократно на ночь в дозе 10 мг (схема В — в расчете на физиологический ночной максимум синтеза холестерина [19] и 3) в дозировке 30 мг однократно на ночь (схема С). С этой целью были сформированы 3 группы — «А», «В» и «С» — больных с документально подтвержденной ишемической болезнью сердца (численностью 27, 25 и 28 человек, соответственно), имевших нарушения липидного обмена и повышенный уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Во втором этапе исследования приняли участие 59 пациентов с дислипидемиями. Большинство больных страдали хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с наличием клинической картины стенокардии, преимущественно II-III функциональных классов; у 57% имелась артериальная гипертензия I и II стадий. На-

личие ИБС подтверждалось перенесенным инфарктом миокарда или данными коронарографии. У 8 больных имелся сахарный диабет в фазе компенсации метаболических процессов. Критериями исключения были нестабильная стенокардия, декомпенсация сахарного диабета, обострение заболеваний опорно-двигательного аппарата, семейная гиперлипидемия.

Были сформированы две группы пациентов с дислипидемиями, сходные по возрасту, полу и средним показателям липидного спектра. Первая ( $n=28$ ; 20 мужчин и 8 женщин) и вторая ( $n=31$ ; 19 мужчин и 12 женщин) группы больных получали в пересчете на чистый ликопин одинаковую суточную дозу антиоксиданта — 10 мг. Группа 1 получала масляный раствор ликопина в капсулах, группа 2 — взвесь порошка лактоликопина (Inneov, Nestle & L'Oreal), разведенного в 100 мл кипяченой воды. Суточная доза в обеих группах давалась пациентам в один прием вечером. Выбор дозы был обусловлен следующими моментами. Несмотря на то, что ликопин, как уже упоминалось, обладает очень хорошей переносимостью, большие дозы его увеличивают цену лечения без пропорционального роста биодоступности [20]. В различных исследованиях рекомендуемая суточная доза ликопина колеблется в довольно широких пределах — от 3 до 75 мг [21, 22].

Изучались следующие показатели: уровень общего холестерина (Хс), холестерина липопротеинов низкой (Хс ЛНП) и высокой (Хс ЛВП) плотности, триглицеридов (ТГ), а также уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Для определения патологического уровня МДА использовалось референсное значение этого показателя, полученное нами при исследовании сыворотки 57 практически здоровых лиц (доноров) —  $1,6 \pm 0,18$  нМ/мл.

Группы были сравнимы по возрасту, полу, показателям липидного обмена и активности ПОЛ. Курс лечения составил 8 недель с контролем всех указанных показателей каждые 2 недели. Из терапии исключались препараты, влияющие на липидный обмен (статины, производные никотиновой кислоты и т.п.), и назначалась диета, бедная каротиноидами.

Перед началом курса лечения протокол исследования прошел экспертизу в локальном этическом комитете. Пациенты подписывали информированное согласие на участие, форма которого была согласована с этическим комитетом.

Данные обрабатывались с помощью прикладного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними (М) и средне-квадратическими отклонениями (SD), для определения достоверности различия результатов сравниваемых групп использовался *t*-критерий Стьюдента при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Исходный уровень общего холестерина (Хс) в группе А составил  $220,3 \pm 14$  мг/дл, Хс ЛНП —  $150,5 \pm 9$  мг/дл и МДА —  $2,24 \pm 0,2$  нМ/мл. В группе В эти показатели имели значения: Хс —  $218,4 \pm 16$  мг/дл, Хс ЛНП —  $158,9 \pm 10$  мг/дл и МДА —  $2,11 \pm 0,2$  нМ/мл. В группе С: Хс —  $221,2 \pm 15$  мг/дл, Хс ЛНП —  $156,0 \pm 9$  мг/дл и МДА —  $2,15 \pm 0,15$  (различия между группами были статистически недостоверны:  $p > 0,05$ ).

После окончания двухмесячного курса лечения лактоликопином исследуемые показатели в группе А приобрели следующие значения: уровень общего холестерина в сыворотке крови составил  $189,3 \pm 11$  мг/дл, Хс ЛНП —  $128,5 \pm 9$  мг/дл и МДА —  $1,4 \pm 0,1$  нМ/мл. В группе В эти же показатели составили: Хс —  $181,3 \pm 10$  мг/дл, Хс ЛНП —  $125,1 \pm 11$  мг/дл и МДА —  $1,5 \pm 0,2$  нМ/мл, а в группе С: Хс —  $188,7 \pm 25$  мг/дл, Хс ЛНП —  $119,8 \pm 12$  мг/дл и МДА —  $1,3 \pm 0,09$  нМ/мл. Различия значений показателей всех сравниваемых групп были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Исходя из полученных данных, на наш взгляд, можно было сделать вывод, что применение лактоликопина в дозе 10 мг однократно на ночь приводит практически к тем же результатам, что и трехкратный прием такой же дозы в течение дня, и практически так же эффективно, как втрое большая доза этого антиоксиданта вечернего приема, что, по-видимому, связано с одной стороны, с особенностями метаболизма ликопина в организме («насыщение» тканей антиоксидантом), а с другой стороны, с эффективностью хрономедицинского подхода к фармакотерапии.

После отработки рабочей дозы мы перешли непосредственно к сравнительному исследованию эффективности двух лекарственных форм ликопина, для чего были сформированы две группы пациентов с нарушением липидного обмена и перекисного окисления липидов.

Величины показателей, полученные в результате лечения, представлены в таблице.

Прием при курсовом лечении лактоликопина в суточной дозе 10 мг однократно на ночь нормализовал показатели липидного обмена и уровня малонового диальдегида так же эффективно, как и трехкратный прием в течение дня той же дозы, по всей вероятности, за счет хронофармакологического эффекта. Выявлена практически одинаковая эффективность при вечернем приеме лактоликопина в дозах 10 и 30 мг, что может быть объяснено своеобразным «насыщением» тканей антиоксидантом. Эффективность влияния лактоликопина на липидный обмен и процессы ПОЛ выше, чем препарата на масляной основе, возможно, за счет меньшей химической модификации первого в процессе усвоения.

Результаты этого исследования, на наш взгляд,

Таблица. Динамика изучаемых показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов в сравниваемых группах

Показатель	1 группа		2 группа	
	Исходно	Через 8 недель	Исходно	Через 8 недель
Общий холестерин, мг/дл	241,5 ± 24	205,5 ± 18	247,1 ± 27	186,5 ± 12*
Лipoproteины низкой плотности, мг/дл	152,8 ± 18	132,3 ± 11	150,9 ± 17	119,3 ± 8*
Лipoproteины высокой плотности, мг/дл	39,5 ± 3	42,5 ± 3	40,6 ± 5	44,0 ± 4
Триглицериды, мг/дл	163,8 ± 2	139,6 ± 16	165,8 ± 12	128 ± 10*
Малоновый диальдегид, нМ/мл	2,81 ± 0,2	1,61 ± 0,08	2,67 ± 0,2	1,3 ± 0,07*

\*— статистически достоверные различия (p < 0,001) между аналогичными показателями 1 и 2 групп

еще раз свидетельствуют о важности разработок новых эффективных лекарственных форм на основе природных антиоксидантов, отличающихся оптимальной биодоступностью. Разумеется, все вопросы, связанные с максимальной эффективностью ликопина в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не будут решены в ближайшее время. Однако убедительные данные последних лет свидетельствуют об отчетливом позитивном влиянии его на факторы риска в сочетании с почти полным отсутствием побочных эффектов, что создает солидную основу, прежде всего для первичной профилактики указанных патологических нарушений.

## Литература

- Verhoye E., Langlois M.R.; Asklepios Investigators. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(2): 128-137.
- Gieseg S.P., Leake D.S., Flavall E.M. et al. Macrophage antioxidant protection within atherosclerotic plaques. *Front Biosci* 2009; 14: 1230-46.
- Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361(9374):2017-23.
- Brown B.G., Cheung M.C., Lee A.C. et al. Antioxidant vitamins and lipid therapy: end of a long romance? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(10):1535-46.
- Hung C.F., Huang T.F., Chen B.H. et al. Lycopene inhibits TNF-alpha-induced endothelial ICAM-1 expression and monocyte-endothelial adhesion. *Eur J Pharmacol* 2008; 586(1-3): 275-82.
- Napolitano M., De Pascale C., Wheeler-Jones C. et al. Effects of lycopene on the induction of foam cell formation by modified LDL. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(6):E1820-7.
- Hu M.Y., Li Y.L., Jiang C.H. et al. Comparison of lycopene and fluvastatin effects on atherosclerosis induced by a high-fat diet in rabbits. *Nutrition* 2008; 24(10): 1030-38.
- Sofi F., Abbate R., Gensini G.F., Casini A. Evidences on the relationship between Mediterranean diet and health status. *Recenti Prog Med* 2009; 100(3): 127-31
- Murr C., Winklhofer-Roob B.M., Schroecksnadel K. et al. Inverse association between serum concentrations of neopterin and antioxidants in patients with and without angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009;202(2):543-9.
- Rowley K., Walker K.Z., Cohen J. et al. Inflammation and vascular endothelial activation in an Aboriginal population: relationships to coronary disease risk factors and nutritional markers. *Med J Aust* 2003;178(10):495-500.
- Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142(1):37-46.
- van Het Hof K.H., West C.E., Weststrate J.A., Hautvast J.G. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr* 2000;130(3):503-6.
- Unlu N.Z., Bohn T., Francis D.M. et al. Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. *Br J Nutr* 2007;98(1): 140-6.
- B hm V., Bitsch R. Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. *Eur J Nutr* 1999;38(3):118-25.
- Nguyen M.L., Schwartz S.J. Lycopene: chemical and biological properties. *Food Tech* 1999; 53(2): 38-45.
- Mellert W., Deckardt K., Gembardt C. et al. Thirteen-week oral toxicity study of synthetic lycopene products in rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40(11):1581-8.
- Shao A., Hathcock J.N. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;45(3):289-98.
- Richelle M., Bortlik K., Liardet S. et al. A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. *J Nutr* 2002;132(3):404-8.
- Edwards A.J., Vinyard B.T., Wiley E.R. et al. Consumption of watermelon juice increases plasma concentrations of lycopene and beta-carotene in humans. *J Nutr* 2003;133(4):1043-50.
- Aust O., Stahl W., Sies H. et al. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. *Int J Vitam Nutr Res* 2005;75(1):54-60.
- Bunker C.H., McDonald A.C., Evans R.W. et al. A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2007;57(2):130-7.
- Parker T.S., McNamara D.J., Brown C. et al. Mevalonic acid in human plasma: relationship of concentration and circadian rhythm to cholesterol synthesis rates in man. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79(9): 3037-41.

Поступила 09.11.2009  
Принята в печать 11.05.2010

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ КАМЕЛИЯ)

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

## Фармакоэкономический анализ применения карведилола у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическими факторами риска (по результатам исследования КАМЕЛИЯ)

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

**Цель.** Провести фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» терапии артериальной гипертонии (АГ), основанной на карведилоле или метопрололе, у пациентов АГ 1 и 2 степени с избыточной массой тела/ожирением в течение 24 нед. Оценить влияние терапии карведилолом на 10-летний ожидаемый риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

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

**Результаты.** К концу исследования систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) снизились по отношению к исходным данным ( $p < 0,0001$  для обеих групп). Удвоение дозы бета-адреноблокатора требовалось чаще в группе пациентов, получавших К, перевод на комбинированную терапию этим пациентам требовался реже ( $p > 0,05$ ). Целевые показатели АД были достигнуты в группе К у 96,2% пациентов, в группе М – у 95,5% ( $p = 0,85$ ). К лучше, чем М, влиял на такие метаболические показатели, как уровень глюкозы ( $p < 0,01$ ), липидный спектр, уровень мочевой кислоты. Через 24 нед терапии снижение ожидаемого 10-летнего риска смерти было более выраженным на фоне приема К. Стоимость достижения целевого уровня АД на фоне приема К была примерно в 2,5 раза выше терапии М, но при назначении М расходы на дополнительную терапию были больше. Стоимость снижения на 1% 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССО при лечении К составила 1 847 рублей.

**Заключение.** Терапия, основанная на К, в отличие от терапии М, сопровождается большими затратами при сравнимой эффективности. Дополнительные затраты компенсируются благоприятным эффектом на показатели метаболизма и более выраженным влиянием на снижение 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССО, что позволяет рекомендовать К больным АГ и метаболическими факторами риска.

Необходимы более длительные исследования, чтобы оценить влияние терапии К на прогноз у пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ожирение, карведилол, метопролол, фармакоэкономический анализ.

**РФК 2010;6(4):485-490**

## Pharmacoeconomic analysis of carvedilol therapy in patients with arterial hypertension and metabolic risk factors (according to the CAMELLIA study)

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

**Aim.** To perform cost-effectiveness analysis of 24 weeks antihypertensive therapy based on carvedilol or metoprolol in patients with arterial hypertension (HT) 1-2 degrees and overweight/obesity. To assess effects of carvedilol therapy on 10-year expected risk of cardiovascular complications (CVC).

**Material and methods.** Patients with HT and overweight/obesity ( $n=320$ ) were included into the study and randomly split in two groups. Patients of the first group ( $n=160$ ) received carvedilol as a basic therapy and patients of the second group ( $n=160$ ) – metoprolol. Both groups of the patients were comparable on key clinical characteristics.

**Results.** In 24 weeks of treatment systolic and diastolic blood pressure (BP) decreased significantly in comparison with the baseline level ( $p < 0.0001$ ). Dose doubling of beta-blockers was required more often in patients treated with carvedilol. At the same time a combined antihypertensive therapy of the patients treated with carvedilol was required less ( $p > 0.05$ ). Target BP levels were achieved in carvedilol and metoprolol groups in 96.2 and 95.5% of patients respectively ( $p = 0.85$ ). Carvedilol had better effect on plasma metabolic indicators such as glucose ( $p < 0.01$ ), lipid profile, uric acid level. Reduction in expected 10-year risk of death was more pronounced in 24 weeks carvedilol treatment. Cost of target BP level achievement was approximately 2.5 times higher in carvedilol group than this in metoprolol group. However cost of additional therapy was higher in metoprolol group. 1% reduction of the 10-year expected risk of CVC death cost 1 847 rubles in carvedilol therapy.

**Conclusion.** Carvedilol therapy (vs metoprolol one) has a higher cost under comparable efficacy. Additional expenses are compensated with the favorable effect on metabolic indices and a more pronounced effect on reduction in the 10-year expected risk of CCO death. That is why carvedilol can be recommended to patients with HT and metabolic risk factors. Longer studies are necessary to assess an effect of carvedilol therapy on prognosis in patients with HT and concomitant metabolic disorders.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, carvedilol, metoprolol, pharmacoeconomic analysis.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):485-490**

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

Сведения об авторах:

**Марцевич Сергей Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель  
отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ  
**Кутишенко Наталья Петровна**, д.м.н., руководитель  
лаборатории клинических испытаний лекарственных  
препаратов ГНИЦ ПМ

**Деев Александр Дмитриевич**, к.физ.-мат.н., руководитель  
лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ

**Шальнова Светлана Анатольевна**, д.м.н., профессор,  
руководитель отдела планирования и координации научных  
исследований Российского кардиологического  
научно-производственного комплекса  
**Оганов Рафаэль Гегамович**, д.м.н., профессор, академик РАМН,  
директор ГНИЦ ПМ

Решение сложных вопросов, связанных как с финансированием здравоохранения, так и с выбором наиболее оптимального вида терапии, невозможно без привлечения специальных методов анализа затрат. В последнее время интерес к проблемам оценки экономической эффективности как лечебных, так и профилактических медицинских вмешательств значительно возрос. Это позволяет говорить о том, что фармакоэкономика переживает сейчас фактически свое второе рождение [1, 2, 3]. С одной стороны, это обусловлено появлением новых дорогостоящих медицинских технологий, современных более эффективных и более дорогих лекарственных препаратов, а с другой стороны, относительной ограниченностью денежных средств, выделяемых на здравоохранение [4]. В наши дни модель системы принятия государственных решений по обеспечению населения медицинской помощью должна основываться только на данных, полученных в ходе оценки реальной клинической практики, а также на результатах фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований.

Во всем мире фармакоэкономические исследования широко вошли в практику изучения новых лекарственных препаратов, а в некоторых странах результаты таких исследований являются обязательными для разработки формуляров любого уровня — от стационара до федеральных программ. Можно сказать, что и в нашей стране фармакоэкономика стала самостоятельным научным направлением [5]. Существуют различные методы и подходы для проведения фармакоэкономического анализа, но, в любом случае, он основывается на результатах специальных клинических исследований, в которых оцениваются как медицинские (клинические) аспекты эффективности медицинской помощи, так и экономические решения. Данные такого анализа позволяют соотнести клинический результат с затратами, найти пути оптимизации затрат и более рационального перераспределения ресурсов с точки зрения соотношения затраты/эффективность [6, 7]. В настоящее время в структуре опубликованных фармакоэкономических исследований преобладают многоцентровые исследования, при этом наиболее часто проводятся фармакоэкономические исследования с лекарственными средствами, используемыми при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Возможно, это объясняется тем, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности в России.

Одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний остается артериальная гипертензия (АГ), кроме того, она является известным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт. Хорошо известно, что АГ часто сочетается с избыточ-

ной массой тела/ожирением — эти заболевания фактически становятся заболеваниями-спутниками, при этом большинство пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением нуждаются в антигипертензивной терапии. К сожалению, современные рекомендации по лечению АГ предлагают ограниченную информацию по рациональному выбору антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов.

В данной статье мы снова обращаемся к исследованию КАМЕЛИЯ, в котором практически впервые было проведено сравнение эффективности и безопасности двух бета-адреноблокаторов (БАБ) у больных АГ и сопутствующим ожирением. Такие больные, как известно, составляют немалую часть от всех больных АГ, соответственно, проблема выбора антигипертензивного препарата у них является важной с практической точки зрения. Результаты исследования КАМЕЛИЯ подробно освещались в предыдущих номерах журнала Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии [8, 9, 10, 11].

Представляется актуальным и целесообразным выполнение фармакоэкономической оценки результатов антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с терапией метопрололом у пациентов АГ 1 и 2 степени с избыточной массой тела/ожирением через 24 недели терапии.

Цель — провести фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» терапии АГ, основанной на карведилоле или метопрололе, у пациентов с АГ 1-2 степени с избыточной массой тела/ожирением через 24 недели лечения, оценить положительное влияние терапии карведилолом на 10-летний ожидаемый риск сердечно-сосудистых осложнений.

## Материал и методы

Дизайн исследования: многоцентровое, открытое, проводимое в двух параллельных группах со ступенчатым подбором дозы антигипертензивных препаратов рандомизированное исследование. Подробно дизайн, протокол, критерии включения/исключения были представлены в предыдущих публикациях по данному исследованию [8]. После рандомизации одна группа пациентов (n=160 человек) получала терапию карведилолом 25 мг/сут, а другая группа (n=160 человек) — метопрололом 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ, а также в дальнейшем — перевод пациента на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (5-10 мг) и гидрохлортиазида (12,5-25 мг) в обеих группах с целью достижения целевого уровня артериального давления (АД). Продолжительность исследования — 24 недели. Исследование проведено согласно правилам Надлежащей клинической практики, в соответствии с Этическими принципами на основании Хельсинской Декларации.

Описание препаратов: карведилол (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия), метопролола тартрат непродленного действия (Эгилок, Эгис ОАО Фармацевтический завод, Венгрия), амлодипин (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия), гидрохлортиазид (Гипотиазид, Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co., Венгрия). Для определения затрат на лекарственные препараты использовались цены, опубликованные на сайте [www.AptekaMos.ru](http://www.AptekaMos.ru), по состоянию на июль 2010 г [12].

Методика анализа эффективности и безопасности. Оценивалось количество (или доля) пациентов, у которых АД снизилось до целевого уровня, т.е. ниже 140/90 мм рт.ст., а для пациентов, страдающих сахарным диабетом, – ниже 130/80 мм рт.ст. Оценка параметров безопасности включала число и вид зарегистрированных нежелательных побочных явлений, динамику биохимических показателей крови (креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, калия, липидного спектра). Данные, полученные в ходе анализа эффективности, были использованы при выполнении фармакоэкономического исследования с применением метода «затраты-эффективность».

Методика анализа затрат. Данные исследования КАМЕЛИЯ были использованы для расчета затрат на лечение 320 пациентов в течение 6 месяцев. При расчете учитывались только прямые медицинские затраты, связанные с оказанием медикаментозной терапии:

1. стоимость базовой антигипертензивной терапии (терапия карведилолом или метопрололом с учетом титрования дозы);
2. стоимость дополнительной антигипертензивной терапии (добавление к базовой терапии амлодипина и гидрохлортиазида с учетом титрования доз этих препаратов);
3. стоимость лабораторных и инструментальных исследований для пациентов, выполненных в каждой группе.

Все компоненты затрат представлены в единицах стоимости, далее проводилось сравнение затрат на антигипертензивную терапию, основанную на карведилоле или метопрололе, а также выполнялась оценка стоимости дополнительного снижения 10-летнего ожидаемого риска сердечно-сосудистых осложнений.

В данном исследовании фактически были использованы два метода фармакоэкономического анализа: базисный метод «затраты-эффективность» и его частный случай – анализ «минимизации затрат», который обычно используется в случае, когда эффективность сравниваемых подходов к лечению практически одинакова, а отличие заключается только в стоимости используемых технологий [7, 13]. Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» проводился в конце 24-недельного периода лечения по формуле  $CER=DC/Ef$ , где CER (cost-effectiveness ratio) – соотно-

шение или коэффициент «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), DC – прямые затраты, Ef – эффективность применения медицинской технологии. В данном исследовании анализ не прямых затрат не проводился, т.к. протокол клинического исследования не предполагал сбор данной информации.

## Результаты исследования

Проверка качества рандомизации показала, что обе группы – основная, получавшая карведилол, и контрольная, получавшая метопролола тартрат обычной продолжительности действия, – не отличались между собой по возрасту, полу, тяжести заболевания и особенностям его течения. Сопоставимость сформированных в исследовании групп дала возможность отнести выявленные в исследовании различия именно за счет действия изучаемых препаратов [9, 10].

Анализ эффективности и безопасности терапии. По завершении исследования в обеих группах пациентов, получавших карведилол или метопролол, отмечалось достоверное снижение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) в сравнении с исходными данными (в обоих случаях  $p<0,0001$ ). Различия между группами по САД и ДАД были недостоверными ( $p=0,88$  и  $p=0,61$ , соответственно). На этапе монотерапии удвоение дозы БАБ было необходимо чаще в группе пациентов, получавших карведилол, однако в дальнейшем перевод на комбинированную терапию, т.е. присоединение к терапии амлодипина и гидрохлортиазида, а также титрование доз этих препаратов требовалось реже ( $p>0,05$ ) (рисунок 1).

Целевые показатели АД были достигнуты в группе карведилола у 96,2% пациентов, в группе метопролола – у 95,5% ( $p=0,85$ ), т.е. эффективность терапии изучаемыми БАБ была практически одинаковой (рисунок 2). Эффективность монотерапии карведилолом была выше, чем монотерапия метопрололом, но эти разли-

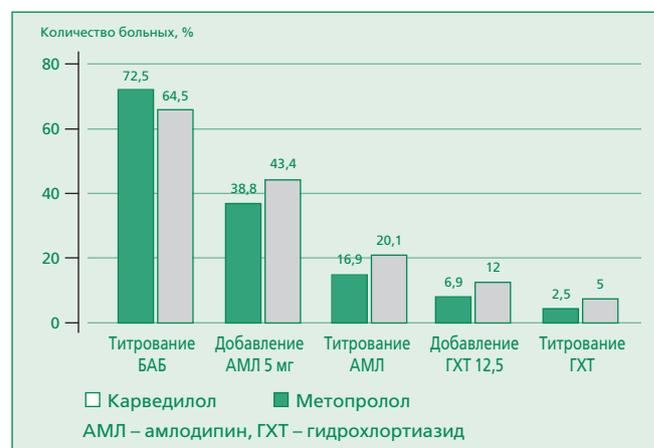


Рисунок 1. Титрование доз карведилола и метопролола и назначение комбинированной терапии

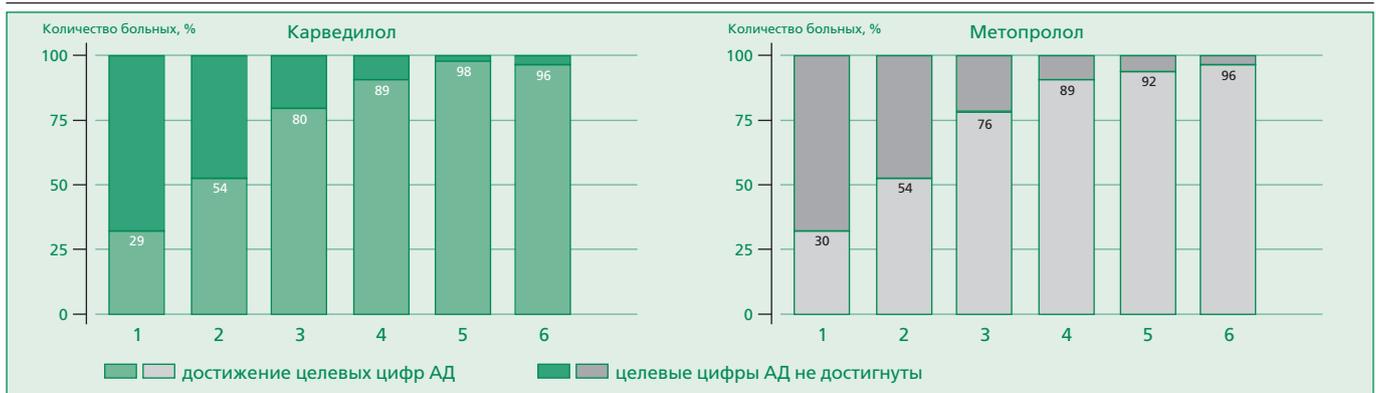


Рисунок 2. Достижение целевого уровня АД (% пациентов) на фоне приема карведилола и метопролола

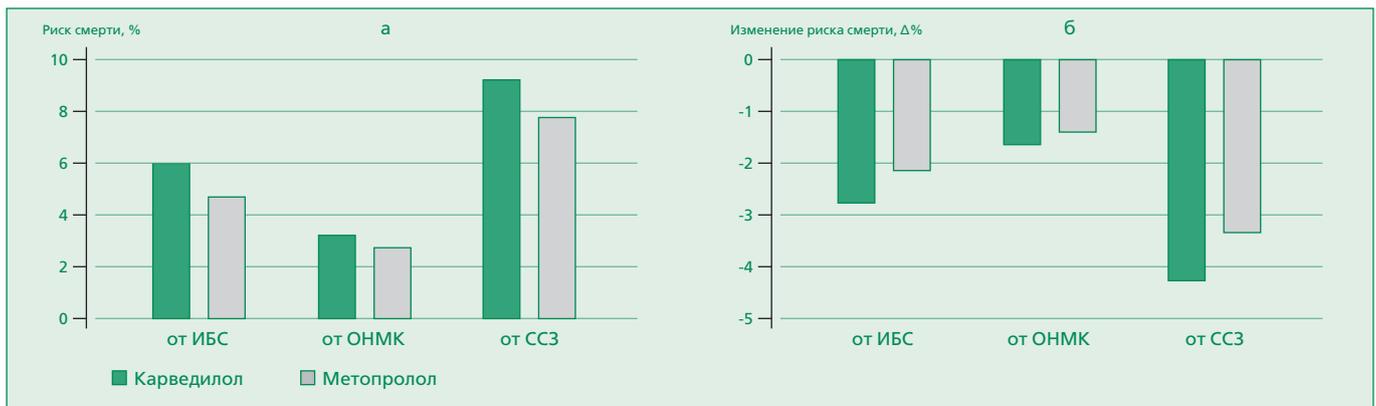


Рисунок 3. а) 10-летний ожидаемый риск смерти; б) изменение 10-летнего ожидаемого риска смерти через 24 нед терапии

чия не были статистически значимыми (61,2% и 56,6%, соответственно).

Кроме того, в исследовании было показано, что существуют достоверные различия между двумя БАБ во влиянии на показатели метаболизма. В группе лечения карведилолом в отличие от метопролола снизилось содержание глюкозы в крови, уровень мочевой кислоты, улучшились показатели липидного спектра. Таким образом, использование карведилола у больных с АГ и избыточной массой тела или ожирением при такой же антигипертензивной эффективности, как и при применении метопролола, оказывало значительно более благоприятный эффект на показатели метаболизма [11].

При оценке 10-летнего ожидаемого риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до начала исследования оказалось, что эти показатели были достаточно высокими для пациентов обеих групп и в среднем превышали 5% (9,2% для группы пациентов, рандомизированных в группу назначения карведилола, и 7,8% — для пациентов, рандомизированных в группу назначения метопролола), значимых различий между группами по показателям 10-летнего ожидаемого риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта (ОНМК) не было (рисунок 3а). Через 24 недели контролируемой терапии этот риск значительно снизился, при этом снижение ожидаемого 10-летнего риска смерти было более выра-

женным на фоне приема карведилола (рисунок 3б).

Фармакоэкономическая оценка. При оценке эффективности проводимой терапии были получены практически одинаковые показатели достижения целевых цифр АД (примерно 96% в обеих группах), кроме того, не было зарегистрировано таких нежелательных явлений, которые могли бы потребовать дополнительного лечения или дополнительного обследования пациентов. Это позволило применить такой метод фармакоэкономического анализа, как «минимизация затрат». Стоимость базовой (карведилол и метопролол) и дополнительной лекарственной терапии (амлодипин и гидрохлортиазид) представлена в таблице 1.

Таким образом, стоимость достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и метаболическими факторами риска на фоне приема карведилола была примерно в 2,5 раза выше, чем при терапии, базовым препаратом которой являлся метопролол, однако при назначении метопролола расходы на дополнительную терапию были больше.

Кроме того, был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность» для снижения риска смерти от ССЗ на 1% (таблица 2).

Для оценки эффективности снижения 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССЗ был рассчитан показатель соотношения «затраты-эффективность». Дополнительные расходы на снижение 10-летнего ожи-

Таблица 1. Стоимость основной и дополнительной терапии в группе карведилола и метопролола (руб.)

Препарат	Лекарственная терапия на 160 пациентов			средняя стоимость 24 недель лечения для пациента	средняя стоимость месяца лечения для пациента
	основная	дополнительная	всего		
Карведилол	392 760	46 385	439 145	2 745	457,4
Метопролол	118 890	53 157	172 047	1 075	179,2

Таблица 2. Затраты и эффективность в обеих группах через 24 недели терапии

Показатель	Карведилол	Метопролол	Δ
24 недели С, руб	439 145	172 047	267 098
Ef, Δ%	4,2	3,3	0,9
CER (затраты в рублях на снижение риска на 1%)	104 558,3	52 135,4	296 775,6

даемого риска смерти от ССЗ были разделены на величину дополнительного снижения данного риска (рисунок 3Б). Данный расчет показал, что через 24 недели терапии, основанной на карведилоле, стоимость дополнительного снижения 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССЗ на 1% составила для одного пациента 1854,8 руб.

### Обсуждение результатов

Несмотря на огромное количество исследований, выполненных по самым строгим требованиям доказательной медицины, а также множество мета-анализов, обобщающих их результаты, до сих пор высказываются противоречивые суждения о том, каким именно препаратам следует отдавать предпочтение в качестве препаратов первой линии для лечения больных с АГ. Интересно, что за последние годы не было предложено ни одной принципиально новой группы антигипертензивных препаратов, и первенство выбора оспаривают в основном препараты, внедренные в клиническую практику как минимум более 10 лет тому назад. В рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов 2007 г. [14] выделяют два БАБ (карведилол и небиволол), не обладающие отрицательным метаболическим эффектом (в рекомендациях ВНОК [15] к этому списку добавлен бисопролол), однако эти заключения не подкреплены результатами контролируемых сравнительных исследований.

Если у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или у пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка БАБ с вазодилатирующим действием, в частности карведилол, изучен достаточно полно, то нет ни одного крупного рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивали бы эффект и влияние на прогноз данного БАБ у больных с АГ и метаболическими нарушениями [16-19]. С одной

стороны, обобщающие данные клинических исследований с антигипертензивными препаратами свидетельствуют о том, что влияние на нарушение углеводного обмена и возникновение новых случаев сахарного диабета (СД) у БАБ и диуретиков выражено сильнее, чем у ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и антагонистов кальция [20]. С другой стороны, применение карведилола в отличие от метопролола у больных с СД, т.е. у пациентов с наиболее выраженными метаболическими нарушениями, не привело к ухудшению контроля уровня глюкозы в крови и даже сопровождалось улучшением отдельных показателей метаболизма [21].

В исследовании КАМЕЛИЯ практически впервые сравнили эффективность и безопасность двух БАБ у больных АГ и сопутствующим ожирением или избыточной массой тела. Такие больные, как известно, составляют немалую часть от всех больных АГ, соответственно, проблема выбора антигипертензивной терапии у них является важной с практической точки зрения. Результаты исследования показали, что антигипертензивная терапия, основанная на карведилоле или метопрололе (при неэффективности БАБ к ним добавляли амлодипин, а затем гидрохлортиазид), позволила достичь целевых цифр АД примерно у 96% больных. В ходе фармакоэкономического анализа было показано, что стоимость достижения данного эффекта через 24 недели терапии при использовании карведилола была примерно в 2,5 раза выше, чем при применении метопролола, в то время как исходно стоимость месячной дозы карведилола и метопролола различалась примерно в 2,7 раз. Это может служить подтверждением мнения, что не всегда более дешевая на данный момент технология останется такой же дешевой при ее длительном использовании.

Известно, что при длительном лечении АГ экономически более выгодное соотношение "стоимость/эффективность" имеют диуретики и БАБ [22]. Однако необходимо помнить, что экономическая эффективность гипотензивной терапии определяется не только ценой конкретного препарата, необходимо учитывать влияние терапии на сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании КАМЕЛИЯ было показано, что существуют достоверные различия между двумя БАБ во влиянии на показатели метаболизма: карведилол (в отличие от мето-

пролола) снижал содержание глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови, улучшал показатели липидного спектра [11]. Возможно, что подобные свойства карведилола привели к несколько большему снижению 10-летнего ожидаемого риска смерти от ССЗ в таком относительно непродолжительном исследовании. На данный момент мы не можем отвергнуть гипотезу, что более длительный прием антигипертензивной терапии, основанной на карведилоле, приведет к более значимому снижению 10-летнего риска смерти от ССЗ, а стоимость лечения или коррекция метаболических нарушений, в том числе и новых случаев СД, при приеме обычных БАБ может существенно отразиться на результатах фармакоэкономической оценки антигипертензивной терапии в сравнении с карведилолом, тем более что определенные предпосылки для такого суждения уже имеются.

Стоимость дополнительного снижения риска в течение 24 недель терапии, на первый взгляд, оказалась довольно высокой, однако, стоимость дополнительного снижения риска развития ИБС только при изменении образа жизни, как показали исследования, является более затратным мероприятием [23, 24].

Несмотря на то, что рентабельность комбинированной антигипертензивной терапии только изучается, тем не менее, привлечение внимания к экономическим аспектам использования тех или иных методов профилактики, диагностики и лечения в будущем позволит сформировать новые взгляды на проблемы стоимости различных медицинских вмешательств и по-

может найти адекватные способы рационализации системы здравоохранения [5, 22].

## Заключение

Фармакоэкономический анализ результатов исследования КАМЕЛИЯ (сравнение терапии, основанной на Карведилоле и Метопрололе, у больных артериальной гипертензией и Избыточной массой тела/ожирением. Многоцентровое, открытое, параллельное, ступенчатое, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровня артериального давления при длительной терапии) показал, что терапия, основанная на карведилоле, в отличие от терапии метопрололом, сопровождается большими затратами на достижение эффекта по коррекции АД и снижению риска ССЗ, но в определенной мере дополнительные затраты компенсируются благоприятным эффектом на показатели метаболизма и более выраженным влиянием на снижение десятилетнего ожидаемого риска смертности от ССЗ. Это позволяет рекомендовать или отдавать предпочтение карведилолу при назначении БАБ больным с АГ и метаболическими факторами риска.

Безусловно, более длительные исследования необходимы для того, чтобы в полной мере оценить влияние терапии БАБ с вазодилатирующим действием на прогноз у пациентов с АГ с сопутствующими метаболическими нарушениями (метаболическим синдромом или отдельными его компонентами).

## Литература

1. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека 2007; 9: 73-78.
2. Booth N., Jula A., Aronen P. et al. Cost-effectiveness analysis of guidelines for antihypertensive care in Finland. BMC Health Serv Res 2007; 7:172.
3. Elliott W.J. The costs of treating hypertension: what are the long-term realities of cost containment and pharmacoconomics? Postgrad Med 1996;99(4):241-8, 251-2.
4. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии. Кардиология 1997; 9: 70-80.
5. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С. и др. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). Фармакоэкономика 2009; 1: 3-6.
6. Sancho L.G. Reviewing the literature of cost-effectiveness and cost-utility analysis in health. Cad Saude Publica 2008;24(12):2735-46.
7. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.: «Ньюдиамед»; 2004.
8. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;4(5):34-8.
9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 5(1):23-27.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 5(2):33-38.
11. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Исследование «КАМЕЛИЯ». Научная значимость и рекомендации для практического врача. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 5(4): 7-8.
12. www.AptekaMos.ru
13. Захаревич О.А., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Анализ минимизации затрат и «затраты-эффективность» для лечения больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Бюллетень клинико-экономического анализа 2001; 2: 47-51.
14. 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.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009. С. 7-37.
16. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344(22):1651-1658.
17. 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): 7-14.
18. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357(9266): 1385-90.
19. Remme W.J., Riegger G., Hildebrandt P. et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). Cardiovasc Drugs Ther 2004;18(1):57-66.
20. Elliott W.J., Mayer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369(9557): 201-207.
21. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292(18):2227-2236.
22. Остроумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И., Ищенко К.А. Дифференцированный подход к терапии артериальной гипертензии с учетом фармакоэкономики: возможности иАПФ. Качественная клиническая практика 2003; 1: 38-45.
23. Finkelstein E.A., Troped P.J., Will J.C., Palombo R. Cost-effectiveness of a cardiovascular disease risk reduction program aimed at financially vulnerable women: the Massachusetts WISEWOMAN project. J Womens Health Gen Based Med 2002;11(6):519-26.
24. Finkelstein E.A., Khavjou O., Will J.C. Cost-effectiveness of WISEWOMAN, a Program Aimed at Reducing Heart Disease Risk among Low-Income Women. J Womens Health (Larchmt) 2006;15(4): 379-89.

Поступила 17.08.2010  
Принята в печать 19.08.2010



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>



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., Кутышенко 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., Толыгина 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., Кутышенко 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



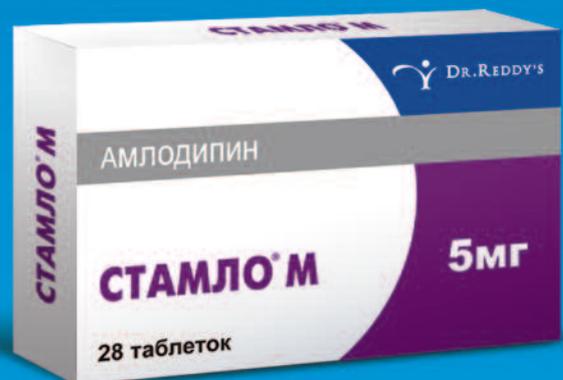
*Легкое дыхание сердца!*

## 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



# КАК ВЛИЯЕТ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЭРЕКТИЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ: ФОКУС НА СОЧЕТАНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА

М.Н. Мамедов\*, М.В. Строева, М.Н. Ковригина, Е.А. Поддубская

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

**Как влияет антигипертензивная терапия на метаболические параметры и эректильную функцию у мужчин с артериальной гипертонией и высоким сердечно-сосудистым риском: фокус на сочетание лизиноприла и амлодипина**

М.Н. Мамедов\*, М.В. Строева, М.Н. Ковригина, Е.А. Поддубская

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

**Цель.** Изучить антигипертензивный и метаболические эффекты комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и антагониста кальция амлодипина у лиц с артериальной гипертонией (АГ) и высоким сердечно-сосудистым риском.

**Материал и методы.** В исследование включен 21 мужчина в возрасте 30-59 лет с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском (по европейской шкале SCORE >5%). Всем пациентам исходно и в конце исследования выполнены анкетирование, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрические исследования, оценка липидного спектра крови и мочевой кислоты, глюкозотолерантный тест. Эректильную функцию определяли с помощью шкалы Международного индекса эректильной функции. После отмены ранее принимаемых антигипертензивных препаратов всем пациентам были назначены лизиноприл (Лизинорил, Д-р Редди'с) в дозе 10 мг/сут и амлодипин (Стамло М, Д-р Редди'с) 5 мг/сут. Длительность исследования составила 6 мес.

**Результаты.** Через 4 нед на фоне комбинированной терапии систолическое и диастолическое АД снизились на 9,3 и 5,2%, а через 24 нед – на 14,7 и 7,2%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Целевые уровни АД достигнуты у 85% пациентов. Антигипертензивная терапия продолжительностью 6 мес практически не влияла на показатели липидного спектра, уровни мочевой кислоты, глюкозы натощак и через 2 ч после углеводной нагрузки. У 35% мужчин исходно выявлена эректильная дисфункция легкой и умеренно-легкой степени. На фоне комбинированной антигипертензивной терапии у мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском средние показатели эректильной функции не изменились.

**Заключение.** У мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском антигипертензивная терапия лизиноприлом и амлодипином длительностью 6 мес способствовала статистически значимому снижению АД, что ассоциировалось с нейтральным действием на показатели липидного спектра, углеводного, пуринового обменов и эректильную функцию.

**Ключевые слова:** антигипертензивная терапия, высокий сердечно-сосудистый риск, метаболические эффекты, эректильная дисфункция.

**РФК 2010;6(4):491-496**

**Effect of antihypertensive therapy on metabolic profile and erectile function in hypertensive men with high cardiovascular risk: focus on the combination of lisinopril and amlodipine**

M.N. Mamedov\*, M.V. Stroeveva, M.N. Kovrigina, E.A. Poddubskaya

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

**Aim.** To study the antihypertensive and metabolic effects of lisinopril plus amlodipine combination in hypertensive men with high cardiovascular risk.

**Materials and methods.** Hypertensive men ( $n=21$ ) with high cardiovascular risk (SCORE scale >5%) aged 30-59 y.o. were included in the study. Questionnaire survey, blood pressure (BP) and heart rate measuring, anthropometric studies, evaluation of the plasma lipid profile, uric acid level and glucose tolerance test were performed at baseline and at the end of the study. Erectile function was assessed by International index of erectile function (IIEF) score. After the cancellation of previous antihypertensive drugs patients were prescribed lisinopril 10 mg QD and amlodipine 5 mg QD. The duration of the study was 6 months.

**Results.** In 4 weeks of the treatment systolic and diastolic BP decreased by 9.3 and 5.2%, and in 24 weeks – by 14.7 and 7.2% respectively ( $p < 0.05$ ). Target BP levels were achieved in 85% of patients. Antihypertensive therapy during 6 months had no significant effect on the plasma lipid profile, glucose and uric acid levels. The mild to moderate-mild erectile dysfunction were detected in 35% of men before therapy. Erectile function indices in hypertensive men with high cardiovascular risk had not changed during combined antihypertensive therapy.

**Conclusion.** Antihypertensive therapy with lisinopril and amlodipine in hypertensive men with high cardiovascular risk during 6 months led to a statistically significant reduction of BP level without affect plasma lipid profile, glucose and uric acid levels as well as erectile function.

**Key words:** antihypertensive therapy, high cardiovascular risk, metabolic effects, erectile dysfunction.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):491-496**

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

Сведения об авторах:

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, д.м.н., руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

**Строева Марина Викторовна**, соискатель ученой степени к.м.н. при той же лаборатории

**Ковригина Марина Николаевна**, м.н.с. той же лаборатории

**Поддубская Елена Александровна**, с.н.с. той же лаборатории

## Введение

В последних европейских и российских рекомендациях по артериальной гипертонии (АГ) большое значение уделяется сопутствующим метаболическим факторам риска, имеющим важное прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1,2]. С другой стороны, метаболические на-

рушения встречаются довольно часто среди лиц с общесоматическими заболеваниями. Например, по данным ГНИЦ Профилактической Медицины, среди лиц, страдающих АГ не менее 5 лет, метаболические факторы риска выявляются в 70% случаев, причем в большинстве случаев они сочетаются [3].

Мета-анализ крупных исследований [4] свидетельствует, что антигипертензивные препараты с различными механизмами действия не одинаково влияют на метаболические нарушения. При длительном применении бета-блокаторы и тиазидные диуретики могут проявлять слабовыраженные негативные метаболические эффекты. В то же время, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II рассматриваются в качестве препаратов с нейтральным или слабopоложительным метаболическим действием [4].

Согласно европейским рекомендациям, достижение целевых уровней АД требует увеличения дозы препаратов и сочетания двух и более антигипертензивных препаратов, что предполагает нарастание возможных побочных действий [1]. Поэтому изучение метаболических эффектов наряду с гипотензивным действием сочетанной антигипертензивной терапии является актуальной проблемой в современной кардиологии.

Кроме того, некоторые антигипертензивные препараты могут ухудшать эректильную функцию у мужчин [5,6]. Показано, что до 40% нелеченых пациентов с АГ и до 60% пациентов на фоне лечения могут иметь те или иные изменения сексуальной функции [7].

Целью настоящего исследования является изучить антигипертензивный и метаболические эффекты, а также влияние на эректильную функцию комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и антагониста кальция амлодипина у мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском.

## Материал и методы

В открытое несравнительное клиническое исследование был включен 21 мужчина в возрасте 30-59 лет с АГ 1-2 степени (критерии ВНОК от 2008 года) и высоким сердечно-сосудистым риском (по Европейской шкале SCORE >5%).

**Критерии не включения в исследование:**

- сахарный диабет 1-го и 2-го типов;
- тяжелые нарушения ритма и проводимости;
- ИБС, стенокардия напряжения ФК III-IV степени, нестабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность I-III стадии, в т.ч. обусловленная перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда;
- бронхиальная астма и дыхательная недостаточность;

- нарушение мозгового кровообращения;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы в стадии обострения;
- заболевания щитовидной железы;
- онкологические заболевания;
- прием антикоагулянтов;
- аллергические реакции на компоненты действующего вещества лизиноприла и амлодипина в анамнезе.

### Клинико-инструментальные исследования

Всем пациентам до и после исследования были проведены следующие мероприятия:

**Анкетирование.** Опрос для регистрации социально-демографических, поведенческих факторов риска, сопутствующих заболеваний и учета принимаемых препаратов.

**Измерение АД и ЧСС.** Офисное измерение систолического и диастолического АД с точностью до 2 мм рт.ст., а также ЧСС двукратно с 5-минутным интервалом в положении сидя. Для анализа использовали среднюю величину из двух измерений.

**Антропометрические исследования.** Измерение роста с точностью до 0,5 см; массы тела с точностью до 0,1 кг; окружности талии с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела к росту ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

### Лабораторные исследования

Забор крови из локтевой вены осуществляли утром натощак после 12-часового голодания.

**Липиды крови.** Содержание общего холестерина (ХС, моль/л) и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Hitap» на автоанализаторе «Aironе-200» (США). Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП; ммоль/л) определяли тем же методом, что и общего ХС, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) фосфовольфраматом  $\text{Na}$  с  $\text{MgCl}_2$ . Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald et al.  $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{общий ХС} - (\text{TГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$  [8].

**Показатели углеводного обмена.** Концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на глюкометре «Эксан-Г» натощак и через 2 часа на фоне теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с применением 75 г глюкозы.

Сывороточный уровень мочевой кислоты (мкмоль/л) количественно определялся ферментативным методом с уриказой и пероксидазой (автоматический анализатор «LIVIA», Польша).

Эректильная функция определялась с помощью шкалы Международного индекса эректильной функции (МИЭФ).

На основании ответа на 5 вопросов суммируется общее число баллов, что позволяет определить норму (22-25) и различные степени нарушения эректильной функции (17-21 – легкая степень, 12-16 – умеренно-легкая степень, 8-11 – умеренная степень, 5-7 – тяжелая степень) [9].

#### Протокол исследования

После отмены принимаемых ранее антигипертензивных препаратов и отмывочного периода всем пациентам были назначены лизиноприл (Листрил, Д-р Редди'с) в суточной дозе 10 мг и амлодипин (Стамло М, Д-р Редди'с) 5 мг. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Исходно и по окончании исследования у всех пациентов были оценены уровень АД, ЧСС, липидный спектр, уровень гликемии натощак и через 2 часа после глюкозной нагрузки, сывороточный уровень мочевой кислоты и эректильная функция с помощью МИЭФ. Кроме того, уровень АД оценивался на визите через 4 недели лечения. Наряду с этим все пациенты были обеспечены дневником самоконтроля АД и регистрации нежелательных явлений.

#### Статистический анализ

Данные представлены в виде средних арифметических значений среднего и ошибок среднего ( $M \pm m$ ). Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica", версия 5.0, разработанная для Microsoft Windows (Statsoft Inc.). Достоверность различий оценивали по методу вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

Таблица 1. Клиническая характеристика и поведенческие факторы риска мужчин с АГ и метаболическими нарушениями (n=21)

Показатель	Значение
Возраст, лет	52,5±1,5
Курение, n (%)	13 (61,9%)
АГ, n (%)	
1 степень	15 (71%)
2 степень	6 (29%)
Употребление алкоголя, n (%)	4 (19%)
Гиподинамия, n (%)	14 (66,7%)
Наследственная отягощенность по ССЗ, %	
По АГ	67%
По ожирению	48%
По ИБС	19%
По инсульту	9%
Сопутствующие заболевания, %	
Остеохондроз	28%
Хронический бронхит	19%
Хронический гастрит	9%
Язвенная болезнь желудка	9%
Мочекаменная болезнь	9%

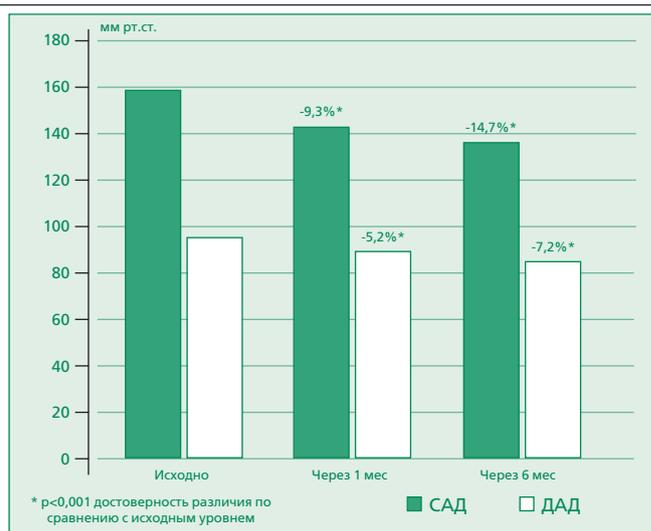


Рисунок 1. Снижение систолического и диастолического АД на фоне 6-месячной комбинированной антигипертензивной терапии

В таблице 1 представлены социально-демографические данные и поведенческие факторы риска пациентов, включенных в исследование. В момент включения в исследование большинство мужчин курили (выкуривание хотя бы одной сигареты/папиросы в сутки) и вели малоподвижный образ жизни (положение сидя более 5 ч в день и ходьба пешком ежедневно <30 мин и/или занятия физкультурой <2 ч в неделю). Каждый пятый пациент злоупотреблял алкоголем (эквивалент  $\geq 168$  г этанола в неделю). Обращал на себя внимание и тот факт, что у каждого второго пациента имелась наследственная отягощенность по ССЗ, что также имеет негативное прогностическое значение.

Через 4 недели на фоне комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом 10 мг/сут и амлодипином 5 мг/сут систолическое АД снизилось на 9,3%, тогда как через 24 недели это снижение достигло 14,7%, что носило статистически значимый характер (рисунок 1).

Аналогичная, но менее выраженная тенденция отмечается в динамике диастолического АД. Так, через 1 месяц диастолическое АД снизилось на 5,2%, через 6 месяцев динамика ее снижения составила 7,2% (рисунок 1).

В целом, в конце исследования у 18 (87,5%) пациентов с АГ 1 и 2 степени достигнуты целевые уровни АД.

Одной из главных задач исследования было изучение метаболических эффектов сочетанной антигипертензивной терапии. С этой целью нами была отслежена динамика параметров липидного спектра, гликемии натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы, а также уровня мочевой кислоты. Полученные результаты представлены в таблице 2, согласно которым проводимая в течение 6 месяцев антигипертензивная тера-

Таблица 2. Динамика метаболических параметров на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Исходно	Через 6 мес	p
Общий ХС, ммоль/л	5,95±0,18	5,87±0,19	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,02±0,03	1,04±0,03	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	4,09±0,16	4,03±0,18	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,83±0,15	1,75±0,13	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,69±0,34	5,50±0,17	>0,05
Глюкоза крови через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, ммоль/л	5,81±0,24	5,97±0,24	>0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	377,9±0,4	373,2±15,8	>0,05

пия не оказывала существенного влияния на основные метаболические показатели.

Эректильная функция мужчин репродуктивного возраста с наличием АГ и высокого сердечно-сосудистого риска была оценена с помощью анкеты МИЭФ. Исходный суммарный средний показатель МИЭФ составил 23,3±0,4 баллов. Исходно эректильная дисфункция легкой и умеренно-легкой степени выявлена у 8 (38,1%) мужчин, включенных в исследование. На фоне проведенной терапии комбинированная антигипертензивная терапия не оказала значимого влияния на показатели эректильной функции мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском (рисунок 2). Более того, в подгруппе пациентов с наличием эректильной дисфункции не отмечалось ее ухудшения на фоне интенсивной антигипертензивной терапии.

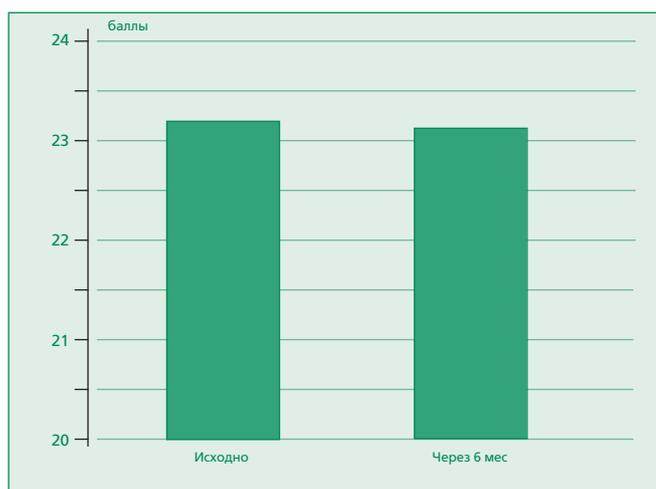


Рисунок 2. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на эректильную функцию у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями (по результатам анкеты МИЭФ)

## Обсуждение

Значимость метаболических факторов риска, включающих абдоминальное ожирение, дислипидемию и ранние нарушения углеводного обмена, не вызывает сомнения в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [10-13]. С этой точки зрения изучение метаболических эффектов антигипертензивной терапии приобретает всё большую актуальность. В литературе имеется достаточное количество данных по метаболическим эффектам отдельно взятых антигипертензивных препаратов [14-19]. Однако влияние сочетанной антигипертензивной терапии на липидный спектр, показатели углеводного и пуринового обменов мало изучено [4].

Эффективность сочетанной антигипертензивной терапии, в том числе у лиц с метаболическими нарушениями, доказана в нескольких крупных исследованиях [20-22]. В частности, было продемонстрировано, что длительное применение сочетания различных антигипертензивных препаратов способствует снижению риска мозговых инсультов, всех сердечно-сосудистых событий, а также смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми осложнениями [20-22].

Комбинация ингибиторов АПФ и антагонистов кальция является одной из наиболее оптимальных для применения у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями. В международном многоцентровом клиническом исследовании ASCOT (продолжительностью 5,5 лет) было показано, что, несмотря на сопоставимый эффект в достижении первичных конечных точек, сочетание амлодипина с периндоприлом по сравнению с сочетанием ателолола с гипотиазидом лучше снижает смертельные и несмертельные случаи мозгового инсульта (327 против 422; 0,77, 0,66-0,89,  $p=0,0003$ ), суммарный показатель сердечно-сосудистых событий (1362 против 1602; 0,84, 0,78-0,90,  $p<0,0001$ ) и общую смертность (738 против 820; 0,89, 0,81-0,99,  $p=0,025$ ) [20]. В исследовании ACCOMPLISH, где 60% пациентов имели сахарный диабет, сочетание ингибитора АПФ (беназаприл) с антагонистом кальция (амлодипин) также лучше снизило риск развития сердечно-сосудистых событий, чем сочетание беназаприла и гипотиазидом [22].

В настоящем исследовании для оценки эффективности комбинированной антигипертензивной терапии нами были поставлены несколько вопросов: каковы частота достижения целевых уровней АД, метаболические эффекты и влияние на эректильную функцию? С этой целью мы использовали широко применяемые в практике два антигипертензивных препарата: ингибитор АПФ лизиноприл и антагонист кальция амлодипин. Ограничением этого исследования является оценка динамики изучаемых параметров по сравнению только с исходным уровнем.

В конце исследования у лиц с АГ 1-2 степени и высоким сердечно-сосудистым риском отмечается достоверное снижение САД и ДАД, что позволило достигнуть целевых уровней в более чем 80% случаев. Полученные результаты сопоставимы с результатами других исследователей. Так, по данным Destro M. и соавторов (the EX-EFFeCTS Study), сочетание 5 мг амлодипина с валсартаном в дозе 160 мг позволило достичь целевых уровней САД (<140 мм рт.ст.) в 57,4% случаев и ДАД (<90 мм рт.ст.) в 84,8% случаев [23]. В другом исследовании, проведенном Barrios V. и соавторами, также продемонстрировано, что фиксированная комбинация лерканидипина с эналаприлом позволяет достигнуть целевого уровня АД в 69,6% случаев [24].

Известно, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция имеют слабopоложительное или нейтральное влияние на метаболические показатели [2,4]. Можно предположить, что их сочетание также окажется метаболически благополучным. В настоящем исследовании большинство пациентов исходно имели "мягкую" гиперхолестеринемию с гипертриглицеридемией или без неё и низким ХС ЛВП. После лечения показатели липидного спектра существенно не изменились. Аналогичная тенденция получена и по уровню гликемии натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки.

В последние годы влияние антигипертензивной терапии на эректильную функцию широко обсуждается [5, -7, 25, 26]. Этот фактор влияет не только на качество жизни мужчин, но и на приверженность длительной терапии. К сожалению, врачи редко уделяют этому должное внимание, фокусируясь на основных целях и задачах лечения [26]. Между тем, до 40% нелеченых пациентов с АГ и до 60% пациентов на фоне лечения могут иметь те или иные изменения сексуальной функ-

ции [7]. Существующие сегодня классы антигипертензивных препаратов оказывают различное влияние на ее состояние. Некоторые антигипертензивные препараты могут ухудшать эректильную функцию у мужчин [5,6]. К числу этих препаратов относятся диуретики, бета-адреноблокаторы. Обзор литературных данных демонстрирует, что хлорталидон и атенолол вызывают нарушение сексуальной функции у мужчин и в меньшей степени у женщин [27]. С другой стороны, у больных, получавших антигипертензивные препараты, механизм действия которых направлен на блокирование ренин-ангиотензиновой системы, вероятность развития эректильной дисфункции менее выражена [26]. Для оценки сексуального здоровья мы использовали наиболее широко распространенную шкалу – Международный индекс эректильной функции, состоящий из 5 вопросов. Сумма баллов позволяет определить норму и 4 степени эректильной дисфункции [8]. Сочетанная антигипертензивная терапия не вызвала ухудшения средних значений эректильной функции у мужчин с АГ и сердечно-сосудистым риском, включая мужчин, исходно имеющих эректильную дисфункцию различной степени.

## Заключение

Таким образом, у мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском антигипертензивная терапия с использованием ингибитора АПФ лизиноприла и антагониста кальция амлодипина с продолжительностью 6 месяцев способствовала достижению целевых уровней АД в 85% случаев, что сочетается с нейтральным действием на показатели липидного спектра, углеводного, пуринового обменов и эректильную функцию.

## Литература

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):1-32.
3. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. Пособие для врачей. М.: Медицинская книга; 2007.
4. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. М.: Универсум Паблишинг; 2005.
5. Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with anti-hypertensive therapy. *Blood Press Suppl* 1997;1:47-51.
6. Ferrario C.M., Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(6):424-32.
7. Лоран О.Б., Сегал А.С., Верткин А.Л. и др. Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2002;(9):39-42.
8. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
9. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30.
10. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач* 2001; 7:3-6.
11. 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.
12. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25(21):1880-90.
13. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Curr Hypertens Rep* 2001;3(3):184-9.
14. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.

15. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153):611-6
16. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА; 2006.
17. Sanjuliani A.F., Francischetti E.A., Genelhu de Abreu V., Uelers Braga J. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004;7(1-4):19-25.
18. Dahl f B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003.
19. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9426):1198-204.
20. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895-906.
21. Pepine C., Handberg E.M., Cooper-deHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21):2805-16.
22. Weber M.A., Bakris G.L., Dahl f B. et al Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press* 2007;16(1):13-9.
23. Destro M., Luckow A., Samson M. et al. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFECTS Study. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(4):294-302.
24. Barrios V., Escobar C., Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: perspectives on lercanidipine-enalapril. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):847-53.
25. Della Chiesa A., Pfiffner D., Meier B., Hess O.M. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2003;17(8):515-21.
26. Моисеев С.В., Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и сексуальная функция у мужчин и женщин. *Клиническая фармакология и терапия* 2006;15(3):43-48.
27. Мамедов М.Н. Стратегия единого подхода к диагностике и лечению эректильной дисфункции, андроген-дефицитного состояния и сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицинская книга; 2009.

Поступила 26.07.2010  
Принята в печать 16.08.2010

# СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА БИСОПРОЛОЛА И ЕГО ДЖЕНЕРИКА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н.Ю. Григорьева\*, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов

Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

## Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Н.Ю. Григорьева\*, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов

Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

**Цель.** Сравнить клиническую эффективность и влияние на функцию эндотелия оригинального бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** В исследование включены 72 пациента: группа 1 – 36 больных, которым назначен оригинальный бисопролол конкор, группа 2 – 36 больных, которым назначен дженерик бисопролола бипрол. Исходно и через 12 нед лечения проведены проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией; офисное измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) утром в покое через 2 ч после приема бета-адреноблокатора; суточное ЭКГ-мониторирование; исследование функции внешнего дыхания (ФВД), а также изучены концентрации метаболитов оксида азота.

**Результаты.** Через 12 нед лечения в обеих группах достигнут гипотензивный и антиишемический эффекты, однако значимые данные об улучшении эндотелиальной функции ( $p < 0,001$ ) получены только у больных группы 1. При суточном ЭКГ-мониторировании в группе 1 отмечено снижение ЧСС через 12 нед с  $98,6 \pm 2,5$  до  $58,6 \pm 3,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ); в группе 2 – с  $96,9 \pm 4,9$  до  $66,3 \pm 5,6$  уд/мин ( $p < 0,001$ ). Достигнутая ЧСС в группе 1 была статистически значимо меньше, чем в группе 2 ( $p < 0,001$ ). Отрицательные изменения ФВД через 4 нед лечения отсутствовали в обеих группах, однако через 12 нед лечения в группе 2 зарегистрировано статистически значимое снижение показателей ФВД.

**Заключение.** Проведенное сравнение двух препаратов бисопролола – оригинального и дженерика – у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ выявило большую клиническую эффективность и лучшую переносимость оригинального лекарственного средства.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, бисопролол.

**РФК 2010;6(4):497–501**

## Comparison of clinical efficacy of original bisoprolol and its generic drug in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease

N.Yu. Grigorieva\*, E.G. Sharabrin, A.N. Kuznetsov

Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

**Aim.** To compare clinical efficacy and effect on endothelium function of original bisoprolol and its generic in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** Patients with the stable angina and COPD ( $n=72$ ) were included into the study. Patients were randomized for treatment with the original bisoprolol (1st group;  $n=36$ ) and the generic bisoprolol (2nd group;  $n=36$ ). Endothelium-dependent vasodilation test, office measurement of heart rate in 2 hours after bisoprolol taking, 24-hour electrocardiogram-monitoring, evaluation of respiratory function, level of nitrogen oxide metabolites were performed initially and in 12 weeks.

**Results.** Antihypertensive and antiischemic effects were observed in both groups in 12 weeks of treatment. However significant improvements of endothelial function were detected only in patients of the 1st group. Heart rate reduction from  $98.6 \pm 2.5$  to  $58.6 \pm 3.5$  bt/min ( $p < 0.001$ ) was found with the 24 hour electrocardiogram-monitoring after 12 weeks of therapy in the 1st group and from  $96.9 \pm 4.9$  to  $66.3 \pm 5.6$  bt/min ( $p < 0.001$ ) in the 2nd group. Reached heart rate level in the 1st group was less than this in the 2nd group ( $p < 0.001$ ). Negative changes of respiratory function were absent in the both groups in 4 weeks of treatment, however significant reduction of respiratory indices was registered in the 2nd group after 12 weeks of treatment.

**Conclusion.** Original bisoprolol is more effective and tolerable than generic bisoprolol in patients with the stable angina and concomitant COPD.

**Key words:** stable angina, chronic obstructive pulmonary disease, endothelium dysfunction, bisoprolol.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):497–501**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): grigoreva28@mail.ru

Согласно Европейским рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца (ИБС), бета-адреноблокаторы (БАБ) являются главным средством лечения, то есть препаратами так называемой «стартовой линии» [1, 2]. Их применение нормализует и контролирует уро-

вень АД, предупреждает развитие ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма, а также значительно уменьшает частоту осложнений и улучшает прогноз жизни кардиологических пациентов (исследования CIBIS-III, MERIT-HF, SENIORS и др.) [3, 4, 5].

Несмотря на то, что для всех БАБ, в принципе, свойственны одни и те же эффекты (так называемые «класс-эффекты»), в настоящее время нет оснований полагать, что все эти препараты, оригинальные или дженерические, произведенные различными фирмами, будут обладать одинаковой клинической эффективностью [6]. В последнее время даже появился термин "И мы такие же" ("Me too drugs"), отражающий вольную интерпре-

Сведения об авторах:

**Григорьева Наталья Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии НижГМА

**Шарабрин Евгений Георгиевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии НижГМА

**Кузнецов Александр Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии НижГМА

тацию данных доказательной медицины и ничем не обоснованное перенесение свойств одного препарата (убедительно доказанных) на другой препарат той же группы, который мог вообще не изучаться в этом качестве [6].

Цель исследования — сравнить клиническую эффективность и влияние на функцию эндотелия оригинального бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией напряжения в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

## Материал и методы

Диагноз стабильная стенокардия устанавливался на основании общепринятых критериев [1, 7]. Использована классификация ИБС по ВОЗ (1979 г.) с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984). Сердечная недостаточность оценена по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964). Диагноз ХОБЛ определялся в соответствии с признаками, изложенными в Международной Программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009) [8]. Степень дыхательной недостаточности (ДН) определялась по выраженности одышки (А.Г. Дембо, 1957).

Критериями включения были:

- стабильная стенокардия не выше III функционального класса (ФК);
- ХОБЛ с дыхательной недостаточностью не более II степени вне обострения.

В исследование не включались больные нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 месяцев, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III ФК, ДН более II степени, ХОБЛ в стадии обострения, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Обследованы 72 пациента стабильной стенокардией с сопутствующей ХОБЛ в возрасте от 45 до 66 лет (в среднем  $56,7 \pm 6,9$  года), в том числе женщин.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Нижегородской региональной медицинской ассоциации (протокол № 41/2 от 24.03.2008).

Больным проведены полное клинико-инструментальное обследование, в том числе офисное измерение ЧСС утром в покое через 2 часа после приема БАБ, суточное ЭКГ-мониторирование («Brendwood 8800», Россия), исследование функции внешнего дыхания (ФВД; «Spirosift 3000», Япония), а также изучена функция эндотелия инструментальными и лабораторными методами.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D.S. Celermajer et

al. [9]. Основной характеристикой была степень (в процентах) увеличения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным. Визуализацию плечевой артерии осуществляли с помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковом аппарате «Acuson 128 XP/10» (США). Эндотелиальную дисфункцию диагностировали при увеличении диаметра плечевой артерии менее чем на 10% от исходного.

Концентрацию нитрат-(NO<sub>3</sub>) и нитрит-(NO<sub>2</sub>) ионов — метаболитов оксида азота, биохимических маркеров состояния эндотелиальной функции, определяли в сыворотке крови колориметрическим методом с помощью реакции Грисса [10]. Нормальными концентрациями считали NO<sub>2</sub>  $29,2 \pm 0,1$  мкмоль/л; NO<sub>3</sub>  $23,4 \pm 0,2$  мкмоль/л [11]. При их уменьшении констатировали эндотелиальную дисфункцию.

Исходно все пациенты получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), диуретики, антиагреганты, а также препараты группы нитратов. С целью исключения влияния последних на результаты диагностических тестов за сутки до их проведения нитраты были отменены, а также исключены другие возможные внешние источники этих химических соединений.

Методом закрытых конвертов больные разделены на две группы, которые были сопоставимы по изучаемым показателям (табл. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика изучаемых групп

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Число больных, n	36	36	-
Женщины, n (%)	10 (28)	11 (31)	0,3
Мужчины, n (%)	26 (72)	25 (69)	0,4
Средний возраст, лет	$56,0 \pm 6,3$	$57,2 \pm 5,8$	0,8
Стабильная стенокардия II ФК, n (%)	20 (56)	22 (61)	0,6
Стабильная стенокардия III ФК, n (%)	16 (44)	14 (39)	0,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (28)	14 (38)	0,3
Систолическое АД, мм рт.ст.	$166,4 \pm 15,9$	$167,1 \pm 13,2$	0,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$99,3 \pm 8,1$	$95,8 \pm 8,4$	0,9
ЧСС, уд/мин	$98,6 \pm 2,5$	$96,9 \pm 4,9$	0,8
Депрессия сегмента ST при суточном ЭКГ-мониторировании, n (%)	25 (69)	29 (80)	0,5
ЭЗВД, %	$3,22 \pm 1,51$	$3,21 \pm 1,23$	0,9
Концентрация NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	$15,73 \pm 2,54$	$15,56 \pm 2,84$	0,9
Концентрация NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	$17,19 \pm 3,51$	$16,91 \pm 2,89$	0,8

Отсутствие значимых различий между группами по демографическим характеристикам и исходным значениям АД, ЧСС, а также показателям, характеризующим функцию эндотелия, позволило провести корректный

сравнительный анализ.

Пациентам группы 1 назначен оригинальный бисопролол (Конкор, «Мерк», Германия), группы 2 – его дженерик (Бипрол, ЗАО «Макиз-фарма», Россия). Целевая доза (обеспечение 24-часовой защиты от ишемии при ЧСС 58-62 ударов в минуту при ее офисном измерении) [1,7] была подобрана методом титрования и составила у всех больных 10 мг/сутки. Больные продолжали прием антиагрегантов, иАПФ, диуретиков.

Через 12 недель после указанного лечения всем пациентам повторно проведены клиническое обследование, суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ), у всех изучена функция эндотелия. Для воспроизведения исходного уровня физической активности больным согласно дневнику самоконтроля давались рекомендации при повторном СМЭКГ выполнить такой же уровень физической активности. Принимая во внимание наличие сопутствующей ХОБЛ у всех больных, ФВД исследовали через 4 и 12 недель.

Исследование оценено как первичное, проспективное; тип дизайна – «сравнение результатов у одного и того же пациента» и «сравнение результатов в параллельных группах» [12].

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение;  $SD$  – среднее квадратичное отклонение. Распределение вариант изучаемых параметров было нормальным или близким к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80%-ный шанс обнаружения статистически значимой разности средних всех изучаемых параметров при 5%-ном уровне значимости ( $p < 0,05$ ). Значения показателя  $p$  менее 0,001 приведены как  $p < 0,001$ .

## Результаты

Стабильная стенокардия II ФК была у 42 (58%), III ФК – у 30 (42%). Инфаркт миокарда перенесли 24 (33%) пациента. Длительность ИБС составила в среднем  $5,3 \pm 2,4$  года (от 3 до 10 лет), ХОБЛ –  $8,9 \pm 5,4$  лет (от 3 до 15 лет). Все больные имели артериальную гипертонию 1-2-й степени. При поступлении в клинику целевой уровень артериального давления (АД)  $< 130/80$  мм рт.ст. наблюдали в группе 1 – у 8 (22%) больных, в группе 2 – у 6 (17%).

На основании результатов пробы с реактивной гиперемией и исследования концентрации метаболитов азота эндотелиальная дисфункция была диагностирована у всех обследованных (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены изучаемые показатели на фоне терапии. В группе 1 (принимавшие оригинальный препарат) через 12 недель лечения целевые циф-

Таблица 2. Изучаемые показатели через 12 недель лечения

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
ЧСС, уд/мин	$58,6 \pm 3,5$	$66,3 \pm 5,6$	0,002
Систолическое АД, мм рт.ст.	$125,5 \pm 7,9$	$123,2 \pm 9,8$	0,3
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$67,3 \pm 7,5$	$69,8 \pm 5,3$	0,8
Достижение целевых цифр ЧСС, n (%)	36 (100)	9 (25)	0,002
Достижение целевых цифр АД, n (%)	36 (100)	36 (100)	–
Депрессия сегмента ST при суточном ЭКГ-мониторировании, n (%)	36 (100)	36 (100)	–
ЭЗВД, %	$4,92 \pm 1,51$	$3,99 \pm 1,12$	$< 0,001$
Концентрация $NO_2$ , мкмоль/л	$18,53 \pm 1,97$	$15,83 \pm 2,19$	$< 0,001$
Концентрация $NO_3$ , мкмоль/л	$20,92 \pm 1,82$	$17,29 \pm 2,87$	$< 0,001$

ры АД  $< 130/80$  мм рт.ст. достигнуты у всех больных. В результате лечения среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с  $7,7 \pm 1,2$  до  $2,3 \pm 0,5$  в неделю (на 72%;  $p = 0,013$ ), потребность в нитроглицерине (НГ) – с  $6,2 \pm 1,4$  до  $2,1 \pm 0,5$  таблеток в неделю (на 67%;  $p = 0,006$ ). При суточном ЭКГ-мониторировании ишемические изменения миокарда (депрессия сегмента ST более 1 мм) не регистрировались. Отмечено значимое снижение ЧСС с  $98,6 \pm 2,5$  уд/мин (исходно) до  $58,6 \pm 3,5$  (через 12 недель) ( $p < 0,001$ ). Целевая ЧСС 58-62 уд/мин при офисном измерении зарегистрирована у всех обследованных. Показатель ЭЗВД увеличился с  $3,22 \pm 1,51\%$  до  $4,92 \pm 1,51\%$  ( $p < 0,001$ ). Возросли сывороточные концентрации метаболитов оксида азота:  $NO_2$  – с  $15,73 \pm 2,54$  мкмоль/л до  $18,53 \pm 1,97$  мкмоль/л ( $p = 0,002$ );  $NO_3$  – с  $17,19 \pm 3,51$  мкмоль/л до  $20,92 \pm 1,82$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Динамика объема форсированного выдоха за 1с ( $ОФВ_1$ ) – основного показателя, характеризующего степень бронхиальной обструкции, была следующая: исходно –  $69,01 \pm 4,61\%$  от должной величины (д.в.); через 4 недели –  $68,65 \pm 4,78\%$  от д.в. ( $p = 0,678$ ); через 12 недель –  $68,76 \pm 2,09\%$  от д.в. ( $p = 0,592$  по сравнению с исходной) (рис. 1).

В группе 2 (принимавшие дженерик) через 12 недель лечения целевые цифры АД отмечены у всех пациентов. В результате лечения среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с  $8,1 \pm 1,5$  до  $2,1 \pm 1,5$  в неделю (на 74%;  $p = 0,008$ ), как и потребность в НГ – с  $5,4 \pm 1,8$  до  $2,4 \pm 0,5$  таблеток в неделю (на 56%;  $p = 0,037$ ). По данным суточного ЭКГ-мониторирования, ишемическая депрессия сегмента ST не регистрировалась ни у одного больного. Наблюдалось

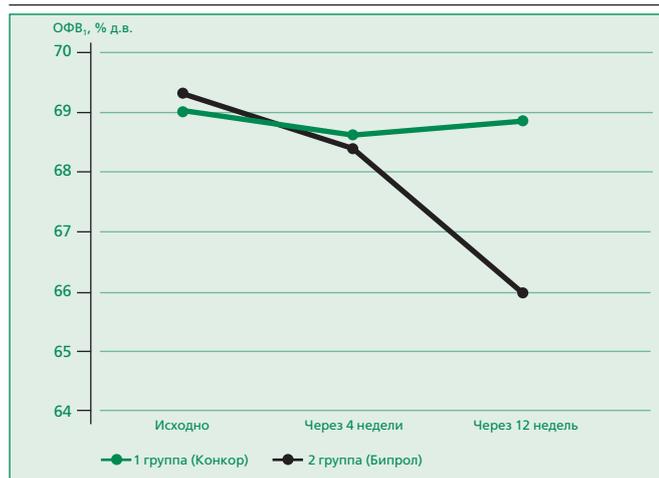


Рисунок 1. ОФВ<sub>1</sub> на фоне терапии (% от должного выдоха)

значимое снижение ЧСС с  $96,9 \pm 4,9$  уд/мин до  $66,3 \pm 5,6$  ( $p < 0,001$ ). При офисном измерении целевой диапазон ЧСС достигнут у 9 (25%) пациентов. Степень увеличения диаметра плечевой артерии при изучении ЭЗВД возросла с  $3,21 \pm 1,23\%$  до  $3,99 \pm 1,12\%$  ( $p = 0,1$ ), однако статистически значимой динамики показателя не выявлено. Содержание в сыворотке крови метаболита оксида азота  $NO_2$  существенно не изменилось: исходно —  $15,56 \pm 2,84$  мкмоль/л; через 12 недель —  $15,83 \pm 2,19$  мкмоль/л ( $p = 0,7$ ). Концентрация  $NO_3$  также не претерпела изменений: исходно —  $16,91 \pm 2,89$  мкмоль/л; через 12 недель —  $17,29 \pm 2,87$  мкмоль/л ( $p = 0,2$ ).

Динамика ОФВ<sub>1</sub> была следующая: исходно —  $69,21 \pm 5,11\%$  от д.в.; через 4 недели —  $68,45 \pm 3,98\%$  от д.в. ( $p = 0,711$ ); через 12 недель —  $66,01 \pm 4,23\%$  от д.в. ( $p = 0,038$  по сравнению с исходной) (см. рис. 1).

По уровню АД уменьшена доза иАПФ эналаприла с 5 до 2,5 мг у 3-х пациентов (8%) группы 1 и у 4-х (11%) — группы 2; уменьшена доза гипотиазиды с 25 до 12,5 мг у 4-х пациентов (11%) группы 1 и у 3-х (8%) — группы 2.

## Обсуждение

Оригинальный бета-адреноблокатор бисопролол производства компании «Мерк» (Германия) является оригинальным лекарственным средством, свойства и эффекты которого хорошо изучены и были доказаны в рандомизированных исследованиях [5, 13, 14]. Российский дженерический препарат бисопролола (бипрол) появился сравнительно недавно на отечественном фармацевтическом рынке. Эффективность последнего у больных ИБС и сопутствующей ХОБЛ требует доказательств.

У больных группы 1 и группы 2 наблюдалось статистически значимое снижение ЧСС по сравнению с исходными цифрами, что однозначно свидетельствует о хорошей клинической эффективности как оригиналь-

ного, так и дженерического препаратов у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ. Однако между группами имелось значимое различие по ЧСС в пользу оригинального препарата конкор.

Мы разделяем суждение Е.Г. Зарубиной с соавт. [15] и В.С. Задионченко с соавт. [16] о важности оценки функции эндотелия для определения риска сердечно-сосудистых осложнений. У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ эндотелий находится под воздействием множественных повреждающих факторов, таких как длительно существующая гипоксия, персистирующее воспаление, гемодинамическая перегрузка, курение, которые значительно повышают активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и выброс катехоламинов, в частности норадреналина [17]. Увеличивается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. В противовес ему снижается способность эндотелия синтезировать и высвободить эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин ( $PGI_2$ ), простагландин  $E_2$  ( $PGE_2$ ) и оксид азота (NO).

После 12 недель применения оригинального бисопролола наблюдались статистически значимое увеличение ЭЗВД, а также концентрации метаболитов оксида азота по сравнению с исходными величинами. Однако ни один из показателей не достиг нормальных значений: ЭЗВД была ниже нормы в  $2,4 \pm 0,8$  раза, концентрация  $NO_2$  — в  $1,6 \pm 0,2$ ,  $NO_3$  — в  $1,2 \pm 0,1$  раза, т.е. наблюдалось улучшение функции эндотелия, но не ее нормализация. Повышение концентрации  $NO_2$  и  $NO_3$  однозначно свидетельствовало об увеличении синтеза NO в крови, что в свою очередь определило уменьшение вазоконстрикторных и усиление вазодилатационных реакций.

Дженерический препарат не оказал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения ЭЗВД, а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота.

Мы полагаем, что у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ только оригинальный бисопролол способен улучшить функциональное состояние эндотелия. Механизм такого действия объяснить непросто. Основным эффектом  $\beta_1$ -адреноблокатора бисопролола (как и любого БАБ) является блокада действия катехоламинов на адренергические рецепторы, поэтому улучшение функции эндотелия, по всей видимости, связано с уменьшением активности симпатoadренальной системы и снижением уровня оксидативного стресса. Одним из возможных механизмов является достижение целевых значений ЧСС и АД, что способствует уменьшению жесткости артериальной стенки. В этом случае пульсовый кровоток вызывает большее механическое растяжение артерий, более выраженную их деформацию, что сопровождается усилением процессов ак-

тивизации ионных каналов, накоплением ионов кальция в цитоплазме и, в конечном итоге, увеличением синтеза оксида азота [18].

Исходно у всех больных имелись нарушения бронхиальной проходимости. Через 12 недель у пациентов группы 1 (принимавших оригинальный препарат) показатели ФВД не изменились. По всей видимости, это обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) бисопролола.

У обследованных группы 2 (принимавших дженерический препарат) через 4 недели лечения не отмечалось значимой динамики показателей ФВД, однако через 12 недель зарегистрировано статистически значимое уменьшение показателей ФВД, что, однако, не сопровождалось клиническими проявлениями. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме дженерического бисопролола, вероятнее всего, обусловлено качеством его основной молекулы и нахо-

дящихся в нем вспомогательных веществ, которые могли повлиять на бронхиальную проходимость.

## Заключение

Оригинальный препарат бисопролола и изучаемый дженерик у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ обладают антиишемическим и антигипертензивным эффектами.

Только при назначении оригинального препарата достигаются целевой диапазон ЧСС и улучшение функции эндотелия, что позволяет реализовать долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты и говорить о его большей клинической эффективности.

С целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующую ХОБЛ, следует назначать оригинальный бисопролол.

## Литература

1. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
2. 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.
3. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.
4. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
5. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(16):2426-35.
6. Furberg C., Herrington D., Psaty B.M. Class effect. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 Приложение 4):1-32.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. Available on <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=552>
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction on children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
10. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. Клиническая лабораторная диагностика 2005;(6):15-8.
11. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2000;(2): 6-8.
12. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М: «Геотар-Мед»; 2004.
13. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S74-7.
14. Harting J., Becker K.H., Bergmann R. et al. Pharmacodynamic profile of the selective beta 1-adrenoceptor antagonist bisoprolol. *Arzneimittelforschung*. 1986;36(2):200-8.
15. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний. Клиническая медицина 2006;84(5):31-4.
16. Задонченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Российский кардиологический журнал 2006;(5):53-9.
17. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107(11):1514-9.
18. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. Учебно-методическое руководство. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2007.

Поступила 30.06.2010  
Принята в печать 20.07.2010

# КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

О.А. Агеенкова, В.А. Милягин, Н.Ю. Хозяинова\*

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

## Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших нарушение мозгового кровообращения

О.А. Агеенкова, В.А. Милягин, Н.Ю. Хозяинова\*

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

**Цель.** Оценить влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ периндоприлом, диуретиком с контролируемым высвобождением индапамидом, антагонистом кальциевых каналов дигидропиридинового ряда амлодипином на показатели суточного мониторирования артериального давления (АД), вариабельность сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) в ранний восстановительный период нарушения мозгового кровообращения (НМК).

**Материал и методы.** Обследованы 39 больных (28 мужчин, 11 женщин) с АГ 1-3 степени в ранний восстановительный период НМК. Периндоприл назначали в дозе 10 мг/сут, индапамид – 1,5 мг/сут. При отсутствии эффекта к комбинированной терапии (ингибитор АПФ+диуретик) добавляли антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/сут.

**Результаты.** У пациентов АГ, перенесших острое НМК, применение комбинированной терапии привело к значимому снижению систолического и диастолического АД (на 23,5% и 18,9%, соответственно); нормализации суточного профиля АД (количество «дипперов» увеличилось на 42,2%); улучшению показателя ригидности магистральных сосудов (снижению скорости распространения пульсовой волны на 12,9%) и показателей вариабельности сердечного ритма (увеличение SDNN, PNN50 и RMSSD на 7%, 20% и 25%, соответственно).

**Заключение.** Показаны преимущества комбинированной терапии (иАПФ, диуретик, антагонист кальция) в лечении пациентов с АГ, перенесших острое НМК.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, инсульт, периндоприл, индапамид.

**РФК 2010;6(4):502-507**

## Combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension after the stroke

O.A. Ageenkova, V.A. Milyagin, N.Yu. Hozyainova\*

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

**Aim.** To evaluate influence of the combined therapy with ACE inhibitor (perindopril), diuretic (indapamide) and dihydropyridine calcium channel blocker (amlodipine) on ambulatory blood pressure (BP) monitoring indices and heart rate variability in hypertensive patients during early recovery period of stroke.

**Material and methods.** 39 patients (28 men, 11 women) with arterial hypertension of 1-3 degrees during early recovery period after stroke were examined. They received perindopril 10 mg QD, indapamide – 1.5 mg QD. Calcium channel blocker amlodipine (5 mg QD) was added in case of insufficient effect of the ACE inhibitor plus diuretic combination.

**Results.** The combined antihypertensive therapy in hypertensive patients after the stroke led to significant decrease of systolic and diastolic BP (by 23.5% and 18.9%, respectively), normalization of BP daily profile (a number of «dippers» enlarged by 42.2%), improvement of the wall vessel rigidity (decrease in pulse wave velocity by 12.9%) and heart rhythm variability (increase in SDNN, PNN50 and RMSSD by 7%, 20% and 25%, respectively).

**Conclusion.** Advantages of the combined antihypertensive therapy (ACE inhibitor, diuretic, calcium channel blocker) in treatment of hypertensive patients after the stroke are shown.

**Key words:** arterial hypertension, stroke, perindopril, indapamide.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):502-507**

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

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) остаются важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире и занимают одно из первых мест среди причин смертности и инвалидизации. По прогнозам специалистов, к 2020 году общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний увеличится почти на три четверти и более половины из них составят НМК [1].

Одним из важнейших корригируемых факторов рис-

ка развития НМК является артериальное давление (АД). Артериальная гипертония (АГ), по данным различных исследований, является причиной инсульта в 50-70% случаев.

У больных с цереброваскулярными нарушениями и АГ планирование желаемого уровня снижения АД должно строиться с учетом компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики. При сохранности адаптационного резерва церебральной гемодинамики систолическое АД (САД) допустимо снижать на 20% и диастолическое АД (ДАД) – на 15%. При выраженных нарушениях в системе регуляции мозгового кровотока снижение САД на первоначальном этапе лечения не должно превышать 15%, а ДАД – 10% от стартового уровня [2,3]. Однако надо учитывать, что повышение ДАД на 5 мм рт.ст. увеличивает риск возникновения инсульта, по данным некоторых исследо-

Сведения об авторах:

**Агеенкова Ольга Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Смоленской государственной медицинской академии

**Милягин Виктор Артемьевич**, д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

**Хозяинова Наталья Юрьевна**, д.м.н., профессор той же кафедры

ваний, на 33%, снижение САД на 12 мм рт.ст., а ДАД на 5 мм рт.ст. обуславливает уменьшение риска повторного инсульта на 34% [4,5].

Возрос интерес к изучению вариабельности сердечного ритма (ВСР) как показателя, отражающего автономную регуляцию сердечной деятельности и определяющего риск внезапной смерти [6-8].

В настоящее время не вызывает сомнений эффективность антигипертензивной терапии в качестве первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. Однако необходимо учитывать, что повышение артериального давления в первые сутки инсульта отмечается у 60-93% пациентов и не только при наличии АГ, но и у пациентов с нормальным уровнем АД до возникновения инсульта. Установлено, что повышенное АД часто нормализуется спонтанно в течение нескольких суток как при проведении антигипертензивной терапии, так и без нее [9-11]. Поэтому спустя 7-10 дней с момента развития ишемического инсульта, когда уменьшается риск развития осложнений на фоне проводимой терапии и отсутствует естественное снижение АД, необходимо назначение антигипертензивной терапии [12,13].

Препараты должны эффективно снижать АД, не допуская существенных колебаний в течение суток и гипотонических эпизодов, не снижая существенно сердечный выброс, не нарушая ритм сердца и не вызывая дезадаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам [11].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (PATS, PROGRESS, MOSES, ACCESS) выявили значимое снижение частоты повторных инсультов у пациентов, регулярно принимавших антигипертензивную терапию [14-16].

Ингибиторы АПФ являются одной из многочисленных и активно развивающихся групп антигипертензивных препаратов [11]. Исследование PROGRESS (Perindopril PROtection aGainst REcurrent Stroke Study) продемонстрировало эффективность профилактики повторного инсульта при использовании ингибитора АПФ периндоприла в комбинации с диуретиком индапамидом у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Использование в течение 4 лет антигипертензивной терапии, основанной на комбинации периндоприла и индапамида, снижает риск повторного инсульта в среднем на 28% [17].

Антагонисты кальциевых каналов дигидропиридинового ряда третьего поколения блокируют медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствуют внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Препараты не изменяют частоту сердечных сокращений, не влияют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводи-

мость, увеличивают сердечный выброс и коронарный кровоток, обладают отчетливой периферической вазодилатацией, снижают потребность миокарда в кислороде, улучшает диастолическую функцию миокарда [18,19]. По данным исследований ACTION (2004 г.), CAMELOT (2004 г.), VALUE (2004 г.) и ASCOTBPLA (2005 г.), для представителей этой группы характерен церебропротективный эффект, что увеличивает перспективы их применения у больных с цереброваскулярными заболеваниями [19,20].

Однако не следует думать, что для лечения АГ у пациентов, перенесших инсульт, должны использоваться только ингибиторы АПФ или антагонисты кальция. В действительности, большинство пациентов нуждаются в одновременном приеме нескольких антигипертензивных препаратов. Таким образом, удается добиться лучшего контроля АД при минимизации побочных эффектов.

Цель исследования — оценить влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ периндоприлом, диуретиком с контролируемым высвобождением индапамидом, антагонистом кальциевых каналов дигидропиридинового ряда амлодипином на показатели суточного мониторирования АД (СМАД) и ВСР у пациентов с АГ в ранний восстановительный период острого НМК.

## Материалы и методы

В рамках одноцентрового открытого неконтролируемого исследования с последовательным включением пациентов обследовано 39 больных (28 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 45 до 80 лет (средний возраст  $63,1 \pm 7,2$  лет) с АГ 1-3 степени в ранний восстановительный период НМК. Диагноз НМК установлен на основании данных анамнеза, клинических и лабораторных исследований, подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах T1, T2 — Flair (DWI).

Критерии исключения: симптоматические АГ, острый инфаркт миокарда (до 6 мес.), сахарный диабет, фибрилляция предсердий, дисфункция синусового и атриовентрикулярного узлов, гемодинамически значимые пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность II-III ФК (по NYHA), почечная или печеночная недостаточность.

Протокол исследования и форма письменного информированного согласия для пациентов на участие в исследовании были рассмотрены и одобрены на заседании секции «Внутренние болезни» Этического комитета ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава» на заседании от 18 мая 2007 г. Все пациенты до проведения процедур, предусмотренных протоколом исследования, были подробно информированы и подписали «Форму информиро-

ванного согласия на участие в исследовании».

По данным анамнеза, 69% пациентов до включения в исследование получали антигипертензивную терапию, однако только 28% из них принимали препараты регулярно. Всем пациентам, поступавшим в стационар, после установления диагноза в течение 2 недель проводилась терапия с использованием антигипертензивных препаратов короткого действия. Снижение АД проводилось медленно, с учетом литературных данных о возможной компенсаторной реакции повышенного АД, направленной на улучшение кровоснабжения на ишемизированном участке и возможности восстановления его без терапии к 4-10 суткам. [21,22]. Препараты пролонгированного действия, получаемые частью пациентов до госпитализации, были отменены.

Спустя 2 недели пациентам назначался периндоприл (Престариум А, Servier) утром в начальной дозе 5 мг в течение 2 недель с последующим увеличением дозы до 10 мг. При недостижении целевого АД через 1 месяц после начала терапии к иАПФ добавлялся диуретик индапамид (Арифон ретард, Servier) 1,5 мг однократно утром. При отсутствии эффекта к комбинированной терапии (ингибитор АПФ+ диуретик) через 6 недель после начала терапии добавлялся антагонист кальция амлодипин (Тенокс, KRKA) в дозе 5 мг вечером.

Всем пациентам исходно и через 4, 6, 18 недель после начала терапии проводили стандартное общеклиническое обследование, включавшее помимо оценки физикальных данных и неврологического статуса анализ лабораторных данных, электрокардиографию, СМАД, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ). Оценку показателей АД и ригидности магистральных артерий проводили по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab (ООО «Петр Телегин»). Измерения АД, ЧСС, времени распространения пульсовой волны (РТТ-pulse transit time) осуществлялись каждые 15 минут днем и каждые 30 минут в ночное время (более частое проведение измерений в ночное время приводит к нарушению сна, что сказывается на достоверности результатов). Оценивались следующие показатели: суточное, дневное и ночное САД, ДАД, пульсовое АД, вариабельность САД, ДАД. За рекомендуемые «нормальные» значения показателей приняты <135/85 мм рт.ст. в период бодрствования, <120/70 мм рт.ст. в период сна, пульсового АД (ПАД) < 53 мм рт.ст. [14]. Нагрузка давлением (индексы времени САД, ДАД), «нормальные» значения <15%. Критические значения для САД – 15/15 мм рт.ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт.ст. (день/ночь). Степень ночного снижения АД: нормальное «оптимальное» снижение АД в пределах 10-20% (дипперы), снижение АД 0-10% (нон-дипперы), ночное повышение АД – суточный индекс < 0% (найт-

пикеры), снижение АД более 20% (овер-дипперы). Для оценки скорости распространения пульсовой волны (СРПВ (см/с)) использовалась формула  $СРПВ = (IAo + Icp \cdot (ASc + AA + 1/3 AB)) / РТТ$ , где  $IAo$  – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически;  $Icp (ASc + AA + 1/3 AB)$  сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

ХМ ЭКГ осуществлялось в течение 24 часов с помощью неинвазивного носимого монитора «DigiTrak Plus» (Zymed, США). Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные показатели ВСР в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [6]. Оценивались следующие временные показатели ВСР: стандартное отклонение средней продолжительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN), стандартное отклонение средней продолжительности интервалов R-R в течение 5-минутных интервалов (SDANN), среднее из стандартных отклонений среди значений продолжительности интервалов R-R на протяжении 5-минутных интервалов (SDNNi), квадратный корень из среднего квадратов разностей последовательных интервалов R-R (RMSSD), PNN50 – доля соседних интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica v. 6.0. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и доверительный 95%-ный интервал. Статистическую значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Wilcoxon. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Из сопутствующих заболеваний отмечались хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 4 (10%) пациентов; хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 4 (10%) пациентов; хронический холецистит – у 2 (5%) пациента; ожирение – у 11 (28%) пациентов. Все сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние больных.

АГ 1 степени выявлена у 20 пациентов (51%), АГ 2 степени – у 12 пациентов (31%), АГ 3 степени – у 7 пациентов (18%). Исследование закончили все пациенты. Нежелательных явлений на фоне терапии не зарегистрировано.

Необходимый гипотензивный эффект при моноте-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Значение
Возраст, годы	63,1±7,2
Длительность АГ, годы	12,2±5,6
САД, мм рт.ст.	164,8±2,3
ДАД, мм рт.ст.	98,1±10,9
Средняя ЧСС, уд. мин.	76,4±2,2
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	5
Стабильная стенокардия, %	15
<b>Предшествующая терапия</b>	
Ингибиторы АПФ/АРА II, %	74
Диуретики, %	28
АК, %	5
Антиагреганты, %	18
Статины, %	18
Нитропрепараты, %	15
АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II.	
Количественные данные представлены в виде (M±SD)	

рапии периндоприлом в дозе 10 мг достигнут у 5 (13%) пациентов. Проведение комбинированной терапии (периндоприл 10мг + индапамид 1,5 мг) потребовалось у 24 (61%) пациентов. Десяти пациентам (26%) для достижения целевого уровня АД потребовалось к двухкомпонентной комбинированной терапии добавить амлодипин 5 мг (рис. 1).

По результатам СМАД, на фоне монотерапии периндоприлом 5 мг в течение 2 недель, затем 10 мг в течение 2 недель произошло снижение САД в среднем на 9%, ДАД на 5%. Комбинированная терапия периндоприлом 10 мг и индапамидом 1,5 мг в течение 2 недель привела к снижению САД на 17,2%, ДАД – на 11,2% от исходного АД. Дополнительное назначение амлодипина 5 мг пациентам, не достигшим целевых значений АД, привело к снижению САД на 23,5%, ДАД – на 18,9% от исходного уровня. На фоне проводимой терапии отмечено снижение показателей ИВ САД, ИВ ДАД, вариабельности САД, ДАД, пульсового АД, бо-

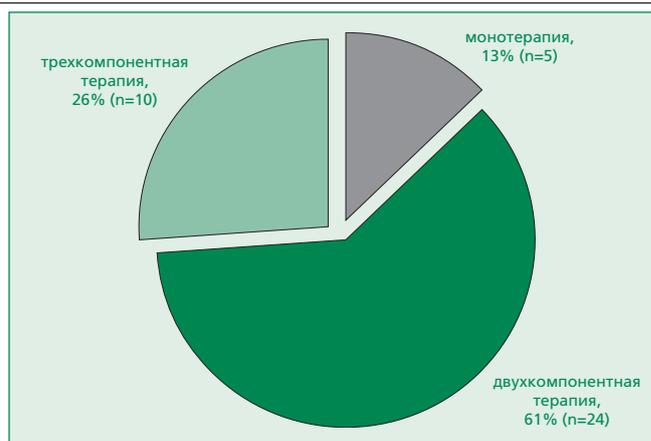


Рисунок 1. Распределение пациентов по схемам проводимой антигипертензивной терапии

лее выраженное у пациентов, принимавших трехкомпонентную терапию. ЧСС на фоне терапии статистически значимо не изменилась, однако отмечено незначительное увеличение ЧСС при добавлении к терапии амлодипина (табл. 2).

По данным исследования, у пациентов из трех патологических типов суточного профиля АД чаще встречались типы «овер-дипперы» и «нон-дипперы». На фоне комбинированной терапии периндоприл+индапамид и периндоприл+индапамид+амлодипин статистически значимо улучшился суточный профиль САД: количество «дипперов» увеличилось на 38,6%, 42,2%; количество «овер-дипперов» уменьшилось на 21,9% и на 23,2%; количество «нон-дипперов» уменьшилось на 16,4% и на 19,1%, соответственно. При оценке ДАД число «дипперов» возросло на 19,9%, и на 23,1%; количество «овер-дипперов» снизилось на 14,2% и на 16,1%, соответственно (p<0,05). Группа «нон-дипперов» при этом уменьшилась, соответственно, на 4,9% и на 5,2%.

На фоне проводимой терапии отмечено снижение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по данным СМАД на 6,9% при монотерапии, на 11,4% при двухкомпонентной терапии и на 12,9% при трехкомпонентной терапии (p<0,05). Время распространения

Таблица 2. Влияние антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторинга АД (M±SD)

Показатель	Исходно (n=39)	Периндоприл (n=39)	Периндоприл + индапамид (n=34)	Периндоприл + индапамид + амлодипин (n=10)
САД (сут), мм рт.ст.	164,8±12,3	150,1±3,3*	136,5±5,9**	126,1±3,3**
ДАД (сут), мм рт.ст.	98,1±10,9	93,2±4,2	87,2±5,2*	79,6±2,2**
ИВ САД, %	79,2±4,9	59,8±3,6*	44,2±3,2**	29,2±4,2**
ИВ ДАД, %	72,2±3,6	60,8±3,7*	48,2±2,9**	32,2±3,2**
Вариабельность САД (сут), %	17,2±2,1	17,1±1,1	16,8±0,9	16,6±0,7
Вариабельность ДАД (сут), %	14,6±1,9	14,2±1,2	14,4±1,1	13,7±1,2
ПАД (сут.), мм рт.ст.	64,8±4,9	62,2±2,1	58,8±1,9	49,1±1,2*
ЧСС (сут.), уд/мин	76,4±2,2	74,8±1,8	74,4±2,0	78,2±1,2

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

Таблица 3. Влияние антигипертензивной терапии на показатели вариабельности сердечного ритма (M±SD)

Показатель	Исходно (n=39)	Периндоприл (n=39)	Периндоприл + индапамид (n=34)	Периндоприл + индапамид + амлодипин (n=10)
SDNN, мс	108,2±9,3	114,8±6,8	114,6±8,3	116,2±7,6
SDANN, мс	100,1±6,3	103,2±9,2	103,2±8,9	106,6±6,2
SDNNi, мс	50,6±3,2	54,2±6,2	54,9±5,4	60,6±4,9
RMSSD, мс	30,3±4,1	34,8±6,2	37,6±6,2	40,2±5,8*
PNN50, %	5,9±2,8	6,2±3,9	6,7±4,1	8,1±2,6*

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

пульсовой волны увеличилось на 2,6%, на 2,9% и 5,4%, соответственно.

При анализе временных показателей ВСР через 18 недель у пациентов, получающих трехкомпонентную терапию, наблюдалось статистически значимое увеличение показателей PNN50, RMSSD, отражающих степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим, на 20%, 25%, соответственно. Отмечено увеличение общей мощности спектра SDNN на 5%, 5%, 7%, соответственно. Выявлена тесная связь между снижением суммарной вегетативной активности (SDNN) и степенью повышения АД (табл. 3). Анализ зависимости показателей ВСР и исходной степени АД выявил тесную связь между снижением суммарной вегетативной активности (SDNN) и степенью повышения АД.

Добавление к антигипертензивной терапии амлодипина, по нашим данным, не приводило к активации симпатических влияний.

## Обсуждение

Согласно Европейским [23] и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [19], больные высокого и очень высокого риска нуждаются в комбинированной терапии. Комбинированная терапия может быть эффективной не только за счет воздействия на различные звенья патогенеза, но и в том числе за счет нивелирования побочных эффектов одного препарата терапевтическим эффектом другого препарата.

По данным клинических рекомендаций, у больных, перенесших НМК, необходимо стремиться к целевому АД 130/80 мм рт.ст. и ниже [19,23]. В большинстве крупных клинических исследований добиться целевого снижения АД у больных АГ удавалось лишь при применении у части больных комбинации двух препаратов и более. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) такие больные составили 45%, MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study) – 48,5%, ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) – 62%, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) – 80%, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) – 92%, STOP (Swedish Trial in Old

Patients with Hypertension) – 66%, COOPE – 93%. В нашем исследовании 61% пациентов для достижения целевых значений АД потребовалась комбинированная двухкомпонентная терапия. У 10 пациентов (26%) на фоне 2-недельной комбинированной терапии было отмечено стабильное снижение АД в дневные часы, однако в ночные часы и особенно в ранние утренние часы отмечены повышения САД до 180-200 мм рт.ст., что послужило причиной раннего добавления к двухкомпонентной терапии амлодипина 5 мг в вечернее время для снижения возможного риска повторных сердечно-сосудистых осложнений. Комбинация периндоприла и индапамида продемонстрировала свою эффективность в контроле среднего и пульсового артериального давления. По данным литературы, показатели ригидности магистральных артерий тесно взаимосвязаны с пульсовым АД [24]. В нашем исследовании отмечена взаимосвязь между среднесуточной РТТ и среднесуточными уровнями САД, ДАД, а также среднесуточным пульсовым АД, которое в настоящее время рассматривается как существенный фактор неблагоприятной динамической прессорной нагрузки на органы-мишени [25]. Пациенты с нарушениями суточного профиля АД имеют потенциально высокий риск развития гипоперфузионных осложнений со стороны миокарда и головного мозга. У них чаще наблюдаются безболевого ишемия миокарда и эпизоды нарушения мозгового кровообращения [23]. На фоне комбинированной терапии отмечены нормализация суточного профиля АД, уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда, что является чрезвычайно важным в течении и прогнозировании инсульта, его исходов.

Согласно полученным нами данным, у больных АГ, перенесших острое НМК, имеют место исходно низкие показатели вариабельности сердечного ритма с преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Выявлена тесная связь между снижением суммарной вегетативной активности (SDNN) и степенью повышения АД. Также у всех обследованных больных выявлено повышение ригидности сосудистой стенки. Установлена обратная корреляционная зависимость между временными параметра-

ми ВРС (SDNN, RMSSD) и СРПВ, что косвенно свидетельствует о роли активации симпатического звена ВНС в прогрессировании ригидности сосудистой стенки. На фоне комбинированной терапии отмечается увеличение временных показателей ВРС — SDNN, RMSSD, что свидетельствует в целом об усилении активности парасимпатического отдела ВНС. Проведенная оценка состояния сосудистой стенки у больных АГ, перенесших ОНМК, на фоне комбинированной терапии выявила достоверное снижение СРПВ и увеличение времени распространения пульсовой волны. СРПВ считается классическим маркером жесткости артерий [26]. Следует отметить, что СРПВ — значимый предиктор сердечно-сосудистой смертности у пациентов с кардиальной патологией [25]. Важным неблагоприятным последствием увеличения СРПВ артерий является изменение

постнагрузки левого желудочка и нарушение коронарной перфузии [27]. Установленное в нашем исследовании снижение СРПВ на фоне комбинированной терапии потенциально уменьшает риск развития ССО у данной категории больных.

## Заключение

У больных АГ, осложненной ОНМК, применение двухкомпонентной терапии (иАПФ+диуретик) и трехкомпонентной терапии (иАПФ+диуретик+антагонист кальция) приводит к значимому снижению систолического и диастолического артериального давления, нормализации суточного профиля АД, снижению показателя ригидности магистральных сосудов РТТ, улучшению показателей ВСР.

## Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.И. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; (приложение 8):4-9.
2. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фонакин А.В., Шарыпова Т.Н. Церебральная перфузия у больных артериальной гипертензией и хроническими формами сосудистой патологии головного мозга. Тер арх 2003;75(12):32-6.
3. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология 2001; (1): 5-7.
4. Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(12):1044-54.
5. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Phillips S.J. et al. for the IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. Stroke 2002;33(5):1315-20.
6. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996;93(5):1043-65.
7. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. Сердце 2002;(2):72-5.
8. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Торочкина Е.Е. и др. Клиническая значимость вариабельности ритма сердца и продолжительности интервала Q-T при холтеровском мониторировании ЭКГ у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2004;10(1):12-6.
9. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997;349(9065):1569-81.
10. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997;349(9066):1641-9.
11. Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. Неврологический журнал 2001;(4): 19-22.
12. Lindley R.I., Amayo E.O., Marshall J. et al. Acute stroke treatment in UK hospitals: The Stroke Association survey of consultant opinion. J R Coll Physicians Lond 1995;29(6):479-84.
13. Adams H.P. Jr., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38(5):1655-711.
14. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J (Engl) 1995;108(9):710-7.
15. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. for the MOSES study group. Morbidity and Mortality after Stroke — Eprosartan vs Nitrendipine in Secondary Prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36(6):1218-26.
16. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003;34(7):1699-703.
17. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358(9287): 1033-41.
18. Давидович И.М., Петричко Т.А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации. Тер арх 2006;78(5):65-9.
19. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6) приложение 2:3-32.
20. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360(9349):1903-13.
21. Semplicini A., Maresca A., Boscolo G. et al. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? Arch Intern Med 2003; 163(2):211-6.
22. Elewa H.F., Kozak A., Johnson M.H. et al. Blood pressure lowering after experimental cerebral ischemia provides neurovascular protection. J Hypertens 2007;25(4):855-9.
23. 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.
24. Моисеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором VPLab. Артериальная гипертензия 2007;13(1):1-5.
25. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллевалде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластических свойствах артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6):11-15.
26. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity: Clinical applications. Paris: Elsevier; 1999.
27. 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): 426-44.

Поступила 10.12.2009  
Принята в печать 30.03.2010

# ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Г.Е. Ройтберг, И.Д. Слестникова, О.Ю. Дмитриева\*, Т.И. Ушакова

Кафедра терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей  
Российского государственного медицинского университета.  
125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д.10 (Клиника ОАО «Медицина»)

## Влияние острой физической нагрузки различной интенсивности на состояние липидного обмена у мужчин среднего возраста

Г.Е. Ройтберг, И.Д. Слестникова, О.Ю. Дмитриева\*, Т.И. Ушакова

Кафедра терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета. 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д.10 (Клиника ОАО «Медицина»)

**Цель.** Изучить влияние острой физической нагрузки различной интенсивности на показатели липидного обмена у мужчин среднего возраста.

**Материал и методы.** Клинически здоровым мужчинам (n=54) в возрасте 30-45 лет без ожирения были проведены две пробы с физической нагрузкой средней и высокой интенсивности с последующей оценкой состояния липидного профиля (уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности). Влияние физической нагрузки на липидный спектр изучалось как в целой группе, так и у пациентов с инсулинорезистентностью и без нее.

**Результаты.** Острая физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности оказывала благоприятный эффект на показатели липидного обмена (способствует повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и снижению коэффициента атерогенности). С увеличением интенсивности физической нагрузки происходило дальнейшее нарастание благоприятных сдвигов липидного обмена у пациентов без инсулинорезистентности. У пациентов с инсулинорезистентностью ответ на нагрузку был выражен слабее, а увеличение интенсивности нагрузки не приводило к значимым благоприятным изменениям липидного профиля.

**Заключение.** При разработке профилактических программ для коррекции факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний следует учитывать, что реакция на физическую нагрузку может зависеть от особенностей исходного метаболизма.

**Ключевые слова:** острая физическая нагрузка, интенсивность физической нагрузки, инсулинорезистентность, липидный обмен.

**РФК 2010;6(4):508-512**

## Effects of acute physical exercise of varying intensity on lipid metabolism in middle aged men

G.E. Roytberg, I.D. Slastnikova, O.Ju. Dmitrieva\*, T.I. Ushakova

Chair of Therapy and Family Medicine, Faculty of Advanced Medical Studies, Russian State Medical University. Vtoroy Tverskoy-Yamskoy per. 10, Moscow, 125047 Russia (Clinic of PLC "Medicine")

**Aim.** To investigate effects of acute physical exercise of varying intensity on lipid metabolism in middle aged men.

**Material and methods.** Two bouts of physical exercise of moderate and high intensity were performed in 54 clinically healthy men aged 30-45 y.o. without obesity with subsequent assessment of lipid profile (total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglyceride levels, and atherogenic index). Effect of physical exercise on the lipid profile was studied both in the whole group and in subjects with and without insulin resistance.

**Results.** Acute physical exercise of moderate and high intensity produced beneficial effects on lipid parameters (increase in cholesterol of high density lipoprotein level and reduction of atherogenic index). Increased intensity of physical exercise caused more prominent improvement of lipid profile in subjects without insulin resistance. However subjects with insulin resistance had weaker response to physical exercise than individuals without insulin resistance did and increased intensity of physical exercise did not cause significant improvement of lipid parameters in subjects with insulin resistance.

**Conclusion.** Response to moderate or high intensive physical exercise may depend on baseline metabolic profile. It should be taken into account under development of preventive programs for modifying risk factors of cardio-vascular diseases and type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** acute physical exercise, intensity of physical exercise, insulin resistance, lipid profile.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):508-512**

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

Регулярные физические упражнения благоприятно влияют на липидный обмен и распределение жировой ткани в организме. По данным мета-анализа 49 рандомизированных контролируемых исследований, регулярная аэробная нагрузка у мужчин старше 18 лет оказывает значимый антиатерогенный эффект, вызывая увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой

плотности (ХС ЛПВП) на 2%, снижение уровня общего холестерина (ОХС) на 2% и уровня триглицеридов (ТГ) на 9% [1].

В то время как влияние регулярной нагрузки на метаболические процессы изучено достаточно хорошо, данные об эффектах острой аэробной нагрузки довольно противоречивы. Интенсивность физической нагрузки (ФН) является одним из ключевых факторов, определяющих выраженность метаболических изменений. Однако в настоящее время остается нерешенным вопрос о наиболее оптимальной «дозе» ФН, включающей ее интенсивность и продолжительность, для коррекции основных факторов риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Сведения об авторах:

**Ройтберг Григорий Ефимович**, д.м.н., чл.-корр. РАМН, профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ РГМУ

**Слестникова Ирина Дмитриевна**, к.м.н., доцент той же кафедры

**Дмитриева Ольга Юлиановна**, ст. лаборант той же кафедры

**Ушакова Татьяна Игоревна**, к.б.н., координатор научных проектов, ОАО «Медицина»

Цель нашего исследования — изучение влияния острой ФН различной интенсивности на показатели липидного обмена у мужчин среднего возраста.

### Материалы и методы исследования

В исследовании участвовало 54 клинически здоровых мужчины в возрасте от 30 до 45 лет, некурящих, с индексом массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м<sup>2</sup>. На исходном этапе всем пациентам проводили скрининговое обследование, включающее определение антропометрических показателей (роста, веса, окружности талии, окружности бедер), уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определения общего уровня физической активности (с использованием опросников — в исследование были включены пациенты со средним уровнем общей физической активности).

Исследование проводилось с одобрения Этического комитета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (ГОУ ВПО РГМУ Росздрава).

После скринингового обследования всем пациентам проводилось по две пробы с ФН. Непосредственно перед каждой пробой с ФН и в течение 10 минут после нее осуществлялся забор крови из локтевой вены с последующей оценкой липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности. Все указанные мероприятия проводились натощак. Показатели липидного спектра определяли на автоанализаторе «Konelab j20» (Финляндия) наборами реактивов «Thermo Clinical Labsystems». ОХС определяли ферментативным энзиматическим калометрическим методом, реакцией CHOD-PAP. Уровень ТГ определяли ферментативным калометрическим методом, реакцией GPO-PAP. Значения ХС ЛПВП определяли глюкозооксидантным методом, предварительно осаждая сыворотку крови хлористым магнием. Определение ХС ЛПНП производили расчетным методом по формуле Фридвальда (Friedwald W.T., 1972). Также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле:  $[(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}]$ .

Всем пациентам также определяли исходный уровень натощак глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови и рассчитывали индекс  $\text{НОМА}_{\text{IR}}$ , характеризующий чувствительность к инсулину, по формуле:  $[(\text{ИРИ}_{\text{натощак}} \times \text{глюкоза}_{\text{натощак}}) / 22,5]$ . На основании исходного значения  $\text{НОМА}_{\text{IR}}$  общая группа была разделена на тертили. Пациенты, вошедшие в верхнюю тертиль ( $n=18$ ,  $\text{НОМА}_{\text{IR}} \geq 2,49$ ), составили группу с инсулинорезистентностью (ИР), а пациенты, составившие нижнюю тертиль по данному показателю ( $n=18$ ,  $\text{НОМА}_{\text{IR}} < 1,32$ ), вошли в группу лиц без ИР.

Интервал между пробами с ФН составлял 3-7 дней. В интервале между пробами питание пациентов по составу существенно не менялось. ФН осуществлялась на велоэргометре ERG 911 S and BP (Shiller, Швейцария) в течение 20 минут с одной и той же интенсивностью, с постоянным контролем ЭКГ и измерением ЧСС во время нагрузки с использованием 12-канального электрокардиографа AT-104 и программного обеспечения SDS104 (Schiller, Швейцария), с измерением АД до начала нагрузки, во время пробы (через 5 и 10 минут после начала) и при завершении пробы. Все пробы проводились в режиме педалирования 60-65 оборотов/минуту, что обеспечивало точность задаваемой мощности и, соответственно, постоянную заданную интенсивность нагрузки.

Дизайн исследования предполагал проведение двух проб с ФН: 1) средней интенсивности (75 Вт, 55-70% от  $\text{ЧСС}_{\text{max}}$ , 13-14 баллов по шкале Борга (Borg GA, 1982) и 2) высокой интенсивности (100 Вт, >70% от  $\text{ЧСС}_{\text{max}}$ , 15-17 баллов по шкале Борга). Максимальная ЧСС определялась по формуле:  $\text{ЧСС}_{\text{max}} = 220 - \text{возраст (лет)}$ .

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием стандартного пакета программ SPSS, v.11.0. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для оценки динамики изменения количественных признаков в группах использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости).

### Результаты

В табл. 1 представлена динамика показателей липидного обмена при выполнении ФН средней и высокой интенсивности.

После пробы с физической нагрузкой средней интенсивности (ФНСИ) отмечалось статистически значимое повышение уровня ОХС и увеличение ХС ЛПВП. КА несколько снизился, однако данное уменьшение не было значимым ( $p=0,63$ ). Уровни ТГ и ХС ЛПНП существенно не изменились.

После пробы с физической нагрузкой высокой интенсивности (ФНВИ) изменения показателей липидного обмена были более выражены по сравнению с ФНСИ. Выявлено значимое повышение ОХС, уровня ХС ЛПВП и статистически значимое снижение КА. Аналогично результатам ФНСИ статистически значимого изменения уровня ТГ и ХС ЛПНП не наблюдалось.

После выделения групп пациентов с ИР (Группа 1) и без ИР (Группа 2) был проведен сравнительный анализ исходных показателей и особенностей ответа на ФН различной интенсивности.

При анализе исходных показателей было выявле-

Таблица 1. Влияние ФН различной интенсивности на показатели липидного обмена в общей группе (M±m)

Показатель	ФНСИ (n=54)		ФНВИ (n=54)	
	Исходно	После пробы с ФН	Исходно	После пробы с ФН
ОХС (ммоль/л)	5,25 ± 0,12	5,42 ± 0,13 *	5,24 ± 0,13	5,46 ± 0,13*
ТГ (ммоль/л)	1,27 ± 0,12	1,23 ± 0,12	1,19 ± 0,08	1,15 ± 0,08
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,47 ± 0,05	1,58 ± 0,06 *	1,45 ± 0,04	1,58 ± 0,05*
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,22 ± 0,12	3,29 ± 0,11	3,30 ± 0,12	3,36 ± 0,13
КА	2,72 ± 0,10	2,64 ± 0,11	2,70 ± 0,11	2,59 ± 0,12*

ФНСИ – физическая нагрузка средней интенсивности; ФНВИ – физическая нагрузка высокой интенсивности;  
\* p<0,05 при сравнении показателей до и после пробы с ФН

Таблица 2. Характеристика сравниваемых групп на этапе скрининга (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=18)
Возраст (лет)	35,71 ± 1,15	35,93 ± 1,53
Рост (м)	1,79 ± 0,02	1,78 ± 0,02
Масса тела (кг)	85,86 ± 2,13	71,53 ± 1,93 *
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )	26,92 ± 0,48	22,56 ± 0,59 *
Окружность талии (см)	95,36 ± 1,96	81,13 ± 1,82 *
Окружность бедер (см)	104,79 ± 1,35	93,73 ± 1,32 *
Отношение ОТ/ОБ	0,910 ± 0,014	0,865 ± 0,011 *
Систолическое АД (мм рт.ст.)	132,74 ± 3,22	122,89 ± 2,51 *
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	82,98 ± 1,56	74,33 ± 1,73 *
ЧСС (ударов в минуту)	70,43 ± 2,48	70,24 ± 2,43
ОХС (ммоль/л)	5,60 ± 0,21	5,03 ± 0,22
ТГ (ммоль/л)	1,50 ± 0,20	0,76 ± 0,07 *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,50 ± 0,08	1,61 ± 0,09
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,52 ± 0,19	3,01 ± 0,22
КА	2,87 ± 0,21	2,29 ± 0,22

\* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

но, что обе группы были сопоставимы по возрасту, ЧСС в покое, но существенно различались по большинству антропометрических и лабораторных показателей на этапе скрининга (табл. 2).

В группе с ИР (1-ая группа) значимо выше были такие показатели, как масса тела, ИМТ, объем талии (ОТ),

объем бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, уровень АД (как систолического, так и диастолического). С учетом показателей липидного обмена группы статистически значимо различались по уровню ТГ в крови: в 1-ой группе этот показатель был в 2 раза выше. В группе с ИР были выявлены более высокие показатели ОХС и КА и меньший уровень ХС ЛПВП, что свидетельствовало о менее благоприятном исходном липидном профиле у пациентов с ИР, однако различия с пациентами без ИР по этим показателям были незначимы. Следует отметить, что, хотя полученные в 1-ой группе средние исходные показатели не выходили или почти не выходили за рамки нормальных значений, отмечалась очевидная тенденция к развитию метаболических нарушений у лиц с ИР, а именно избыточная масса тела (25<ИМТ<30 кг/см<sup>2</sup>), в основном за счет абдоминального компонента (пограничное значение ОТ 94-102см), повышенный уровень ОХС (>5,0 ммоль/л) с более высоким КА и более высокие цифры АД (высоко нормальный уровень САД).

Динамика показателей липидного обмена в ответ на ФНСИ в обеих группах (табл. 3) сохраняла ту же тенденцию, что и в общей группе, однако выраженность изменений существенно различалась. В группе без ИР (2-ая группа) благоприятные изменения липидного спектра были более выражены по сравнению с группой лиц с ИР (1-ая группа): значимое увеличение ХС ЛПВП и снижение КА отмечались только в 2-ой группе. В 1-ой группе изменение данных показателей было минимальным. Изменение уровня ТГ и ХС ЛПНП было статистически незначимым в обеих группах.

Таблица 3. Влияние ФНСИ на показатели липидного обмена в группах (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=18)		Группа 2 (n=18)	
	Исходно	После пробы с ФН	Исходно	После пробы с ФН
ОХС (ммоль/л)	5,60 ± 0,21	5,71 ± 0,23	5,03 ± 0,22	5,14 ± 0,24
ТГ (ммоль/л)	1,50 ± 0,20	1,44 ± 0,20	0,76 ± 0,07	0,74 ± 0,09
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,50 ± 0,08	1,53 ± 0,09	1,61 ± 0,09	1,74 ± 0,11*
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,52 ± 0,19	3,60 ± 0,19	3,01 ± 0,21	3,09 ± 0,20
КА	2,87 ± 0,21	2,90 ± 0,22	2,29 ± 0,22	2,02 ± 0,14*

\* p<0,05 при сравнении показателей до и после пробы с ФН

Таблица 4. Влияние ФНВИ на показатели липидного обмена в группах (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=18)		Группа 2 (n=18)	
	Исходно	После пробы с ФН	Исходно	После пробы с ФН
ОХС (ммоль/л)	5,64 ± 0,22	5,78 ± 0,24	4,83 ± 0,27	5,06 ± 0,27*
ТГ (ммоль/л)	1,39 ± 0,20	1,33 ± 0,20	0,77 ± 0,06	0,78 ± 0,08
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,48 ± 0,09	1,55 ± 0,10	1,48 ± 0,07	1,71 ± 0,12*
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,55 ± 0,21	3,66 ± 0,19	3,04 ± 0,20	3,03 ± 0,27
КА	2,96 ± 0,25	2,92 ± 0,24	2,32 ± 0,18	2,02 ± 0,19*

\* p<0,05 при сравнении показателей до и после пробы с ФН

После выполнения ФНВИ (табл. 4) отмечена дальнейшая динамика показателей липидного обмена, причем в наибольшей степени выраженная во 2-ой группе. У лиц без ИР получено дальнейшее увеличение ОХС, ХС ЛПВП и снижение КА. В 1-ой группе изменения этих показателей оставались несущественными и не были статистически значимыми. Значимых изменений ТГ и ХС ЛПНП в обеих группах выявлено не было, однако наблюдались различные тенденции в динамике этих показателей. В 1-ой группе уровень ТГ снижался, а во 2-ой группе – практически не менялся. Возможно, наблюдаемая тенденция была связана со значительно отличающимся исходным уровнем ТГ в обеих группах. Уровень ХС ЛПНП в 1-й группе имел тенденцию к повышению, а во 2-й группе практически не менялся.

Таким образом, у пациентов с ИР реакция показателей липидного обмена в ответ на нагрузку как средней, так и высокой интенсивности была выражена слабее, чем у пациентов без ИР, и увеличение интенсивности нагрузки не привело к значимым благоприятным изменениям липидных показателей в отличие от пациентов без ИР.

## Обсуждение

Результаты многочисленных исследований демонстрируют благоприятный антиатерогенный эффект ФН на липидный профиль. Однако если положительное влияние ФН средней интенсивности на показатели липидного обмена не вызывает сомнений, то по поводу эффектов ФН высокой интенсивности получены различные данные. В одних исследованиях показано, что нагрузка высокой интенсивности вызывает более выраженные изменения липидного спектра и оказывает больший антиатерогенный эффект по сравнению с ФН средней интенсивности [2]. По другим данным, острая ФН высокой интенсивности может вызывать дислипидемию со сдвигом отдельных фракций в атерогенную сторону [3]. В данном исследовании однократная нагрузка высокой интенсивности (близкая к субмаксимальному уровню) вызывала изменения атерогенного характера (повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ), которые были зафиксированы как у здоровых лиц, так

и у пациентов с ишемической болезнью сердца [3]. В нашем исследовании мы не получили подтверждения этой точки зрения, что, по-видимому, связано с тем, что проба с ФН высокой интенсивности проводилась в режиме, не достигающем субмаксимального уровня нагрузки.

Динамика изменений ТГ при физической нагрузке оценивается неоднозначно. В большинстве исследований показано, что на фоне регулярных физических нагрузок уровень ТГ уменьшается. Имеются данные и о снижении ТГ на фоне продолжительной и интенсивной острой нагрузки [3,4]. Однако в ряде работ существенной динамики ТГ не получено как при регулярных нагрузках умеренной интенсивности в течение 6 месяцев [5], так и при острых нагрузках [6]. В исследованиях было показано, что изменение уровня ТГ у нетренированных мужчин [6] и женщин [7] с нормальной массой тела зависит от продолжительности, а не от интенсивности однократной нагрузки: увеличение продолжительности вызывает снижение ТГ. Повышение уровня ТГ при однократной субмаксимальной нагрузке наблюдалось у здоровых лиц и у больных ИБС, причем у последних повышение сохранялось более длительное время по сравнению со здоровыми лицами [3]. Уровень ТГ повышался и у женщин с ожирением после ФН высокой интенсивности [8]. Мы не получили значимого изменения уровня ТГ при однократной нагрузке средней и высокой интенсивности, хотя у лиц с ИР, имеющих более высокий исходный уровень ТГ, наблюдалась некоторая тенденция к снижению данного показателя.

В нашем исследовании наличие ИР приводило к уменьшению выраженности метаболического ответа на однократную ФН, причем увеличение интенсивности нагрузки не оказало существенного влияния на динамику липидных показателей и не позволило реализовать благоприятные эффекты ФН. В этой связи интересны результаты мета-анализа 13 исследований по изучению влияния регулярных физических нагрузок на липидный спектр у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [5], которые свидетельствуют о незначимом повышении ХС ЛПВП в отличие от аналогичных мета-анализов, показавших значимое уве-

личение данного показателя у здоровых мужчин [1], женщин [9] и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]. В другом мета-анализе, включавшем 25 исследований, также получены данные о меньшей эффективности регулярных физических нагрузок, оцениваемых по увеличению уровня ХС ЛПВП, у лиц с более высоким ИМТ (>28) по сравнению с лицами, имеющими меньший ИМТ [11].

Возможно, наличие ИР обуславливает и некоторую резистентность липидного обмена.

В ряде исследований было отмечено, что антиатерогенный эффект ФН усиливается при увеличении длительности и количества нагрузок, а не их интенсивности [6, 12, 13]. С целью получения благоприятных сдвигов липидного спектра у лиц с ИР представляется целесообразным разработка специальных программ физических тренировок, предусматривающих, прежде всего, увеличение продолжительности выполняемых нагрузок, при этом интенсивность нагрузки не должна быть низкой. В профилактические программы для здоровых лиц наряду с ФНСИ могут быть включены и ФНВИ.

## Заключение

Физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности, не достигающая субмаксимальных значений, оказывает благоприятный антиатерогенный эффект на показатели липидного обмена (снижение коэффициента атерогенности и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности) у клинически здоровых мужчин среднего возраста. При увеличении интенсивности физической нагрузки происходит дальнейшее нарастание благоприятных сдвигов липидного обмена у пациентов без инсулинорезистентности. У пациентов с инсулинорезистентностью реакция показателей липидного обмена в ответ на нагрузку выражена слабее, чем у пациентов без инсулинорезистентности, а увеличение интенсивности нагрузки не приводит к значимым благоприятным изменениям липидного спектра.

Таким образом, с учетом результатов проведенного исследования можно заключить, что реакция на физическую нагрузку может зависеть от особенностей исходного метаболизма, что следует учитывать при разработке профилактических программ для коррекции факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

## Литература

1. Kelley G.A., Kelley K.S. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gend* 2006;3(1):61-70.
2. Carroll S., Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med* 2004;34(6):371-418.
3. Bubnova M.G., Aronov D.M., Olferyev A.M., Bondarenko I.Z. Modification of blood lipoprotein and apolipoprotein levels by physical exercise of various type and intensity in healthy men with normo- and hyperlipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005;(2):74-83. In Russian. [Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Олферьев А.М., Бондаренко И.З. Модификация уровней липопротеидов и аполипипотеинов крови с помощью физических нагрузок разного вида и интенсивности у здоровых мужчин с нормо- и гиперлипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005;(2):74-83.]
4. Pronk N.P. Short term effects of exercise on plasma lipids and lipoproteins in humans. *Sports Med* 1993;16(6):431-48.
5. Kelley G.A., Kelley K.S., Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)* 2005;28(8):881-93.
6. Magkos F., Patterson B.W., Mohammed B.S., Mittendorfer B. A single 1-h bout of exercise increases basal FFA flux without affecting VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics in untrained lean men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(6):E1568-74.
7. Imamura H., Katagiri S., Uchida K. et al. Acute effects of moderate exercise on serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in sedentary young women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(12):975-9.
8. Panton L.B., Kushnick M.R., Kingsley J.D. et al. Pedometer measurement of physical activity and chronic disease risk factors of obese lower socioeconomic status African American women. *J Phys Act Health* 2007;4(4):447-58.
9. Kelley G.A., Kelley K.S., Tran Z.V. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13(10):1148-64.
10. Kelley G.A., Kelley K.S., Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26(3):131-139, quiz 140-141, discussion 142-144.
11. Durstine J.L. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Clin J Sport Med* 2008;18(1):107-8.
12. Kraus W.E., Houmard J.A., Duscha B.D. et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347(19):1483-92.
13. DiPietro L., Dziura J., Yeckel C.W., Neufer P.D. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol* 2006;100(1):142-9.

Поступила 08.02.2010  
Принята в печать 19.04.2010

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446

## Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- *Официальный журнал ВНОК*
- *6 номеров в год*
- *Результаты оригинальных исследований*
- *Лекции, обзоры, анализ клинической практики*
- *Публикация Рекомендаций Европейского общества кардиологов*
- *Рецензирование, многоступенчатое редактирование*
- *Рефераты на русском и английском языке*
- *Публикация лучших статей номера на русском и английском языках*
- *Рекомендован ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций*
- *Включен в Российский индекс научного цитирования*
- *Электронная версия по адресу [www.rpcardio.ru](http://www.rpcardio.ru) и на сайте Научной электронной библиотеки*

### Подписные индексы

	Роспечать	Пресса России
Для физических лиц	20168	81306
Для юридических лиц	20169	81309

Можно подписаться через Издательство  
(см. подписной купон в конце журнала)

Редакция: 625-37-49; E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru)

Издательство: 585-44-15; E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru); [vasilyev@sticom.ru](mailto:vasilyev@sticom.ru); [prepress@sticom.ru](mailto:prepress@sticom.ru); [editing@sticom.ru](mailto:editing@sticom.ru)

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

РФК



Реклама

# торасемид Диувер®



- Мощный современный диуретик, превосходящий по силе действия фуросемид
- Уменьшает сердечно-сосудистую смертность и риск гипокалиемии
- Замедляет развитие фиброза, увеличивает сократительную функцию миокарда
- Применяется для длительного лечения артериальной гипертензии

За дополнительной информацией обращаться:  
119049, Москва, ул. Шаболовка,  
д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»  
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36  
E-mail: info@teva.ru, интернет: www.teva.ru

TEVA

# ВЛИЯНИЕ ФУРОСЕМИДА И ТОРАСЕМИДА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Х.Х. Шугушев, А.А. Гаева

**Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование**

Х.Х. Шугушев\*, А.А. Гаева

Кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет Кабардино-Балкарского Государственного Университета. 360000, Нальчик, ул. Головки, д. 7 (ГКБ №1)

**Цель.** Изучить влияние диуретической терапии фуросемидом и торасемидом на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) и частоту нарушений ритма у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Обследованы 107 больных ХСН III-IV функционального класса (NYHA), осложнившей течение ИБС. В качестве диуретической терапии одна группа больных получала фуросемид 20-60 мг/сут (n=52), вторая группа – торасемид 5-20 мг/сут (n=55). Оценку характера нарушений ритма сердца и анализ стандартных показателей ВСР проводили с помощью 10-минутных записей ЭКГ исходно и на 10-й день терапии.

**Результаты.** Выявлено снижение временных и спектральных показателей ВСР и увеличение суточного количества желудочковых экстрасистол на фоне приема фуросемида. На фоне терапии торасемидом отмечено значительное улучшение показателей ВСР, снижение частоты желудочковых аритмий.

**Заключение.** Терапия торасемидом улучшает вегетативную регуляцию ритма сердца у больных ХСН, осложнившей течение ИБС, в связи с чем наблюдается снижение частоты желудочковых нарушений ритма сердца у этих больных.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фуросемид, торасемид, вариабельность сердечного ритма.

**РФК 2010;6(4):513-517**

**Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure complicating ischemic heart disease: comparative nonrandomized study**

H.H. Shugushev\*, A.A. Gaeva

Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty of Kabardino-Balkaria State University. Golovko ul. 7 (Municipal Hospital №1), Nalchik, 360000 Russia

**Aim.** To study effect of diuretic therapy with furosemide and torasemide on heart rate variability (HRV) and frequency of ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure (CHF) complicating ischemic heart disease (IHD).

**Material and methods.** Patients (n=107) with CHF III-IV functional class (NYHA) complicating IHD were examined. The first group of patients received furosemide, 20-60 mg QD (n=52), the second group received torasemide, 5-20 mg QD (n=55). Analysis of heart rhythm disorders and the basic HRV indicators was performed by ECG 10-minute recordings initially and after 10 days of therapy.

**Results.** Decrease in time and spectral HRV parameters and increase in daily number of ventricular extrasystoles was found in furosemide treated patients. Improvement of HRV parameters and reduction of daily number of ventricular rhythm disorders was found torasemide treated patients.

**Conclusion.** Torasemide therapy improves an autonomic regulation of heart rhythm and leads to the reduction of ventricular heart rhythm disorders in patients with CHF complicating IHD.

**Key words:** chronic heart failure, furosemide, torasemide, heart rate variability.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):513-517**

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной развития ХСН. Несмотря на применение современных лекарственных препаратов, направленных на продление жизни больных ХСН, около 60% мужчин и 45% женщин умирают в течение 5 лет после появле-

ния первых клинических симптомов ХСН. Проблема лечения больных ИБС, осложненной ХСН, превратилась из медицинской в медико-социальную [1]. Одним из основных клинических проявлений сердечной недостаточности является задержка воды в организме, или отечный синдром. Диуретики, в частности петлевые, занимают важное место в лечении больных ХСН. Однако лечение петлевыми диуретиками, в частности фуросемидом, ассоциировано с нарушениями баланса электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия), глюкозы (гипергликемия), влиянием на нейрогормональные системы (повышение активности ренин-ангиотензиновой системы – РААС), что находит свое отражение в изменении показателей вегетативной ре-

Сведения об авторах:

**Шугушев Хасан Хаталович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, медицинский факультет КБГУ

**Гаева Алена Азретовна**, аспирант той же кафедры

гуляции. Клиническими проявлениями данных нарушений могут стать аритмии и внезапная сердечная смерть [1-3]. В связи с этим большое внимание уделяется внедрению в клиническую практику эффективных диуретических препаратов с минимальными негативными воздействиями на нейрогормональные механизмы и электролитный обмен. К данным препаратам относится недавно появившийся в российской клинической практике торасемид. В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, однако его влияние на вегетативную регуляцию и нарушения ритма сердца изучено недостаточно [4,5].

Цель настоящего исследования заключается в изучении влияния диуретической терапии фуросемидом и торасемидом на временные и частотные показатели вариабельности ритма сердца (ВСР), а также частоту нарушений ритма сердца у больных ХСН, осложнившейся течением ИБС.

## Материал и методы исследования

В открытое нерандомизированное исследование были включены 107 пациентов с ХСН 3-4 ФК (NYHA), осложнившейся течением ИБС. Среди пациентов было 69 мужчин (средний возраст  $59 \pm 2,8$  года) и 38 женщин (средний возраст  $65 \pm 4,3$  года). Все пациенты находились на лечении в ГУЗ «Кардиологический центр» Кабардино-Балкарской Республики. В исследование не включались больные с острым коронарным синдромом, эндокринными, инфекционными и нервно-психическими заболеваниями. Для сравнения исходных показателей вариабельности использовалась контрольная группа, которую составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых с группой больных по возрастному и половому признакам.

Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование, включающее оценку жалоб, данных объективного состояния, лабораторные и инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, 24-часовое мониторирование ЭКГ) исходно и через 10 дней после начала диуретической терапии. Для оценки состояния вегетативной регуляции применялось исследование вариабельности ритма сердца (ВСР) по 10-минутной записи ЭКГ, регистрировавшейся в состоянии покоя в горизонтальном положении. Анализировались SDNN — стандартное отклонение всех RR интервалов; RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов; PNN50% — процент последовательных интервалов RR с разницей более 50 мс; VLF — спектральная мощность очень низких частот; LF — спектральная мощность низких частот; HF — спектральная мощность высоких частот; LF/HF — от-

ношение низкочастотной к высокочастотной составляющей [6]. Исследование показателей ВСР проводилось с использованием компьютерного электрокардиографа "KARDi" (МКС, Россия).

Больные ХСН были разделены на две группы: 52 пациента первой группы в качестве петлевого диуретика получали фуросемид в суточной дозе 20-60 мг (Биосинтез, Россия), 55 пациентов второй группы — торасемид в суточной дозе 5-20 мг (Диувер; Pliva, Хорватия). Увеличение дозы диуретика проводили ежедневно (фуросемид — на 20 мг, торасемид — на 5 мг) до достижения адекватного диуреза.

Все больные получали терапию ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. В группе фуросемида 27 (51,9%) больных получали бисопролол от 2,5 до 5 мг в сутки, 20 (38,5%) больных — карведилол от 12,5 мг до 25 мг в сутки, 5 (9,6%) больных — небиволол в дозе от 2,5 мг до 5 мг/сут. В группе торасемида аналогичные бета-блокаторы получали 28 (50,9%), 19 (34,5%) и 8 (14,5%) больных, соответственно. Из ингибиторов АПФ в группе приема фуросемида 15 (28,8%) больных получали квинаприл от 10 до 20 мг в сутки, 18 (34,6%) больных — зофеноприл от 15 мг до 30 мг в сутки, 19 (36,5%) больных — периндоприл в дозе от 2,5 мг до 10 мг/сут. В группе приема торасемида аналогичные ингибиторы АПФ получали 20 (36,4%), 15 (27,3%) и 20 (36,4%) больных, соответственно. Таким образом, обследуемые группы больных не отличались по фоновой терапии. Больные не получали антиаритмические препараты 1 и 3 классов.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Пациенты, участвующие в исследовании, были ознакомлены с целью и дизайном исследования и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки значений параметров использовали средние значения и их стандартные ошибки ( $M \pm m$ ). После проверки на нормальность распределения достоверность различий средних значений между группами оценивалась с помощью непарного t-критерия Стьюдента, достоверность динамики средних значений в группах — с помощью парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления клинических признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты исследования

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Динамика временных и частотных показателей ВСР приведена в таблицах 2 и 3. Исходные значения показателей ВСР больных ИБС, осложненной ХСН, существенно отличались от аналогичных показателей в

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Показатель	Контрольная группа	Пациенты	
		Группа фуросемида	Группа торасемида
Количество пациентов, n	30	52	55
Возраст, лет	58,1±4,0	61,1±3,4	62,4±3,9
Пол (мужчин/женщин)	18/12	34/18 (65,4%/34,6%)	35/20 (63,6%/36,4%)
Стенокардия напряжения III ф.к., n (%)	-	12 (23,1%)	14 (25,5%)
Стенокардия напряжения IV ф.к., n (%)	-	12 (23,1%)	11 (25,5%)
ПИКС, n (%)	-	28 (53,8%)	30 (54,5%)
АГ, n (%)	-	32 (61,5%)	34 (61,8%)
ХСН 2А, n (%)	-	29 (55,8%)	31 (56,4%)
ХСН 2Б, n (%)	-	23 (44,2%)	24 (43,6%)
III NYHA, n (%)	-	41 (78,8%)	43 (78,2%)
IV NYHA, n (%)	-	11 (21,2%)	12 (21,8%)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	51,5±8,2	62,7±9,6	67,3±10,4
Фракция выброса ЛЖ, %	64,2±14,7	50,2±18,4	51,6±20

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

Таблица 2. Временные показатели ВРС у больных ХСН на фоне терапии фуросемидом и торасемидом

Показатель	Контрольная группа	Фуросемид n=52		Торасемид n=55	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
RR средний, мс	875,6±34,2	838,9±78,6	871,1±88,4	786,2±93	793,6±43,4
RR минимальный, мс	669,7±29,2	705,2±56,9	701,3±58,3	745,2±73,7	756,3±89,6
RR максимальный, мс	976,6±24,9	846,9±93	891,1±102,8	925,6±63,9	943,1±82
SDNN, мс	84,6±12,3	37,3±2,7 <sup>a</sup>	27,9±1,6 <sup>ab</sup>	23,0±3,7 <sup>a</sup>	37,8±1,6 <sup>ab</sup>
RMSSD, мс	44,5±2,6	28,1±1,1 <sup>a</sup>	21,2±0,9 <sup>ab</sup>	18,3±1,9 <sup>a</sup>	32,5±3,8 <sup>ab</sup>
PNN50%, %	19,1±2,1	8,9±3,6	3,8±0,4 <sup>ab</sup>	3,3±0,4 <sup>a</sup>	10,9±1,4 <sup>ab</sup>

SDNN – отклонение интервалов RR, RMSSD – среднее квадратичное отклонение, PNN50% – процент последовательных интервалов RR с разницей более 50 мс; <sup>a</sup> – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой, <sup>b</sup> – p < 0,05 по отношению к соответствующему исходному показателю

контрольной группе. Пациенты с ХСН имели достоверно более низкие значения стандартного отклонения интервалов RR (SDNN), квадратного корня из длительности интервалов RR (RMSSD), мощности в диапазонах низких и высоких частот, что является неблагоприятным признаком и отражает снижение активности парасимпатического звена и централизации вегетативной регуляции сердечной деятельности.

На фоне проведенной 10-дневной диуретической терапии отмечена сходная положительная динамика клинических показателей в обеих группах. Уменьшение одышки отмечено у 48 (92%) больных в группе фуросемида и у 50 (91%) больных в группе торасемида; уменьшение отеков нижних конечностей – у 25 (48%) и 26 (47%) больных; застойных явлений в малом круге кровообращения – у 34 (65%) и 35 (64%) больных; уменьшение размеров печени – у 18 (35%) и у 20 (36%) больных, соответственно. При повторном проведении теста 6-минутной ходьбы у 13 (25%) пациентов группы фуросемида и у 11 (20%) пациентов груп-

пы торасемида отмечено увеличение функционального резерва, что сопровождалось снижением функционального класса ХСН. У 5 пациентов (9,6%), получавших фуросемид, функциональный класс по NYHA снизился с IV до III, у 8 (15,4%) – с III до II. Среди пациентов, получавших торасемид, аналогичное снижение функционального класса отмечено у 6 (11,5%) и 5 (9%) пациентов, соответственно.

Однако при анализе динамики показателей ВРС выявлены существенные ее отличия в группах. Так, на фоне лечения фуросемидом достоверно уменьшились значения временных показателей, характеризующих общую вариабельность и активность парасимпатического звена регуляции: SDNN снизился с 37,3±2,7 мс до 27,9±1,6 мс, RMSSD – с 28,1±1,1 мс до 21,2±0,9 мс, процентное соотношение соседних пар RR интервалов, различающихся более чем на 50 мс (PNN50%), снизилось с 8,9±3,6 % до 3,8±0,4%. Значение высокочастотного спектрального показателя HF достоверно снизилось с 294,3±45,8 до 190,4±13,6 мс<sup>2</sup>. При

Таблица 3. Спектральные показатели ВРС у больных ХСН на фоне терапии фуросемидом и торасемидом

Показатель	Контрольная группа	Фуросемид n=52		Торасемид n=55	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
VLF, мс <sup>2</sup>	1404,4±276,1	1349,4±132,8	922,3±145,9	628,2±143,7	1425,6±321,8
LF, мс <sup>2</sup>	1207,9±77,7	457,5±57,1 <sup>a</sup>	358,7±23,6 <sup>a</sup>	456,7±76,9 <sup>a</sup>	836,7±134,1 <sup>b</sup>
HF, мс <sup>2</sup>	1063,5±68,1	294,3±45,8 <sup>a</sup>	190,4±13,6 <sup>ab</sup>	220,5±34,8 <sup>a</sup>	488,2±96,7 <sup>b</sup>
LF/HF	1,1±0,1	1,6±0,1 <sup>a</sup>	2,5±0,2 <sup>ab</sup>	2,0±0,3 <sup>a</sup>	1,86,0±0,1

<sup>a</sup> – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой, <sup>b</sup> – p < 0,05 по отношению к соответствующему исходному показателю; VLF – спектральная мощность очень низких частот; LF – спектральная мощность низких частот; HF – спектральная мощность высоких частот; LF/HF – отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей

Таблица 4. Количество нарушений ритма у всех больных ХСН на фоне терапии фуросемидом и торасемидом (эпизоды в сутки)

Показатель	Контрольная группа	Фуросемид n=52		Торасемид n=55	
		Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Одиочная ЖЭ, n в сутки	24,5±1,1	717,9±52,5 <sup>a</sup>	2144,9±215,6 <sup>ab</sup>	1763,6±238,6 <sup>a</sup>	638,1±22,5 <sup>ab</sup>
Одиочная политопная ЖЭ, n в сутки	12,1±0,1	58,7±10,6 <sup>a</sup>	453,5±23,5 <sup>ab</sup>	624,5±12,4 <sup>a</sup>	186,3±7,2 <sup>ab</sup>
Парная ЖЭ, n в сутки	1,1±0,2	45,2±5,1 <sup>a</sup>	98,8±15,4 <sup>ab</sup>	114,1±23 <sup>a</sup>	36,0±5,3 <sup>ab</sup>
Групповая ЖЭ, n в сутки		0,4±0,2	1,0±0,0 <sup>a</sup>	1,0±0,1	0,2±0,0 <sup>a</sup>
Желудочковая тахикардия, n в сутки				0,1±0,0 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой, <sup>b</sup> – p < 0,05 по отношению к соответствующему исходному показателю; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

этом соотношении LF/HF, характеризующее вегетативный баланс, увеличилось от 1,6±0,1 до 2,5±0,2. В группе торасемида, напротив, выявлено достоверное увеличение значений временных показателей: SDNN с 23,0±3,7 до 37,8±1,6 мс, RMMSD – с 18,3±1,9 до 32,5±3,8 мс, PNN50% – с 3,3±0,4 до 10,9±1,4%. Достоверно увеличились также значения мощности спектральных показателей в диапазоне низких частот LF (в 1,8 раз) и в большей степени высоких частот HF (в 2,2 раза).

При проведении 24-часового мониторинга ЭКГ у больных ХСН выявлены различные желудочковые нарушения ритма (таблица 4).

Исходная частота нарушений ритма сердца у больных ХСН отличалась от контрольной группы. У пациентов с ХСН отмечена более высокая частота обнаружения желудочковой экстрасистолии, в том числе высоких градаций. При повторном обследовании в группе пациентов, получавших фуросемид, количество одиночных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол достоверно увеличилось, отмечен рост желудочковых аритмий высоких градаций. Так, среднее количество политопных желудочковых экстрасистол возросло от 58,7±10,6/сут до 453,5±23,5/сут, парных – от 45,2±5,1/сут до 98,8±15,4/сут. В группе больных, принимавших торасемид, напротив, выявлено снижение среднего числа наджелудочковых нарушений ритма и желудочковой эктопии, в том числе и высоких градаций. Так, среднее количество монотопных желудочковых экстрасистол снизилось от 1763,6±238,56/сут, до

638,1±22,5/сут, политопных – от 624,5±12,4/сут до 186,3±7,2/сут, парных – от 114,1±23,0/сут до 36,0±5,3/сут.

## Обсуждение результатов

Торасемид в отличие от других диуретиков обладает дополнительным положительным эффектом в виде одномоментной блокады РААС [7,8]. Значительная положительная динамика показателей временной и спектральной ВРС в нашем исследовании может быть обусловлена данным эффектом. Снижение показателей ВРС и смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических влияний при лечении фуросемидом, по-видимому, связано с его побочным эффектом, проявляющимся активацией РААС [8].

Tomiyama H. с соавторами в аналогичном исследовании сравнивали влияния фуросемида и азосемида на показатели вариабельности ритма сердца. Они показали, что короткодействующий петлевой диуретик фуросемид оказывал более выраженное негативное влияние на показатели вариабельности ритма сердца: SDNN и RMSSD были достоверно ниже в группе пациентов, получавших фуросемид. Авторы объясняют эти изменения более выраженными изменениями гематокрита, объема циркулирующей крови и уровней ренина плазмы у пациентов группы фуросемида [9].

Как известно, снижение показателей ВРС является мощным и независимым фактором, ассоциированным с повышением летальности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6, 10]. В связи с этим, при оди-

наковой клинической эффективности фуросемида и торасемида в лечении ХСН положительное влияние торасемида на временные и частотные показатели ВСП делает его более предпочтительным препаратом, позволяя наряду с улучшением качества жизни пациентов с ХСН модифицировать один из неблагоприятных факторов. Полученные нами ранее данные показывают влияние и других классов препаратов на показатели ВСП [11].

Указанную динамику частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий у пациентов, получавших фуросемид, можно объяснить как возможными электролитными нарушениями [3,8], так и вышеописанным негативным влиянием на вегетативную регуляцию ритма сердца. Уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых аритмий у пациентов, получавших торасемид, вероятно, связано с отсутствием неблагоприятного влияния на электролитный состав [7], а также с улучшением временных и частотных параметров ВСП. При одинаковой клинической эффектив-

ности с фуросемидом указанные особенности торасемида делают его более предпочтительным препаратом в лечении пациентов ХСН, осложнившей течение ИБС.

## Заключение

У больных ИБС, осложненной ХСН с проявлениями декомпенсации кровообращения, снижены временные и спектральные показатели ВСП со смещением вегетативного баланса в сторону преобладания симпатической нервной системы. Диуретическая терапия фуросемидом приводит к изменению временных и спектральных показателей ВСП у больных ХСН со смещением вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических влияний на сердце. Диуретическая терапия торасемидом приводит к улучшению временных и спектральных показателей ВСП. Указанные изменения вегетативной регуляции у пациентов, получавших фуросемид, сопровождались возрастанием эктопической активности желудочков, а у пациентов, принимавших торасемид, — ее снижением.

## Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
2. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности. М.: Медицина; 1985.
3. Bratter D.C. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339(6): 387-95.
4. Cosín J., Díez J.; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure results of the TORIC study. Eur J Heart Failure 2002; 4 (4): 507-13.
5. Brater D. Torasemide: pharmacokinetic and clinical efficacy. – Eur J Heart Fail 2001; 3 (Suppl G): 19-24.
6. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17 (3): 354-381.
7. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide in left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ J 2003; 67(5): 384-390.
8. Müller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003;5(6): 793-801.
9. Tomiyama H., Nakayama T., Watanabe G. et al. Effects of short-acting and long-acting loop diuretics on heart rate variability in patients with chronic compensated congestive heart failure. Am Heart J 1999; 137 (3): 543-8.
10. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. et al Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35%. Am J Cardiol 2009; 103(7):1003-10.
11. Шугушев Х.Х., Гурижева М.В., Василенко В.М. Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 4: 51-54.

Поступила 02.02.2010  
Принята в печать 07.04.2010

## НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В РЕАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ: АМИОДАРОН– ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2-ГО ТИПА КАК ПРИЧИНА РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

О.В. Гайсёнок\*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации. 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

**Нарушения сердечного ритма в реальной врачебной практике: амиодарон–индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа как причина рецидивирующей фибрилляции предсердий**

О.В. Гайсёнок\*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации. 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Фибрилляция предсердий является одним из часто встречающихся нарушений сердечного ритма. Эффективным препаратом, используемым в её лечении, является амиодарон. Известны различные побочные эффекты препарата, в том числе амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. На примере случая из клинической практики приводятся данные, позволяющие провести дифференциальный диагноз между 1-м и 2-м типом амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и определить подходы к лечению.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, амиодарон, побочные эффекты, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.

**РФК 2010;6(4):518-521**

**Cardiac arrhythmias in medical practice: clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 as a cause of recurrent atrial fibrillation**

OV Gaisienok\*

Joint Hospital and Polyclinic, Department of Affairs of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

Atrial fibrillation is a common cardiac arrhythmia. Amiodarone is an effective drug used for atrial fibrillation treatment. Various side effects of this drug including amiodarone-induced thyrotoxicosis are discussed. A clinical case is presented to provide data for the differential diagnosis between types 1 and 2 of amiodarone-induced thyrotoxicosis and to define approaches to the treatment.

**Key words:** atrial fibrillation, amiodarone, side effects, amiodarone-induced thyrotoxicosis.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):518-521**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovg.07@bk.ru

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – актуальная проблема здравоохранения не только в нашей стране, но и во всем мире в силу распространенности и увеличения риска возможных тромбоэмболических осложнений у страдающих ею пациентов. Выяснение причин развития ФП влияет на выбор тактики лечения, выбор антиаритмического препарата (ААП) и определение длительности антиаритмической терапии для предупреждения рецидива ФП после восстановления синусового ритма.

Амиодарон, эффективность которого в предотвращении рецидивов ФП несколько выше, чем других ААП (хинидина, соталола и пропafenона), особенно показан при наличии ИБС и сниженной фракции выброса ЛЖ [1-3]. При назначении амиодарона внутрь начинают с дозы 400-800 мг/сутки со снижением в течение

3-4-х недель до 100-200 мг/сутки. Стоит отметить, что амиодарон даже в малых дозах может вызывать брадикардию, побочные неврологические, дерматологические, офтальмологические эффекты и влиять на функцию щитовидной железы. В связи с этим при лечении амиодароном нужно учитывать необходимость не только контроля ЧСС, ЭКГ, но также расспроса пациента на предмет появления жалоб на кашель, одышку при нагрузке, ухудшение зрения, проведение функциональных проб печени и щитовидной железы каждые 6 месяцев, а также проведение рентгенографии легких ежегодно [4].

### Описание случая

Пациент Е., 45 лет, был госпитализирован в отделение общей кардиологии в феврале 2009 г. Из анамнеза известно, что в молодом возрасте больной страдал хроническим тонзиллитом с частыми обострениями, по поводу чего была выполнена тонзилэктомия. В возрасте 40 лет после перенесенного простудного заболевания впервые был выявлен стеноз митрального

Сведения об авторе:

**Гайсёнок Олег Владимирович**, врач-кардиолог отделения общей кардиологии ОБП УД Президента РФ

клапана, расцененный как следствие перенесенной острой ревматической лихорадки. Спустя 4 года (в возрасте 44 лет) перенес операцию закрытой митральной комиссуротомии. Показанием к операции было уменьшение площади клапанного отверстия до 1,5 см<sup>2</sup>. Послеоперационный период осложнился развитием пароксизмов ФП, по поводу чего проводилась ЭИТ. Кроме того, в послеоперационном периоде развился правосторонний гидроторакс, в связи с чем проведено дренирование правой плевральной полости. Ухудшение состояния пациента, появление жалоб на боли ангинозного характера потребовали исключения острого коронарного синдрома. С этой целью была проведена коронароангиография, характерных изменений коронарных артерий при которой выявлено не было. Пациент был выписан с рекомендациями приема амиодарона и варфарина, которые принимал в течение 3-4-х месяцев. Прием амиодарона в последующем был самостоятельно прекращен в связи с периодически беспокоившим кашлем (пациент связывал его с приемом препарата) и предположением о недостаточной эффективности препарата (повторный эпизод аритмии, который развился у пациента в амбулаторных условиях – см. рис. 1). Врачом поликлиники пациенту были назначены бета-блокаторы (сначала метопролола тартрат, затем бисопролол). На этом фоне у пациента стали возникать перебои в работе сердца, которые в последующем участились, а также сохранялись жалобы на кашель. Лечение в поликлинических условиях, несмотря на смену лекарств, назначение пропранолола, эффекта не давало.

При обследовании в поликлинике у пациента было выявлено повышение уровня тиреоидных гормонов: Т4 свободный 46,15 пмоль/л (норма 11,5-23,0 пмоль/л), Т3 свободный 11,3 пмоль/л (норма 2,5-5,8 пмоль/л), ТТГ 0,003 мМЕ/мл (норма 0,17-4,05 мМЕ/л). Данное состояние было расценено как проявление тиреоток-

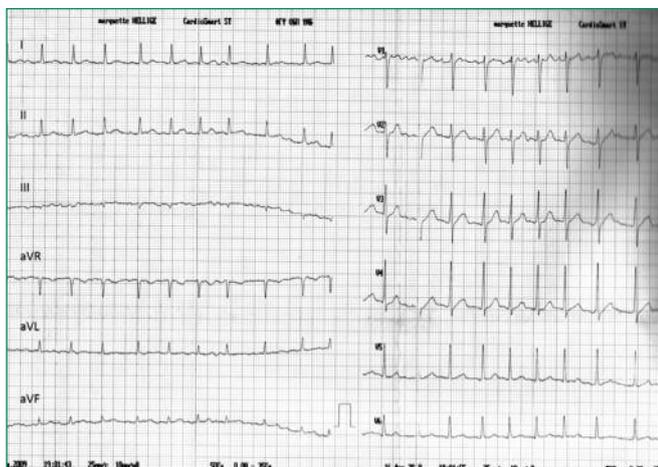


Рисунок 1. ЭКГ пациента Е. с очередным пароксизмом фибрилляции предсердий

сикоза. Эндокринологом был назначен мерказолил 20 мг в сутки. В последующем, в феврале 2009 г., пациент был госпитализирован в отделение общей кардиологии нашей больницы для дальнейшего лечения и подбора терапии.

При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36,7°C. Кожные покровы обычной окраски, периферических отеков нет. При аускультации над легкими хрипы не выслушиваются, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, с частотой 82 в мин, дефицита пульса нет; АД 120/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перкуторные границы печени не расширены. Физиологические отправления в норме. Острой неврологической симптоматики не отмечается.

*Данные лабораторного обследования.* Общий анализ крови: гемоглобин 149 г/л, эритроциты  $4,99 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4,9 \times 10^9$ /л (формула не изменена), СОЭ 8 мм/час. Уровни электролитов, глюкозы, мочевины, креатинина, амилазы, гамма-глутамилтранспептидазы, креатинфосфокиназы сыворотки крови в пределах нормы. Отмечено повышение сывороточного уровня мочевой кислоты до 547 ммоль/л (норма 155-357 ммоль/л), активности АСТ 45 ед/л (норма до 40 ед/л), АЛТ 94 ед/л (норма до 40 ед/л). Липидный спектр: общий холестерин 192 мг/дл (норма до 200 мг/дл), триглицериды 213 мг/дл (норма до 150 мг/дл), ЛПВП 37 мг/дл (норма свыше 40 мг/дл), ЛПНП 112 мг/дл (норма до 115 мг/дл). Уровни антитрестополизина О и ревматоидного фактора в пределах нормальных значений, однако отмечается повышение СРБ до 5,1 мг/дл (норма до 0,5 мг/дл). Уровень МНО (Международное нормализованное отношение) составил 2,27.

Гормоны щитовидной железы: Т3 свободный 9,59 пмоль/л (норма 2,5-5,8 пмоль/л), Т4 свободный 35,43 пмоль/л (норма 11,5-23,0 пмоль/л), ТТГ 0,002 мМЕ/мл (норма 0,17-4,05 мМЕ/л), антитела к тиреоглобулину 4,2 мМЕ/мл (норма до 4,1 мМЕ/мл).

Общий анализ мочи: без особенностей.

Эхокардиография (рис. 2): размеры полостей сердца в пределах нормы, миокард не утолщен. Глобальная сократимость не нарушена (фракция изгнания левого желудочка 74%). Раскрытие митрального клапана несколько ограничено, преимущественно за счет краевых отделов створок (более тугоподвижна задняя), площадь отверстия около 3 см<sup>2</sup>. Умеренная аортальная недостаточность, створки аортального клапана уплотнены с единичными плотными наложениями. Признаки умеренной легочной гипертензии.

При оценке функции внешнего дыхания выявлены признаки незначительной дистальной бронхиальной обструкции, ОФВ<sub>1</sub> = 84% (от должного значения нор-

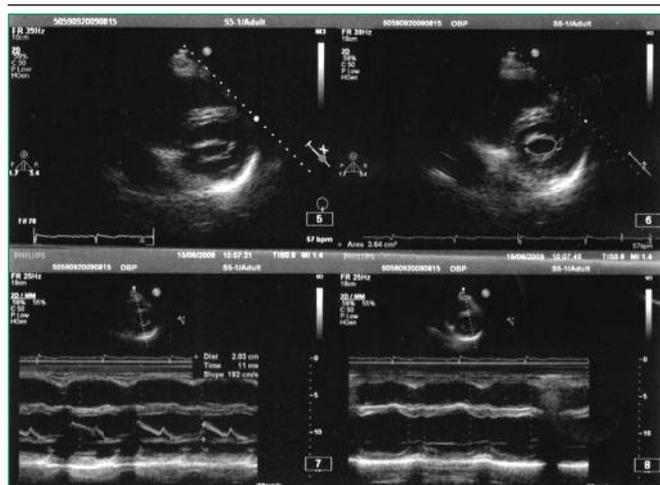


Рисунок 2. Данные ЭХО-КГ пациента Е. после перенесенной операции закрытой митральной комиссуротомии

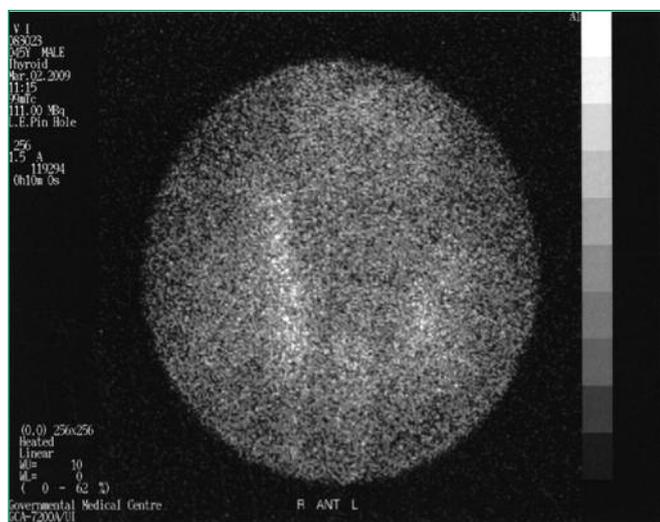


Рисунок 3. Сцинтиграфия щитовидной железы пациента Е.

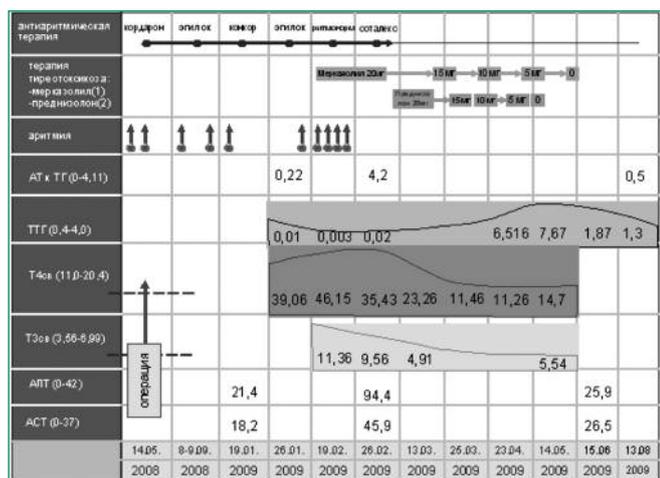


Рисунок 4. Динамика состояния пациента Е. в течение года после перенесенной операции на фоне проводимого лечения

мы, равного 3,86 л в соответствии с полом, возрастом и ростом).

Рентгенография органов грудной клетки: легкие эмфизематозны, без очаговых и инфильтративных изменений. Справа над диафрагмой линейные тени плевральных тяжей с наличием плевродиафрагмальных спаек и плевральных наслоений, контур правой половины диафрагмы на этом фоне отчетливо не дифференцируется (состояние после комиссуротомии от мая 2008 г.). Корни легких не расширены, структура их дифференцируется. Диафрагма расположена обычно, слева её контур четкий. В основании междолевой щели справа плевральная шварты. Плевральные синусы справа облитерированы, остальные синусы свободны. Сердце с умеренно увеличенным левым желудочком. Аорта не изменена.

По данным УЗИ, размеры щитовидной железы нормальные, структура слегка неоднородная, узлов нет.

Сцинтиграфия щитовидной железы (рис. 3): слабо выявляется плохо накапливающая радиофармпрепарат (РФП) тиреоидная ткань в проекции долей щитовидной железы. Контур долей нечеткие, расплывчатые, накопление РФП на уровне фона. Очагов гиперфиксации препарата, подозрительных в плане аденомы, не выявлено.

При суточном мониторинге ЭКГ регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС днем 76, ночью 64 в минуту; редкие эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям; 60 суправентрикулярных экстрасистол, 1 эпизод групповых, 106 полиморфных желудочковых экстрасистол. Значимых изменений сегмента ST не отмечено.

По результатам проведенного обследования был поставлен следующий клинический диагноз: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Приобретенный ревматический порок сердца: стеноз отверстия митрального клапана, состояние после операции закрытой митральной комиссуротомии от 14.05.08.

С учетом рецидивирующей ФП на фоне тиреотоксикоза пациенту начата антиаритмическая терапия соталолом 120 мг/сут, продолжен прием мерказолила 20 мг/сут, преднизолона 20 мг/сут, варфарина 3,75 мг/сут.

За время наблюдения (рис. 4) на фоне проводимого лечения самочувствие и состояние пациента значительно улучшилось, перебои в работе сердца не беспокоили, полностью прошел кашель, расширение двигательного режима переносил хорошо. В последующем постепенно были отменены преднизолон и мерказолил, нормализовалась функция щитовидной железы. Пациенту продолжена терапия соталолом и варфарином, нарушения ритма в течение последующих шести месяцев наблюдения не рецидивировали.

## Обсуждение

Почему мы решили, что рецидивирующая ФП явилась следствием амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и именно амиодарон был причиной тиреотоксикоза? Амиодарон — бензофурановое производное, по структуре является аналогом тиреоидных гормонов, соответственно, часть его антиаритмических и побочных эффектов может быть этим обусловлена. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа (АМИТ-2) развивается при отсутствии исходной патологии щитовидной железы, обусловлен прямым токсическим действием амиодарона на тиреоциты. В результате этого развивается деструктивный тиреоидит. АМИТ-2 типа чаще всего имеет достаточно бедную клиническую симптоматику: на первый план выходят такие симптомы, как похудание и мышечная слабость. Клиническая картина АМИТ-1 более яркая. Пациенты предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость, избыточную возбудимость, эмоциональную лабильность, нарушение сна, иногда тремор. Важно отметить, что в силу того, что тиреотоксикоз связан не с гиперфункцией, а с деструкцией щитовидной железы, при сцинтиграфии будет определяться снижение или полное отсутствие накопления РФП. Сцинтиграфия — метод, который позволяет четко дифференцировать гиперфункцию щитовидной железы и деструктивный тиреотоксикоз [5-6].

В случае АМИТ-2 для лечения предполагается использовать глюкокортикоиды, а также при необходимости — тиреостатики. Преднизолон назначается в дозе 20–40 мг/сут. Курс лечения может продолжаться

до 3 месяцев, так как описаны случаи возвращения симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата.

Таким образом, в контексте данного клинического случая стоит упомянуть общепринятое мнение, что ФП, осложняющая кардиохирургические вмешательства и торакальную хирургию, имеет тенденцию к спонтанному прекращению. Как правило, врачи предпочитают воздерживаться от активного восстановления синусового ритма при стабильной гемодинамике; и в этот период целесообразно назначение бета-блокаторов [7-9].

Тиреоидные гормоны непосредственно влияют на предсердные миоциты. Укорачивая их рефрактерный период, они увеличивают возможность повторного возбуждения миоцитов и развития фибрилляции предсердий, сердечного осложнения тиреотоксикоза. ФП обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. Отсюда следует вывод, что если ФП вторична к гипертиреозу, то активное восстановление синусового ритма должно быть отложено до восстановления и нормализации функции щитовидной железы.

У пациентов, получающих амиодарон, оценку функции щитовидной железы необходимо проводить каждые 6 месяцев. В процессе этого чаще всего и обнаруживаются те или иные изменения функции щитовидной железы. Амиодарон-индуцированные тиреопатии могут развиваться и через год после отмены препарата, что требует внимательного изучения анамнеза у любого пациента с тиреотоксикозом.

## Литература

1. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352(18):1861-72.
2. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
3. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(13):913-20.
4. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100(19):2025-34.
5. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика (пособие для врачей). М.: МедЭкспертПресс; 2003.
6. Чазов Е.И., Дедов И.И., редакторы. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. Пособие для врачей. М.: Прототип; 2005.
7. Levy S. Epidemiology and nosology of atrial fibrillation (in French). *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87 Spec No 3:11-5.
8. Шулушко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. С. 73-83.
9. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Клинические рекомендации. Кардиология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. С. 578-583.

Поступила 21.10.2009  
Принята в печать 15.03.2010

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.Ю. Рычков\*, Н.Ю. Хорькова, А.А. Близняков

Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

**Антитромботическая терапия при неклапанной фибрилляции предсердий: проблемы и перспективы**

А.Ю. Рычков\*, Н.Ю. Хорькова, А.А. Близняков

Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Адекватное применение варфарина отсутствует в реальной клинической практике, несмотря на убедительные данные клинических исследований о возможности эффективного снижения частоты тромбозных осложнений, ассоциированных с неклапанной фибрилляцией предсердий, в частности ишемического инсульта. В ближайшее время ожидается подтверждение эффективности и внедрение комплекса мер, связанных с влиянием на свертывающую систему крови и предоставляющих принципиально новые возможности снижения риска ишемических событий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, варфарин, антитромботическая терапия.

**РФК 2010;6(4):522-527**

**Antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: problems and prospects**

A.Y. Rychkov\*, N.Y. Khor'kova, A.A. Bliznyakov

Branch of the Research Institute of Cardiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science "Tyumen Cardiology Center". Melnikaite ul. 111, Tyumen, 625026 Russia

Appropriate use of warfarin is not in routine clinical practice despite convincing data of clinical studies on the possibility of effective reduction in frequency of thromboembolic complications associated with nonvalvular atrial fibrillation, particularly ischemic stroke. Confirmation of the efficacy and implementation of measures related to the effect on blood clotting and providing basically new possibilities to reduce the risk of ischemic events expected in the near future.

**Key words:** atrial fibrillation, stroke prevention, warfarin, antithrombotic therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):522-527**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rychkov@cardio.tmn.ru

### Введение

Более двадцати лет назад, в 1989 году, результаты исследования AFASAK убедительно показали, что применение варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) может существенно снизить частоту эмболических событий, в первую очередь – ишемических инсультов [1, 2]. Позднее полученные результаты подтвердились в серии из 18 трайлов и их мета-анализе [3]. С 2001 года показания к назначению варфарина в группе высокого риска входят в международные [4], с 2005 года в национальные Российские рекомендации по лечению ФП [5], а с 2009 года и в Российские рекомендации по антитромботической терапии [6].

К сожалению, реального улучшения ситуации в широкой сети практического здравоохранения пока не

наблюдается, то есть до сих пор актуальна проблема внедрения результатов исследований в клиническую работу. В связи с этим представляется целесообразным обсудить вопросы адекватности применения варфарина в медицинской практике и перспективных направлений повышения качества профилактики тромбозных осложнений у пациентов с неклапанной ФП.

### Применение варфарина в группе высокого риска

По данным опубликованных фармакоэпидемиологических исследований, частота назначения варфарина пациентам с ФП колеблется от 13% в Китае [7] до 42% в Шотландии [8] и 43,5% в Дании [9]. В 1999-2003 годах варфарин назначался на 37% визитов пациентов с ФП к практическим врачам в США [10]. Но группы пациентов достаточно разнородны как по варианту течения ФП, так и по степени риска возникновения ишемических событий. Значительно большее значение имеет частота назначения варфарина в группе высокого риска у пациентов с индексом CHADS<sub>2</sub>, равным или более 2, что оценивалось в отдельных исследованиях, проведенных в разных странах.

Анализируя терапию у 558 пациентов с неклапан-

*Сведения об авторах:*

**Рычков Александр Юрьевич**, д.м.н., заведующий отделением нарушений ритма сердца НОИМИ Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

**Хорькова Наталья Юрьевна**, к.м.н., научный сотрудник того же отделения

**Близняков Алексей Александрович**, аспирант того же отделения

ной ФП, поступивших в три клиники США в экстренном порядке, A.F.Scott и соавторы [11] выявили, что группа больных высокого риска по критериям SPAF составила 52%. Из них варфарин был назначен ранее только 55% пациентов вне зависимости от возраста и пола, а 23% больных не получали и ацетилсалициловую кислоту. При этом варфарин получали 34% пациентов, не имевших достаточных показаний для назначения антикоагулянтов, но из них 32% не получали ацетилсалициловую кислоту.

По результатам SCAF-study [12], исследования, выполненного в многопрофильной клинике Стокгольма, показания для назначения варфарина по критериям CHADS<sub>2</sub> имели 67% из 2 796 пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий, лечившихся как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Частота проведения антикоагулянтной терапии в группе высокого риска составила 54% (65% при постоянной и персистирующей и 36% при пароксизмальной форме ФП). К факторам, повышающим вероятность назначения варфарина, авторы отнесли наличие ишемического инсульта в анамнезе, имплантированный искусственный водитель ритма, наличие пороков сердца и наблюдение специалистов-кардиологов, а не врачей общего профиля. Такие критерии, как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и сахарный диабет, учитывались недостаточно. Кроме пароксизмального характера течения ФП адекватной терапии препятствовал возраст пациентов более 80 лет.

Анализ электронных баз данных о назначении терапии врачами общей практики показывает, что частота назначения варфарина пациентам высокого риска составляет 43,5-56,5% [13, 14], хотя частота применения антикоагулянтов при выписке из клиники может достигать 81,9% [15]. Среди факторов, способствующих назначению варфарина, можно выделить возраст, мужской пол, сердечную недостаточность и перенесенный ранее инсульт [16].

По данным Канадского регистра RCSN [17], из 597 пациентов, поступивших с ишемическим инсультом впервые, варфарин до госпитализации получали только 39,9% и 29,0% не принимали и антиагреганты; в группе из 323 пациентов с повторным инсультом — 57,3% и 15,2%, соответственно. Следует отметить, что у всех пациентов до госпитализации были критерии высокого риска по шкале CHADS<sub>2</sub> и в анализ включались только больные, не имеющие противопоказаний и способные получать контролируруемую антикоагулянтную терапию (без деменции, тяжелой инвалидности и т.п.), т.е. «идеальные» кандидаты для первичной и вторичной профилактики. Возраст, пол и другие характеристики пациентов, за исключением перенесенного ранее ишемического инсульта или преходящего на-

рушения мозгового кровообращения, на частоту назначения варфарина не влияли.

Таким образом, несмотря на то, что анализировались разнородные группы пациентов, приведенные данные убедительно демонстрируют позицию практических врачей, назначающих варфарин крайне осторожно, без достаточного учета рекомендуемых показаний и, вероятно, с переоценкой противопоказаний. Особенно часто недооценивались артериальная гипертензия и сахарный диабет — заболевания, являющиеся бесспорными факторами риска и имеющие высокую распространенность в старшей возрастной группе.

Ради справедливости необходимо отметить, что в развитых странах Европы в последние годы ситуация улучшается. По данным регистра AFNET, проводимого в Германии [18], частота назначения антикоагулянтов в группе высокого риска может быть признана вполне адекватной. С февраля 2004 по март 2006 в регистр было включено всего 8 935 пациентов с ФП, из них только 9,2% могли быть отнесены к группе низкого риска и 10,6% имели противопоказания для назначения варфарина. Из остальных 7 194 пациентов высокого риска 67,5% получали антикоагулянтную терапию, что соответствует Европейским данным (67%) [19] для специализированных клиник, опубликованным ранее. Но и в регистре AFNET принимали участие в основном ведущие университетские клиники и кардиологи Германии. Не получали варфарин 28,4% пациентов группы высокого риска, что во многом определяется сложностью применения препарата и зависит от таких факторов, как возможность регулярного мониторинга МНО, индивидуальные особенности и предпочтения пациентов. Антикоагулянты были назначены половине (49,4%) пациентов, не имеющих показаний к терапии по критериям риска при ФП, но общее количество таких больных было незначительным, и, вероятно, во многих случаях назначение определялось сопутствующими состояниями (тромбоз глубоких вен и т.п.).

Среди пациентов, участвовавших в регистре AFFECTS, проведенном в США в 2005-2007 годах, варфарин получали 73% пациентов подгруппы контроля ЧСС и 66% пациентов подгруппы контроля ритма в группе высокого риска с индексом CHADS<sub>2</sub>, равным и более двух. В то же время, в группе низкого риска с индексом CHADS<sub>2</sub> менее двух варфарин был назначен 60% и 49% больных, соответственно. При этом врачи-исследователи перед началом работы проходили специальный тренинг по ведению больных в соответствии с международными рекомендациями [20].

### Адекватность контроля значения МНО

Важной особенностью применения варфарина является обязательный строгий контроль МНО. Вероятность развития ишемического инсульта имеет четкую

обратно-пропорциональную зависимость от уровня МНО. В сравнении с МНО=2,0 при значении МНО=1,7 риск возрастает в два раза, при МНО=1,5 – в три, а при МНО=1,3 – в шесть раз [20]. И даже в случае возникновения инсульта риск 30-дневной летальности при МНО в границах 1,5-1,9 практически такой же, как при МНО менее 1,5, то есть почти в два раза выше, чем при МНО=2,0 [22]. Сегодня не вызывает сомнений, что тяжесть течения и летальность при ишемическом инсульте у пациентов с ФП определяется адекватностью контроля МНО [23]. В свою очередь, увеличение МНО более 3,0, как и недостаточная частота контроля, ассоциированы с кровотечениями, возникающими на фоне терапии варфарином [24]. Однако, учитывая особенности механизма действия непрямых антикоагулянтов, соблюдение режима адекватной степени коагуляции является весьма сложной задачей.

Baker W.L. и соавторы [25] по результатам 8 клинических исследований, выполненных в США и включавших 22 237 пациентов, 41 199 «пациенто-лет» наблюдения, провели мета-анализ качества контроля уровня МНО при назначении варфарина пациентам с ФП. Целевой уровень МНО отмечен только на 55% (95% CI 51%-58%) визитов. Даже в специализированных центрах антикоагуляции эффективное снижение свертываемости было достигнуто только в 63% (95% CI 58%-68%) наблюдений.

Дополнительный анализ исходов у пациентов, получавших варфарин в исследованиях SPORTIF III и SPORTIF V [26], показал, что в подгруппе пациентов с недостаточным контролем (МНО в рамках терапевтического уровня < 60% времени наблюдения, 1 190 пациентов) выше смертность и частота кровотечений, даже чем в группе умеренной эффективности контроля (60-75%, 1207). А в сравнении с группой эффективного контроля (> 75%, 1190) больше частота инфарктов миокарда, инсультов и системных эмболий. Обращает на себя внимание факт, что группа эффективного контроля составляла только треть пациентов. Из факторов, способствующих адекватности терапии, можно отметить постоянный характер ФП и прием варфарина до начала исследования.

Систематический анализ результатов важнейших исследований [27], опубликованных к январю 2008 года, показал, что время пребывания пациентов в терапевтическом диапазоне МНО (2,0-3,0) с высокой достоверностью отрицательно коррелирует как с частотой больших кровотечений, так и с частотой тромбоземболических событий. При этом процент измерений МНО, подтверждающих адекватное снижение коагуляции, составлял  $66,5 \pm 12,9\%$  в 15 рандомизированных клинических трайлах и  $52,8 \pm 9,1\%$  в 27 ретроспективных исследованиях ( $p=0,02$ ). Таким образом, даже у пациентов, включенных в современные ис-

следовательские программы и наблюдаемых в специализированных центрах, профилактическое назначение варфарина в течение 1/3 времени оказывается малоэффективным.

В реальной клинической практике ситуация оценивается неоднозначно. Целевой уровень МНО был отмечен в 60,9% визитов в специализированной клинике [28], 43,7% визитов пациентов у врачей общей и семейной практики [29], у 39% [11] и даже 28,6% [30] больных, поступивших в стационар в экстренном порядке. Хотя в когортных исследованиях время пребывания в терапевтическом диапазоне может достигать 68% [31].

Вполне логично, что, по данным регистра RCSN [17], упоминавшегося выше, из 39,9% пациентов, поступивших с ишемическим инсультом впервые и получавших варфарин до госпитализации, в 74,2% случаев МНО было ниже терапевтического уровня и в среднем составляло 1,6 (IQR от 1,2 до 2,0). В группе больных с повторным инсультом субтерапевтический уровень МНО при поступлении наблюдался в 68,3% случаев, средний показатель МНО также составлял 1,6 (IQR от 1,2 до 2,3). Таким образом, адекватную терапию получали только 10% пациентов, нуждавшихся в первичной, и 18% – нуждавшихся во вторичной профилактике.

Сегодня считается, что контроль терапии может быть признан адекватным, если пациент находится в пределах эффективной антикоагуляции не менее 70-75% времени [26, 27], т.е. не менее чем в 70-75% измерений, МНО в пределах от 2,0 до 3,0. Однако такое качество терапии редко достигается даже в клинических исследованиях.

## Новые возможности антитромботической терапии

В настоящее время наиболее перспективными препаратами считаются средства, влияющие на общий путь коагуляции: ингибиторы тромбина и блокаторы Ха фактора свертываемости крови. Тем не менее, наряду с разработкой пероральных антикоагулянтов прямого действия продолжают проводиться исследования новых антагонистов витамина К, обладающих меньшим лекарственным и пищевым взаимодействием, чем варфарин, в частности препарата АТI-5923 [32], и выявлены новые возможности комбинированной терапии антиагрегантами.

Опубликованные в 2009 году результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования RE-LY [33] показали высокую эффективность применения перорального прямого ингибитора тромбина – дабигатрана (dabigatran) – при фибрилляции предсердий. Под наблюдением находились 18 113 больных (средний возраст 71 год, мужчины 63,6%, сум-

ма баллов по критериям CHADS2 – 2,1), которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на слепой прием дабигатрана в двух дозировках (по 110 и 150 мг дважды в сутки) и открытый прием варфарина с целью поддержания уровня МНО от 2,0-3,0. Длительность исследования составила в среднем 2 года. Первичными конечными точками были инсульт или системная эмболия. Исследование RE-LY показало, что дабигатран не уступает варфарину в возможности профилактики инсульта и системных тромбоемболий при фибрилляции предсердий. Так, применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки сопровождалось сходным с варфарином уровнем инсульта и системной эмболии (1,53% vs 1,69% в год, ОР – 0,91; 95% ДИ 0,74-1,11;  $p=0,34$ ), при этом риск массивных кровотечений был даже ниже (2,71% vs 3,36%, ОР – 0,80,  $p=0,003$ ). Дабигатран, назначенный в дозе 150 мг дважды в сутки, в сравнении с варфарином достоверно сильнее снижал частоту инсульта и системной эмболии (1,11% vs 1,69% в год, ОР – 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82;  $p<0,001$ ), но вызывал сходные по частоте массивные кровотечения (3,11% vs 3,36%, ОР – 0,93,  $p=0,31$ ). Кроме того, в обеих подгруппах дабигатрана отмечалось снижение частоты внутричерепных кровоизлияний в сравнении с варфарином (0,23% и 0,30% vs 0,74% в год,  $p<0,001$ ). По уровню общей смертности и смерти от сосудистых причин межгрупповых различий не наблюдалось.

Вероятно, как перспективное направление профилактики тромботических осложнений при ФП в будущем может рассматриваться разработка нового класса антикоагулянтов прямого действия – пероральных прямых ингибиторов фактора Ха. Фактор Ха является первым компонентом общего пути коагуляции, то есть активируется и по внешнему и по внутреннему пути, при этом одна молекула катализирует примерно 1000 молекул тромбина. Это позволяет предположить высокую эффективность относительно небольших доз лекарственных средств, блокирующих его функцию [34-36]. Однако более выраженная антикоагуляция может сопровождаться и большей частотой геморрагических осложнений.

Характеристики эффективности и безопасности применения ингибиторов фактора Ха у пациентов с неклапанной ФП по данным клинических исследований в настоящее время не опубликованы. То есть единственной альтернативой варфарину, имеющей современную доказательную базу [37-39], является дабигатран.

Одним из альтернативных антикоагулянтам путей профилактики тромботических осложнений при фибрилляции предсердий является использование комбинированной антитромботической терапии, в частности комбинации аспирина и клопидогрела. В ис-

следовании ACTIVE оценивались эффективность и безопасность сочетания аспирина и клопидогрела для профилактики инсульта и других сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Испытание ACTIVE W [40, 41] было прекращено досрочно, после того как промежуточный анализ показал, что профилактическая терапия варфарином при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий оказалась более эффективной, чем двойная антитромботическая терапия, при сходном риске больших кровотечений. Фрагмент исследования ACTIVE A [42] был посвящен сравнению двойной антитромботической терапии с монотерапией аспирином среди участников с повышенным риском инсульта, у которых терапия антагонистом витамина К была признана нецелесообразной. В испытании ACTIVE A были включены 7 554 пациентов, которые получали аспирин (рекомендуемые дозы от 75 до 100 мг в сутки) и рандомизировались на двойной слепой прием клопидогрела (75 мг в сутки) или плацебо. Первичным исходом исследования явилась комбинация больших сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, внецеребральных системных эмболий, смерти от сосудистой причины). В течение всего времени наблюдения (в среднем 3,6 лет) первичная конечная точка была отмечена у 832 пациентов группы клопидогрела и у 924 пациентов группы плацебо (6,8% vs 7,6% в год, ОР – 0,89; 95% ДИ 0,81-0,98;  $p=0,01$ ). Эффективность двойной антитромботической терапии была достигнута, прежде всего, за счет 28% снижения риска инсульта (296 событий против 408 в группе плацебо; 2,4% vs 3,3% в год, соответственно; ОР – 0,72; 95% ДИ 0,62-0,83;  $p<0,001$ ) и небольшого снижения риска инфаркта миокарда, не достигшего статистической значимости (90 событий против 115 в группе контроля; 0,7% vs 0,9% в год; ОР – 0,78; 95% ДИ 0,59-1,03;  $p=0,08$ ). Большие кровотечения отмечались у 251 пациента группы клопидогрела (2,0% в год) против 162 пациентов группы плацебо (1,3% в год) (ОР – 1,57; 95% ДИ 1,29-1,92;  $p<0,001$ ). Таким образом, в исследовании ACTIVE A показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском инсульта, у которых прием варфарина был признан нецелесообразным, двойная антитромботическая терапия клопидогрелом и аспирином в сравнении с монотерапией аспирином уменьшала риск больших сосудистых событий прежде всего за счет снижения риска инсульта. Однако риск больших кровотечений при этом также возрастал.

В редакторском комментарии Alan S. Go [43] отмечает некоторые слабые стороны исследования. В частности, менее четверти участников имели документированные противопоказания к терапии варфарином. Половина пациентов была включена на основании решения врача, при этом четкого определения нецеле-

сообразности терапии варфарином не было. При этом в исследовании ACTIVE A 40% участников имели низкий риск инсульта (с индексом CHADS<sub>2</sub>, равным 0-1) и 34% — умеренно высокий риск (с индексом CHADS<sub>2</sub>, равным 2). Наконец, неожиданно высокий процент участников досрочно прекратил прием препаратов исследования (39% в группе клопидогрела и 37% в группе плацебо). Поскольку в реальном мире приверженность больных терапии обычно ниже, чем в клиническом исследовании, доказанной профилактической пользы двойной антитромботической терапии в обычной врачебной практике можно не получить. Суммируя имеющиеся данные, можно сделать заключение, что у пациентов с ФП и высоким или умеренным риском инсульта при отсутствии противопоказаний следует назначить адекватную терапию варфарином. В случае непереносимости такой терапии или когда адекватная антикоагуляция не может быть достигнута, а также у пациентов низкого риска следует рассмотреть возможность назначения комбинации клопидогрела и аспирина.

### Снижение риска тромбоемболических осложнений без воздействия на гемокоагуляцию

Внедрение новых антикоагулянтов выглядит перспективным, однако не исключает риска кровотечений и требует хорошей приверженности пациентов длительной терапии. По результатам эхокардиографии и аутопсии выявлено, что более чем в 90% случаев источником кардиоэмболического инсульта является тромб ушка левого предсердия [44]. На основании этих данных были созданы устройства — чрескожные окклюдеры ушка левого предсердия, позволяющие исключить тромбы данной локализации из системного кровообращения. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование PROTECT AF — первое крупное испытание одного из таких устройств WATCHMAN у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В исследовании PROTECT AF [45] 707 пациентов были рандомизированы на 2 группы: в одной из них больным имплантировали окклюдер WATCHMAN и через 45 дней отменяли вар-

фарин (463 пациента); пациентам второй группы проводили длительную терапию варфарином (244 пациента). Эффективность оценивалась по количеству инсультов, сердечно-сосудистой смертности и частоте системных тромбоэмболий. Первичными конечными точками клинической безопасности были жизнеугрожающие кровотечения и хирургические осложнения, включающие перикардиальный выпот, эмболизацию устройством и интраоперационный инсульт. Устройство WATCHMAN было успешно имплантировано в 88% случаев. После 1065 пациенто-лет наблюдения WATCHMAN оказался эффективнее, чем антикоагулянтная терапия варфарином. Так, в группе вмешательства частота основных сердечно-сосудистых событий составила 3,0 на 100 пациентов в год против 4,9 на 100 пациентов в год в группе контроля (отношение частот 0,62; 95% ДИ 0,35-1,25). Однако в группе WATCHMAN в сравнении с контрольной группой были хуже показатели клинической безопасности (7,4 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 5,5-9,7, против 4,4 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 2,5-6,7, ОР 1,69, 1,01-3,19) в основном за счет интраоперационных осложнений.

Таким образом, новый метод может стать реальной альтернативой пожизненной антикоагулянтной терапии, однако необходимы дальнейшие исследования для совершенствования методики и разработки более совершенных устройств с целью снижения интраоперационного риска [46, 47].

### Заключение

Таким образом, несмотря на убедительные данные о возможности эффективного снижения частоты тромбоемболических осложнений, в частности ишемического инсульта, в реальной клинической практике не обеспечивается эффективное применение варфарина, способное повлиять на частоту ишемических событий, ассоциированных с неклапанной ФП. В ближайшее время ожидается подтверждение эффективности и внедрение комплекса мер, как связанных с влиянием на свертывающую систему крови, так и предоставляющих принципиально новые направления снижения риска.

### Литература:

- Petersen P., Boysen G., Godfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for the prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1(8631): 175-179.
- Gattellari M., Worthington J., Zwar N. Warfarin: An Inconvenient Truth. *Stroke* 2009; 40(1): 5-7.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857-867.
- Fuster V., Rydén L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104 (17): 2118-50.

5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК. В Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ-Экспо: 2009. С. 347-372.
6. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6): 1-20.
7. Wang Y.L., Wu D., Nguyen-Huynh M.N. et al. Antithrombotic management of ischemic stroke and transient ischemic attack in China: A consecutive cross-sectional survey. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010; 37(8):775-81.
8. Murphy N.F., Simpson C.R., Jhund P.S. et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. Heart 2007; 93(5): 606-12.
9. Hansen M.L., Gadsboll N., Gislason G.H. et al. Atrial Fibrillation Pharmacotherapy After Hospital Discharge Between 1995 and 2004: A Shift Towards Beta-Blockers. Europace 2008; 10(4): 395-402.
10. Allen LaPointe N.M., Governale L., Watkins J. et al. Outpatient use of anticoagulants, rate-controlling drugs, and antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. Am Heart J 2007; 154(5): 893-8.
11. Scott P.A., Pancioli A.M., Davis L.A. et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Prophylaxis in Emergency Department Patients. Stroke 2002; 33(11): 2664-2669.
12. Friberg L., Hammar N., Ringh M. et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). Eur Heart J 2006; 27(16): 1954-64.
13. Choudhry N.K., Soumerai S.B., Normand S.L. et al. Warfarin prescribing in atrial fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics. Am J Med 2006; 119(7): 607-15.
14. DeWilde S., Carey I.M., Emmas C. et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. Heart 2006; 92(8): 1064-70.
15. Bo S., Valpreda I S., Scaglione L. et al. Implementing hospital guidelines improves warfarin use in non-valvular atrial fibrillation: a before-after study. BMC Public Health 2007; 7: 203-212.
16. Boulanger L., Kim J., Friedman M. et al. Patterns of use of antithrombotic therapy and quality of anticoagulation among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice. Int J Clin Pract 2006; 60(3): 258-64.
17. Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially Preventable Strokes in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not Adequately Anticoagulated. Stroke 2009; 40(1): 235-240.
18. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009; 11(4): 423-434.
19. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005; 26(22): 2422-34.
20. Kowey P.R., Reiffel J.A., Myerburg R. et al. Warfarin and aspirin use in atrial fibrillation among practicing cardiologist (from the AFFECTS Registry). Am J Cardiol 2010; 105(8): 1130-4.
21. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. N Engl J Med 1996; 335 (8): 540-546.
22. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2003; 349(11): 1019-1026.
23. Schwammenthal Y., Bornstein N., Schwammenthal E. et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). Am J Cardiol 2010; 105(3): 411-6.
24. Kucher N., Connolly S., Beckman J.A. et al. International Normalized Ratio Increase Before Warfarin-Associated Hemorrhage. Arch Intern Med 2004; 164(19): 2176-2179.
25. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., Coleman C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm 2009; 15(3): 244-52.
26. White H.D., Gruber M., Feyz J. et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results From SPORTIF III and V. Arch Intern Med 2007; 167(3): 239-245
27. Wan Y., Heneghan C., Perera R. et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008; 1(2): 84-91.
28. Kim J.H., Song Y.B., Shin D.H. et al. How Well Does the Target INR Level Maintain in Warfarin-Treated Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Yonsei Med J 2009; 50(1): 83 - 88.
29. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of Anticoagulation Management Among Patients With Atrial Fibrillation. Results of a Review of Medical Records From 2 Communities. Arch Intern Med 2000; 160(7): 967-973.
30. Sarawate C., Sikirica M.V., Willey V.J. et al. Monitoring anticoagulation in atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis 2006; 21(2): 191-8.
31. Burton C., Isles C., Norrie J. et al. The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study. Br J Gen Pract 2006; 56(530): 697-702.
32. Usman M.H., Notaro L.A., Patel H., Ezekowitz M.D. New developments in anticoagulation for atrial fibrillation. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2008; 10(5): 388-97.
33. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-1151.
34. Turpie A.G. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(6):1238-1247.
35. Sobieraj-Teague M., O'Donnell M., Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. Semin Thromb Hemost 2009; 35(5): 515-24.
36. Piccini J.P., Lopes R.D., Mahaffey K.W. Oral factor Xa inhibitors for the prevention of stroke in atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2010; 25(4): 312-20.
37. Лякишев А.А. Сравнение дабигатрана и варфарина у больных с мерцательной аритмией. Кардиология 2009; 10: 75-76.
38. Khoo C.W., Lip G.Y. Insights from the dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (RE-LY) trial. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(4): 685-7.
39. Rother J., Laufs U. Pravention des Schlaganfalls durch Behandlung des Vorhofflimmerns Neue Hoffnung durch Dronedaron und Dabigatran? Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 Suppl 2: S55-8.
40. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367(9526): 1903-1912.
41. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy. An ACTIVE W Substudy. J Am Coll Cardiol 2007; 50(22): 2156-61.
42. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(20): 2066-2078.
43. Go AS. The ACTIVE Pursuit of Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(20): 2127-2129.
44. Manning W.J., Weintraub R.M., Waksmonski C.A. et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. Ann Intern Med 1995; 123(11): 817-822.
45. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A randomised non-inferiority trial. Lancet 2009; 374(9689): 534-542.
46. Leithauer B., Park J.W. Cardioembolic stroke in atrial fibrillation-rationale for preventive closure of the left atrial appendage. Korean Circ J 2009; 39(11): 443-458.
47. Cruz-Gonzalez I., Yan B.P., Lam Y.Y. Left atrial appendage exclusion: state-of-the-art. Catheter Cardiovasc Interv 2010; 75(5): 806-813.

Поступила 28.07.2010  
Принята в печать 05.08.2010

# ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АПФ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВСЕ ЛИ О НИХ ИЗВЕСТНО?

Д.В. Небиеридзе\*, А.С. Сафарян

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

## Возможности ингибиторов АПФ в клинической практике: все ли о них известно?

Д.В. Небиеридзе\*, А.С. Сафарян

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

На основании обзора международных исследований представлены новые возможности применения ингибиторов АПФ (иАПФ). Широко известны традиционные ниши применения иАПФ – артериальная гипертония, сердечная недостаточность. Однако исследования последних лет свидетельствуют об улучшении прогноза пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза при применении иАПФ. Данное качество иАПФ объясняют мощным вазопротекторным эффектом иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Однако обзоры предостерегают врачей от распространения этого качества иАПФ на всех представителей этого класса. Строгую доказательную базу имеют только рамиприл и периндоприл.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, вазопротекция, снижение риска осложнений, рамиприл, генерик.

**РФК 2010;6(4):528–531**

## ACE inhibitor possibilities in clinical practice: what we know about them?

D.V. Nebieridze\*, A.S. Safarian

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

New possibilities of ACE inhibitors application on the base of international trials review are presented. Traditional therapy areas of ACE inhibitors (hypertension, heart failure) are well known. However recent studies have shown that ACE inhibitors improve prognosis in patients with clinically proved atherosclerosis. This ACE inhibitor ability is a result of their high vasoprotective effect. It provides new clinical possibilities for their use for slowing a progression of diseases associated with atherosclerosis. However this property can not be extended to all ACE inhibitors. Only ramipril and perindopril have a strong evidence base.

**Key words:** ACE inhibitors, vasoprotection, complication risk reduction, ramipril, generic drug.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):528–531**

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

## Введение

Ингибиторы АПФ (иАПФ) являются одним из самых популярных и часто назначаемых классов антигипертензивных препаратов в клинической практике. И это вполне естественно, поскольку ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Многочисленные исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали клиническую эффективность иАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты этих исследований нашли отражение в международных и отечественных рекомендациях, согласно которым иАПФ рекомендуется применять у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [1, 2].

## Профилактика осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска: рамиприл и периндоприл

Относительно новой областью применения иАПФ является профилактика осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Сведения об авторах:

**Небиеридзе Давид Васильевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

**Сафарян Ануш Сергеевна**, к.м.н., в.н.с. того же отдела

Гипотеза о возможности предупреждения осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска иАПФ проверялась в ряде крупных многоцентровых исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPA (EUROpean trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of events with Angiotensin-converting Enzyme inhibition). В этом списке особняком стоит исследование HOPE [3], в котором участвовали 9 297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (ишемическая болезнь сердца (ИБС), поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом (СД) и по крайней мере еще одним фактором риска (АГ, курение, микроальбуминурия или дислипидемия). 80% больных имели ИБС: стенокардию – 55%, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе – 52%, нестабильную стенокардию в анамнезе – 25%; 43% – атеросклероз периферических артерий, 11% – инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Кроме того, 26% пациентов имели аортокоронарное шунтирование в анамнезе, а 18% – чрескожную реваскуляризацию коронарных артерий. Почти половина пациентов страдала АГ и около 40% – СД 2-го типа. Больным рандомизированно назначали плацебо или иАПФ рамиприл (с титрованием доз от 1,25 до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая (СС) смерть, ИМ или инсульт) была зарегистрирована

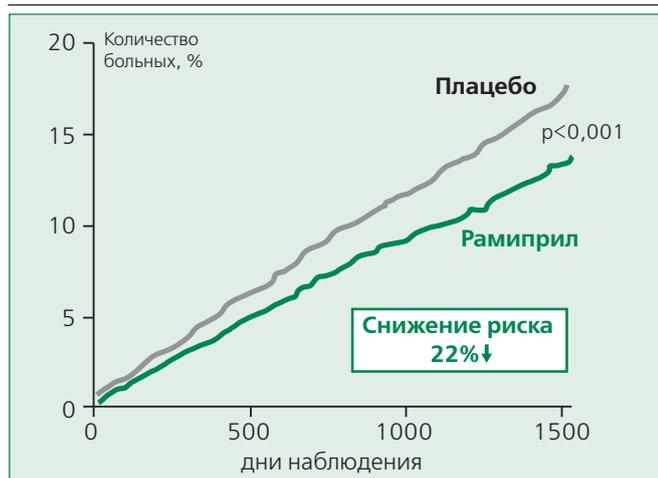


Рисунок 1. Кривые Каплан-Мейера достижения комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт, СС смерть) в группах приема рамиприла и плацебо (по данным исследования HOPE) [3]

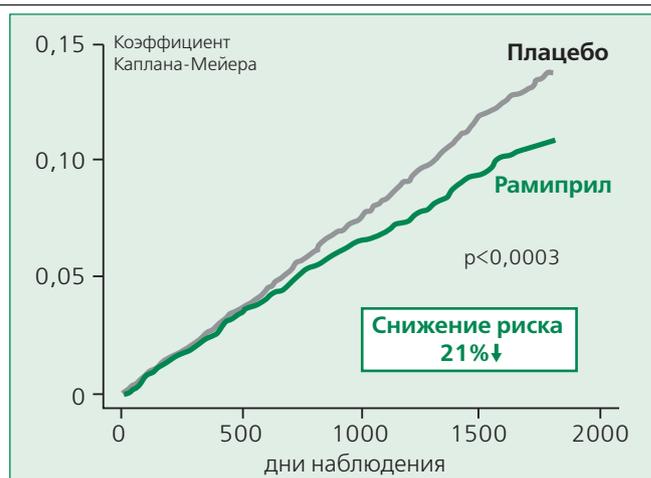


Рисунок 2. Кривые Каплан-Мейера кумулятивных частот фатального и нефатального ИМ в группах рамиприла и плацебо [4]

стрирована у 17,8% больных группы плацебо и 14,0% больных группы рамиприла (снижение риска на 22%,  $p < 0001$ ) (рис. 1). Терапия рамиприлом привела к снижению частоты важнейших компонентов этой конечной точки – ИМ, инсульта (рис. 2,3). Кроме того, установлено снижение общей смертности (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимости реваскуляризации, диабетических осложнений, развития СД, остановки сердца, прогрессирования стенокардии или сердечной недостаточности. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим ( $\Delta$  АД 3/3 мм рт.ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата (табл. 1). Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в плане предупреждения развития осложнений у пациентов с высоким риском. Причем защитный эффект рамиприла никак не связан со снижением АД. Дополнительным подтверждением эффективности длительной терапии иАПФ во вторичной профилактике являются результаты исследования EUROPA [6]. В него были включены 13 655 пациентов группы высокого риска, без сердечной недостаточности, страдавших стабильной ИБС. В течение в среднем 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, внезапная смерть) с 10 до 8% (это означало, что для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода необходимо проводить лечение в течение 4,2 лет у 50 больных). Польза иАПФ была сопоставима во всех подгруппах больных. Результаты исследования HOPE и EUROPA позволяют говорить о новом клиническом направлении – эффективности иАПФ в плане замедления прогрессирования заболе-

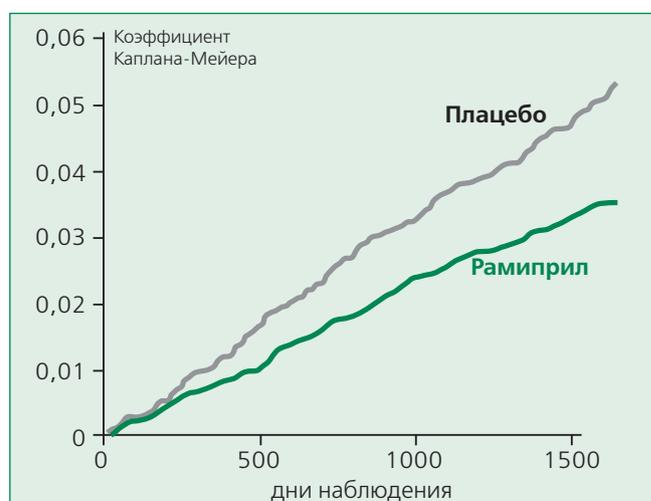


Рисунок 3. Кривые Каплан-Мейера развития инсульта в группах лечения. Относительный риск развития инсульта в группе рамиприла по сравнению с группой плацебо составил 0,68 (95% доверительный интервал 0,56-0,84;  $p=0,0002$ ) [5]

ваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если строго опираться на принципы доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте периндоприла у пациентов со стабильной ИБС и универсальном протективном эффекте рамиприла у всех пациентов, имеющих клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульты, периферический атеросклероз).

### Ингибиторы АПФ: влияние на эндотелиальную функцию

Новая возможность использования иАПФ объясняется тем, что этот класс препаратов является одним из самых лучших в плане улучшения эндотелиальной функции (ЭФ). Описаны, как минимум, два главных воз-

Таблица 1. Динамика уровней САД и ДАД в исследуемых группах [3]

Исследуемая группа	САД/ДАД (мм рт.ст.)			
	Исходно	1 месяц	2 года	Последний визит
Рамиприл	139/79	133/76	135/76	136/76
Плацебо	139/79	137/78	138/78	139/77

возможных механизмов влияния иАПФ на ЭФ. Известно, что иАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [7,8] — мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: NO, эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>). Другим механизмом действия иАПФ является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающего активность NO. Ангиотензин II обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [9]. Двойной механизм действия иАПФ — блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действие этих лекарственных средств.

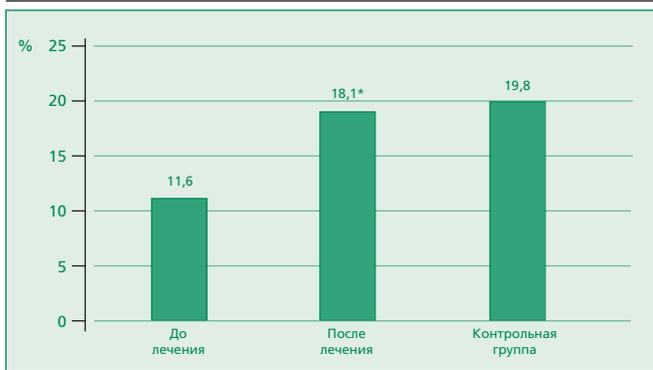
Можно ли протективный эффект рамиприла и периндоприла в плане замедления прогрессирования атеросклероза переносить на весь класс иАПФ? Вследствие отсутствия доказательной базы в отношении других препаратов ответ должен быть отрицательным. Более того, в плацебо-контролируемом исследовании PEACE с участием 8 290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности добавление 4 мг трандолаприла на фоне основной терапии не привело к дополнительному снижению осложнений [10]. Аналогично в плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis), в котором участвовал 1991 пациент со стабильной ИБС без признаков сердечной недостаточности, добавление 20 мг эналаприла к основной терапии не привело к более выраженному снижению осложнений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [11]. В связи с этим в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии для этих пациентов в плане замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза больных рекомендуется дифференцированно подходить к назначению иАПФ и опираться на тех представителей, которые имеют доказательную базу [12]. Более того, рамиприл имеет доказательную базу в плане антиатерогенного эффекта. В исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and

vitamine E), которое проводилось в рамках HOPE, изучалось влияние рамиприла и витамина E на состояние сонных артерий, оцениваемое с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или сахарным диабетом, не имевших сердечной недостаточности [13]. Во многом благодаря этому исследованию в последних Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 года появилась новая ниша применения иАПФ — сопутствующий атеросклероз сонных артерий [14]. В программе MICRO-HOPE в рамках исследования HOPE у 3577 больных сахарным диабетом 2-го типа рамиприл снижал риск микрососудистых осложнений сахарного диабета, таких как хроническая почечная недостаточность на 24% (p=0,027) и ретинопатия на 22% (p=0,024) [15]. В двойном слепом рандомизированном исследовании AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) был продемонстрирован выраженный нефропротекторный эффект рамиприла. У 1 094 пациентов с гипертензивной нефропатией (СКФ в пределах 20-65 мл/мин) рамиприл в дозе 2,5-10 мг более эффективно, чем амлодипин и метопролол, замедлял снижение СКФ, развитие ХПН и смерть у пациентов [16]. Таким образом, исследования свидетельствуют о мощном вазопротективном эффекте рамиприла, имеющем важное клиническое значение. В клинической практике кроме традиционного применения рамиприла при АГ и сердечной недостаточности необходимо предусмотреть пациентов практически с любыми проявлениями атеросклероза — коронарного, мозгового и магистральных сосудов.

### Генерик рамиприла: доказательная база

Для практических врачей очень важно знать, что на российском фармацевтическом рынке имеется эффективный генерик рамиприла — Хартил.

Собственные данные завершеного многоцентрового исследования ХАРИЗМА у 35 пациентов с АГ и ожирением продемонстрировали высокую эффективность данного генерика рамиприла независимо от времени приема [17]. По данным суточного мониторинга, АД на фоне 16-недельного лечения с утренним приемом исследуемого генерика САД снизилось в среднем на 17,7 мм рт.ст., а ДАД в среднем — на 9,5 мм рт.ст.



**Рисунок 4. Динамика ЭЗВД на фоне лечения генериком рамиприла (Хартил) у пациентов с АГ**  
\* –  $p < 0,05$  (по сравнению с исходными данными)

У пациентов с вечерним приемом препарата САД снизилось в среднем на 22,0 мм рт.ст., ДАД – на 15,6 мм рт.ст. При этом ни у одного пациента не отмечалось побочных эффектов. Более того, исследуемый препарат существенно улучшал эндотелиальную функцию, которая оценивалась на основании манжеточной пробы изучения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. Прирост ЭЗВД на фоне лечения рамиприлом составил  $6,5 \pm 1,0\%$ . При этом величина ЭЗВД после лечения рамиприлом была сопоставима с уровнем, который отмечался у обследованных лиц конт-

рольной группы без ФР (рис. 4). Таким образом, на фоне лечения генериком рамиприла (Хартил) отмечено выраженное улучшение ЭФ, что может свидетельствовать не только об адекватном антигипертензивном, но и вазопротективном эффекте, имеющем долгосрочное значение в плане улучшения прогноза пациентов.

## Заключение

Таким образом, представленный выше обзор исследований позволяет по-новому взглянуть на возможности иАПФ. Традиционные ниши применения иАПФ (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) в последние годы расширились благодаря мощному вазопротективному эффекту иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения – замедление прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, надо четко понимать, что указанный эффект не является классовым, а характерен только для рамиприла и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины, о протективном эффекте в отношении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний можно говорить только об этих двух препаратах.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Третий пересмотр рекомендаций ВНОК и РМОАГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2: 1-32.
2. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность 2007; 8(2):1-35.
3. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342(3):145-53.
4. Dagenais G.R., Yusuf S., Bourassa M.G. et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. Circulation 2001;104(5):522-526.
5. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ 2002;324(7339):699-702.
6. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362(9386): 782-788.
7. Bonner G., Preis S., Schunck U. et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 Suppl 6:S46-56.
8. Busse R., Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991;344(1):126-9.
9. Anderson T.J., Overhiser R.W., Haber H., Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. J Am Coll Cardiol 1998;31 (2 suppl A):327A. Abstract.
10. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351(20): 2058-2068.
11. Nissen S.E., Tuscus E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292(18): 2217-2226.
12. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр). В Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспо; 2009. стр 37-76.
13. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavic V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001;103(7):919-25.
14. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25(6):1105-87.
15. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355(9200): 253-259.
16. Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L. et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(21):2719-28.
17. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(2):65-71.

Поступила 06.07.2010  
Принята в печать 16.07.2010

# АНДРОГЕН-ДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КОМОРБИДНОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г.Г. Шарвадзе<sup>1\*</sup>, Д.Г. Курбатов<sup>2</sup>, Е.А. Поддубская<sup>1,3</sup>, М.Н. Мамедов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Эндокринологический Научный Центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

<sup>3</sup> Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

## Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике

Г.Г. Шарвадзе<sup>1\*</sup>, Д.Г. Курбатов<sup>2</sup>, Е.А. Поддубская<sup>1,3</sup>, М.Н. Мамедов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Эндокринологический Научный Центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

<sup>3</sup> Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

По данным последних исследований, доказана связь возрастного снижения уровня половых гормонов у мужчин с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Высокая распространенность и различные клинические проявления возрастного гипогонадизма способствуют тому, что врачи различных специальностей овладевают навыками диагностики и определения лечебной тактики разнообразных состояний, связанных с этим многоликим заболеванием. Представлены современные научные данные об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающих при снижении уровня мужских половых гормонов, что, в свою очередь, поможет в понимании патогенеза многих метаболических и клинических изменений. Активное внимание к проблеме возрастного гипогонадизма, учет особенностей функционирования организма со сниженным уровнем андрогенов помогут максимально индивидуализировать тактику лечения, избежать неадекватных методов воздействия, снизить риск тяжелых заболеваний и в итоге улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

**Ключевые слова:** гипогонадизм, сердечно-сосудистые заболевания, тестостерон.

**РФК 2010;6(4):532-538**

## Hypoandrogen condition and cardiovascular diseases: actual questions of comorbidity in clinical practice

G.G. Sharvadze<sup>1\*</sup>, D.G. Kurbatov<sup>2</sup>, E.A. Poddubskaya<sup>1,3</sup>, M.N. Mamedov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre. Dmitriya Ulyanova ul. 11, Moscow, 117036 Russia

<sup>3</sup> Chair of Evidence Based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, stroen. 1, Moscow, 119992 Russia

The correlation of age-dependent reduction in sex hormones level and changes of cardiovascular system in men was shown recently. High prevalence and various clinical features of age-dependent hypogonadism demands to know diagnostics and management of patients with these disorders. Up to date data about changes of cardiovascular system related to androgen hormone levels reduction are presented. They should help in understanding of pathogenesis of many metabolic and clinical changes. Active attention to the problem of age-dependent hypogonadism, knowledge of organism functions in men with low androgen levels will help to optimize treatment, to avoid of mistakes in patient management, to reduce a risk of severe diseases and finally to improve quality of life and life expectancy of these patients.

**Key words:** hypogonadism, cardiovascular diseases, testosterone.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):532-538**

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

## Взаимосвязь андроген-дефицитного состояния у мужчин и сердечно-сосудистых заболеваний

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают более одного миллиона человек (около 700 человек на 100 тысяч населения). Эти показатели в два-три раза выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [1].

Сведения об авторах:

**Шарвадзе Георгий Гелаевич**, н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

**Курбатов Дмитрий Геннадиевич**, д.м.н., профессор, зав. отделением андрологии и урологии ЭНЦ

**Поддубская Елена Александровна**, с.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, д.м.н., руководитель той же лаборатории

В структуре общей смертности мужчин 37% составляют осложнения ССЗ [2]. Заболеваемость и смертность от ССЗ среди мужчин в 3-5 раз выше по сравнению с женщинами [3]. Так, смертность в возрастной категории 50-59 лет составляет 10,4% у мужчин и 1,2% у женщин, в возрасте 60-69 лет – 27,8 и 19%, соответственно, и только в пожилом возрасте (70-79 лет) смертность женщин приближается к таковой у мужчин – 39,1 и 47,6%. Известно, что у женщин до наступления менопаузы реализуется антиатеросклеротическое действие эстрогенов [4]. Эстрогены увеличивают сердечный выброс, снижают периферическое сосудистое сопротивление, повышают фибринолитический потенциал крови и восстанавливают сосудистую реактивность. Процесс возрастной инволюции у мужчин, как и у женщин, сопровождается снижением уровня в крови половых гормонов. Таким образом, прослеживается взаимосвязь пола, гормонального статуса и развития ССЗ.

Одной из важных причин высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов риска (ФР).

В последние годы возрастной гипогонадизм, или возрастной андрогенный дефицит, у мужчин рассматривается как один из ФР ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде исследований показана связь между уровнем тестостерона в сыворотке и показателями липидного спектра. В большинстве работ выявлена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и отрицательная между содержанием в сыворотке общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и тестостерона [5].

В работе G.V. Phillips и соавт. [6] была получена корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий. L. Sieminska и соавт. [7] доказали, что уровень свободного тестостерона значимо ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом. В 2004 году M. Muller и соавт. [8] установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии. Связь андрогенного дефицита с некоторыми ФР ССЗ изучалась в исследовании Tromso Study, которое показало, что концентрация общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), имела отрицательную корреляцию с систолическим АД ( $p < 0,001$ ). У мужчин с уровнем АД  $> 140/90$  мм рт.ст. было достоверно ниже содержание как общего, так и свободного тестостерона. Также выявлена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [9].

В 70-х годах XX века впервые G.V. Phillips продемонстрировал связь между половыми гормонами и уровнем глюкозы, инсулина, параметров липидного обмена у мужчин с инфарктом миокарда [10]. В последующем была подтверждена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и метаболического синдрома (МС) у мужчин [11].

Kaplan SA et al. рассматривают низкий уровень тестостерона одним из компонентов МС и самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска у мужчин [12].

По данным проспективных исследований, низкий уровень тестостерона предшествует развитию абдоминального ожирения, МС и сахарного диабета (СД) [13].

Таким образом, метаболические ФР выступают в качестве объединяющего звена между развитием ССЗ и андроген-дефицитного состояния.

## Современные взгляды на классификацию и диагностику андроген-дефицитного состояния

Гипогонадизм — это состояние сниженной секреции тестостерона в результате нарушений на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [14]. Гипогонадизм подразделяют на врожденный и приобретенный. В зависимости от уровня поражения выделяют:

- Первичный, или гипергонадотропный, гипогонадизм — обусловлен нарушением функции клеток Лейдига. Недостаточная секреция половых гормонов тестикулами (низкий уровень тестостерона и ухудшение сперматогенеза) приводит к повышению тропных гормонов гипофиза по механизму отрицательной обратной связи.
- Вторичный, или гипогонадотропный, гипогонадизм — обусловлен нарушением функции гипоталамуса или гипофиза и сопровождается сниженной секрецией гонадотропинов гипофиза, что приводит к снижению секреции гормонов клеток Лейдига. Наряду с этим вторичный гипогонадизм обусловлен нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, или дефектами рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) [15].

Для обозначения процессов, происходящих в мужском организме с возрастом, в течение последних 10 лет в научной литературе существовало множество терминов, таких как «Пенопауза», «Виропазуза», «Андропазуза», «Мужской климактерий», «Приобретенный мужской гипогонадизм», «Частичное возрастное снижение андрогенов у мужчин» (PADAM), «Недостаточность андрогенов у мужчин зрелого возраста» (ADAM) [16]. В 2005 г. Международным обществом по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male — ISSAM) был предложен новый термин — «Возрастной гипогонадизм», который характеризуется постепенным снижением продукции тестостерона. При этом не отмечается изменение секреции гонадотропинов [17].

В последние годы число мужчин с низким уровнем тестостерона неуклонно растет. Мета-анализ ряда эпидемиологических исследований свидетельствует, что в популяции мужчин трудоспособного возраста низкий уровень тестостерона встречается от 8,6% до 38,7% (рис) [18-20]. А в исследовании HIM study, проведенном в США, оценивалась распространенность гипогонадизма (общий Т  $< 300$  нг/дл) у мужчин старше 45 лет. В исследовании наряду с изучением гормонального статуса оценивались демографические показатели и сопутствующие заболевания. Было показано, что среди мужчин со следующими соматическими заболеваниями и нарушениями: артериальной гипертонией (АГ) (1,84), гиперлипидемией (1,47), СД

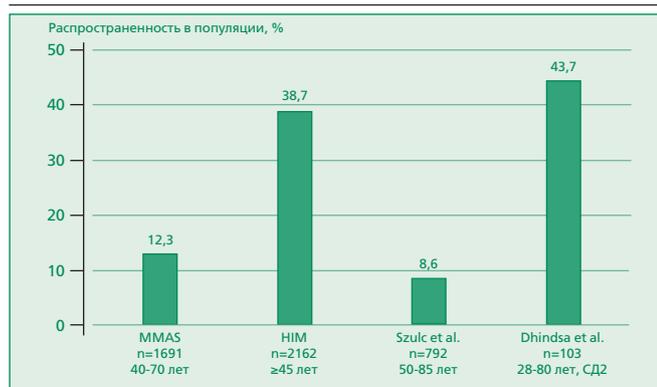


Рисунок. Мета-анализ распространенности гипогонадизма в 4 популяциях мужчин\*

\* Данные представлены на основании уровня общего тестостерона

(2,09), ожирением (2,38), заболеваниями простаты (1,29) хронической обструктивной болезнью легких (1,40) — вероятность выявления гипогонадизма оказалась высокой [18].

Наиболее высокий уровень тестостерона у мужчины наблюдается в 25–30 лет. По данным Массачусетского Исследования Старения Мужчин (Massachusetts Male Aging Study — MMAS), концентрация общего тестостерона с 30-35-летнего возраста снижается на 0,8%, а биодоступного тестостерона — на 2-3% в год. Это приводит к патологическим изменениям во многих органах и тканях, сопровождающимся снижением качества жизни, наиболее ярким проявлением которого, по данным того же исследования, является эректильная дисфункция (ЭД) [5].

В зависимости от исходного уровня тестостерона в молодые годы (нижняя граница содержания общего тестостерона в сыворотке крови — 12 нмоль/л) и темпов его снижения у некоторых мужчин после 30 лет постепенно начинает формироваться возрастной гипогонадизм. С возрастом частота значимого снижения уровня сывороточного тестостерона у мужчин увеличивается с 7% в 40-60 лет, 21% — в 60–80 лет, до 35% — у лиц старше 80 лет. В 60-70 лет у 20% мужчин уровень общего тестостерона ниже 12 нмоль/л. Однако, если за критерий уровня тестостерона принять свободный тестостерон, частота возрастного андрогенного дефицита у них превышает 50% [21].

При исследовании причин возникновения возрастного гипогонадизма было установлено, что с возрастом в коре головного мозга снижается ответ на импульсы, поступающие с периферических рецепторов, уменьшается количество андрогенных рецепторов в ткани полового члена и снижение пенильной чувствительности. Тестикулярный генез снижения уровня андрогенов подтверждается возрастным уменьшением количества клеток Лейдига, сосудистыми изменениями, приводящими к гипоксии и снижению продукции

тестостерона, а также уменьшением способности яичек вырабатывать необходимое количество тестостерона в ответ на хорионический гонадотропин. Наряду с этим с возрастом повышается уровень ГСПС, что вносит дополнительный вклад в снижение свободного тестостерона [22].

Диагностика гипогонадизма основывается на данных характерных жалоб, общеклинических (индекс массы тела (ИМТ), состояние кожи, соотношение мышечной и жировой ткани, пропорции скелета, наличие и степени гинекомастии) и андрологических (размеры и консистенция яичек, мошонки, полового члена, оволосение на лице и теле) осмотров.

В рекомендациях эндокринологического сообщества (ESMR) предлагается при постановке диагноза возрастного гипогонадизма учитывать сочетание клинических симптомов со снижением уровня тестостерона.

Клинические симптомы гипогонадизма многочисленны, это связано с эффектами тестостерона и его метаболитов [15,23] (табл. 1).

Для комплексной оценки различных симптомов, связанных с андроген-дефицитным состоянием, широко применяются опросники. В нашей стране, как и в других странах мира, используется опросник AMS (Aging Male Symptoms — симптомы пожилого мужчины). Этот доступный и апробированный метод подходит как для скрининга, так и для оценки эффективности лечения [24].

Основным диагностическим критерием гипогонадизма является определение уровня гормонов, в частности общего тестостерона. До настоящего времени ведутся дискуссии по поводу референсных значений для установления андроген-дефицитного состояния. Уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л (3,46 нг/мл) расценивается как признак андроген-дефицитного состояния. Поскольку тестостерон имеет циркадные ритмы (колебание до 35% в течение суток, пик секреции отмечается в утренние часы), рекомендуется определение его уровня в 8-9 часов утра. У мужчин старше 60 лет циркадный ритм тестостерона нарушен, следовательно, строгое соблюдение этих правил не требуется. В некоторых случаях целесообразно определение свободного и биодоступного тестостерона, для определения которого широко применяется метод расчета по специальным графикам-номограммам. Сегодня для расчета свободного тестостерона созданы специальные электронные калькуляторы, разработанные T. Fiers и J.M. Kaufman (доступны на <http://issam.ch/freetesto.htm>), достаточно лишь ввести значения общего тестостерона, ГСПС и альбумина. Уровень свободного тестостерона ниже 0,255 нмоль/л (60 пг/мл) также является показанием для проведения дальнейших диагностических поисков. Для определения природы гипогонадизма (первичный и вторичный) также опре-

Таблица 1. Симптомы андрогенного дефицита (по [23] с изменениями)

Вид нарушения	Клинические признаки
Расстройства сексуальной функции	Снижение либидо Эректильная дисфункция Расстройства оргазма и эякуляции Бесплодие
Вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства	Чувство жара и гиперемия лица Головокружение Нехватка воздуха Раздражительность, утомляемость Снижение памяти и внимания Нарушение сна Снижение работоспособности
Соматические нарушения	Уменьшение мышечной массы Ожирение, в частности абдоминальное Снижение плотности костной системы Увеличение молочных желез (гинекомастия) Уменьшение количества волос на лице и теле Истончение кожи Нарушение липидного и углеводного обмена Сердечно-сосудистые заболевания
Лабораторные изменения	Снижение уровня общего и свободного тестостерона Повышение уровней эстрадиола, ГСПС Анемия различной степени выраженности Повышение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП

деляется ГСПС, ЛГ и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). При первичной тестикулярной недостаточности желательна проведение кариотипирования для исключения синдрома Клайнфельтера [23,25].

### Кардиоваскулярные эффекты гормон-заместительной терапии

Заместительная терапия андрогенами имеет 60-летнюю историю. Так, Н.В. Thomas и R.T. Hill в 1940 году впервые успешно применили тестостерона пропионат для лечения андрогенной недостаточности у мужчин. Долгое время показаниями для применения оставались классические формы гипогонадизма, а именно врожденный или приобретенный гипогонадизм (в основном опухолевого или травматического характера). Однако в последнее время показания значительно расширились за счет распространенности терапии андрогенами в лечении возрастного гипогонадизма, а также за счет коморбидных состояний, к числу которых относится лечение сексуальных расстройств, СД, МС, остеопороза и ССЗ в сочетании с андроген дефицитным состоянием [15,22].

Терапия андроген-дефицитного состояния направлена на восполнение андрогенного дефицита. Камнем преткновения широкого назначения терапии препаратами тестостерона до сих пор является безопасность в отношении предстательной железы. Долгое время считалось, что андрогены являются стимуляторами онкогенеза в предстательной железе. Одна-

ко исследования последних лет опровергают это мнение, основанное на единичных наблюдениях повышения уровня кислой фосфатазы у больных раком предстательной железы на фоне применения препаратов тестостерона, проведенных в прошлом столетии. Сегодня доказано, что андрогенотерапия не только безопасна в отношении предстательной железы, но и, более того, гипогонадизм рассматривается как фактор, ассоциированный с более тяжелым и агрессивным течением рака предстательной железы. Работы, проведенные в Европе и США, показали, что частота развития рака простаты на фоне андрогенотерапии не превышает частоту выявления рака простаты в популяции мужчин, не получающих терапию препаратами тестостерона, а коррекция гипогонадизма с помощью препаратов тестостерона позволяет уменьшить выраженность симптомов основного заболевания, повысить качество жизни, а в ряде случаев повлиять на ее продолжительность [25].

Природный тестостерон при пероральном, сублингвальном или внутримышечном введении быстро всасывается и разрушается, следовательно, поддерживать его физиологический уровень достаточно трудно [26]. Поэтому для эффективной терапии андрогенами требуются либо лекарственные формы, обеспечивающие постоянное выделение тестостерона, либо применение его химических аналогов.

В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для проведения за-

Таблица 2. Инъекционные формы тестостерона

Инъекционная форма тестостерона	Производитель	Правила введения
Тестостерона пропионат	Тестофин, В.М. Pharmaceuticals (Индия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 2-3 дня
Тестостерона буциклат	Не зарегистрирован в РФ	Вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца
Комбинация эфиров тестостерона	Сустанон, Organon (Голландия)	Вводятся внутримышечно 1 раз в 3-4 недели
Тестостерона энантат	Тестэн, В.М. Pharmaceuticals (Индия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 2-3 недели
Тестостерона ундеканат	Небидо, Bayer Schering (Германия)	Вводится внутримышечно 1 раз в 3 месяца

местительной терапии гипогонадизма. Этот перечень включает в себя пероральные формы, масляные растворы для внутримышечных инъекций, а также трансдермальные гели и пластыри. Поскольку все препараты тестостерона обладают своими преимуществами и недостатками, при выборе метода гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения [27].

Во многих странах наиболее популярны инъекционные формы эфиров тестостерона (табл. 2).

В России в настоящее время зарегистрированы комбинированные препараты для внутримышечного введения, содержащие смесь эфиров тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, которые характеризуются разной фармакокинетикой, что обеспечивает пролонгацию действия препарата. Тестостерона пропионат начинает действовать быстро, однако к концу первого дня эффект его практически сводится к нулю, фенилпропионат и изокапронат начинают действовать примерно через сутки, эффект продолжается до 2 нед, а самый длительно действующий капронат действует до 3-4 нед. Существенными недостатками этих препаратов являются колебания концентрации тестостерона в крови от supra- до субфизиологических, что ощущается рядом больных, а также необходимость частых инъекций.

В последние годы были созданы препараты для трансдермального использования. К ним относятся гели тестостерона и дигидротестостерона, а также пластыри. Тестостерон может быть использован в виде кристаллических имплантатов, вводимых под кожу, которые обеспечивают равномерное выделение гормона в течение 6 мес.

На сегодняшний день перспективным лекарственным средством для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) андрогенного дефицита является новый препарат тестостерон-ундеканат. Он обладает замедленным высвобождением действующего вещества, поэтому его можно применять в виде инъекций всего 4 раза в год. Поскольку после инъекций препарата уровень тестостерона в течение 12 нед поддерживается в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений, такой режим терапии

обеспечивает значительное преимущество перед другими схемами лечения, предусматриваемыми в среднем 22 инъекции в год. Важными преимуществами для пациента являются быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, позволяющие отказаться от частых визитов к врачу. Клинические исследования тестостерона-ундеканата продемонстрировали его высокую эффективность [27].

Schubert M. и соавторы в широкомасштабном исследовании при сроках наблюдения до 24 месяцев проводили терапию тестостероном-ундеканатом с 12-недельными интервалами. [28]. Авторы пришли к выводу о том, что за все время исследования уровень тестостерона всегда оставался в пределах нормы, не было супрафизиологических пиков тестостерона, пациенты были эмоционально стабильны, отмечено улучшение настроения и сексуальной функции, не было отрицательного влияния на простату и гематологические параметры [28]. Zitzmann M. и соавт. [29] приводят интересные данные о том, что на фоне постоянного применения тестостерона-ундеканата наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней не только эстрадиола и ГСПС, но и гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ) при умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина. Авторы наглядно демонстрируют снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов на фоне проводимой терапии, снижение уровней ОХ и ХС ЛПНП, а также увеличение минеральной плотности костной ткани при отсутствии отрицательных воздействий на предстательную железу [29].

В 2009 году были опубликованы результаты сравнительного исследования DIMALITE study (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone), в котором изучалась эффективность тестостерона у мужчин в возрасте 35-70 лет с СД 2 типа (в том числе с МС) и с низким индексом свободного тестостерона (Т/SHBG) <40% [30]. В 12-недельном исследовании изучалась динамика метаболических ФР на фоне двух видов лечения: первая группа мужчин получала рекомендации по изменению образа жизни, а во второй группе наряду с этим был назначен курс терапии тестостероном 50 мг в сутки. В целом, в обеих группах получены позитивные и статистически значимые изменения. Однако во

второй группе метаболические эффекты оказались более выраженными, а именно: индекс свободного тестостерона увеличился до нормы (40-60%), что сочеталось со снижением ИМТ на 17%, окружности талии – на 10%, концентрации гликированного гемоглобина – на 16%, триглицеридов (ТГ) – на 48% и ХС ЛПВП – на 20% [30]. А по данным M. Zitzmann и соавт. [29], инъекционная форма тестостерона-ундеcanoата способствует снижению АД в среднем на 5%. Интересно, что ЗГТ с применением тестостерона улучшает симптомы стенокардии у мужчин с ИБС, а именно уменьшается выраженность депрессии сегмента ST на 1 мм [31]. Результаты серии исследований свидетельствуют, что тестостерон улучшает кровоснабжение миокарда у мужчин с ИБС, в частности увеличиваются диаметр коронарных артерий и толерантность к физической нагрузке [31]. Эффективность тестостерон-терапии изучена также у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 76 мужчин с умеренной ХСН терапия с применением тестостерона улучшила толерантность к физической нагрузке [32]. Таким образом, тестостерон улучшает функциональное состояние миокарда, а также снижает сердечно-сосудистый риск. О более значимом положительном эффекте терапии ССЗ на фоне коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин свидетельствуют пока еще немногочисленные отечественные данные. Показан значимый рост уровня свободного и общего тестостерона на фоне ЗГТ, а также стабильное поддержание на нормальных концентрациях в дальнейшем [33]. НР: Наряду с этим отмечалось постепенное, но стабильное снижение уровней эстрадиола, ГСПС, гипофизарных гормонов (ФСГ и ЛГ). Результаты работы показали достоверный рост уровня ХС ЛПВП, снижение уровня ОХ и ТГ в группе пациентов, получавших ЗГТ [34]. Нормализация содержания тестостерона на фоне андрогенотерапии уже к 30-й неделе от начала лечения сопровождалась достоверным снижением ИМТ [33], что согласуется с литературными данными о положительном влиянии тестостерона на регресс висцерального ожирения – основного критерия МС [28-30]. На фоне ЗГТ у пациентов отмечалось улучшение клинической симптоматики.

### Консенсус по диагностике и лечению мужчин с коморбидным состоянием

Очевидно, что метаболические ФР, в частности МС, выступают в качестве объединяющего звена между ССЗ и андроген-дефицитным состоянием, что в совокупности влияет на продолжительность и качество жизни мужчин трудоспособного возраста.

Однако неверно полагать, что все мужчины, имеющие ССЗ и/или андрогендефицитное состояние, имеют

МС. Мы также не можем утверждать и обратного. МС не всегда ассоциируется с ССЗ и/или андроген-дефицитным состоянием, поскольку эти нарушения имеют полиэтиологическую природу. В связи с этим требуется разработка единой стратегии диагностики, в том числе дифференциальной диагностики и коррекции сочетанной патологии [34].

Прежде всего, необходимо выделить пациентов, относящихся к группе высокого риска – это мужчины с наличием следующих нарушений: ожирение, АГ, СД, жировая дистрофия печени, подагра, ИБС, хроническая почечная недостаточность, бесплодие, остеопороз и ЭД. Во время беседы с пациентами наряду с выяснением образа жизни, вредных привычек, наследственной отягощенности необходимо анкетирование по опроснику AMS и МИЭФ (Международный индекс эректильной функции). Клинический осмотр и инструментальные исследования включают в себя данные не только физикального осмотра, но и осмотра мочеполовой системы (размеры и консистенция яичек, мошонки, полового члена, оволосение на лице и теле), измерения АД, частоты сердечных сокращений, окружности талии и регистрации ЭКГ в покое. Лабораторные исследования включают в себя определение параметров липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП) натошак, проведение перорального теста толерантности к глюкозе, определение уровня общего и свободного тестостерона (в некоторых случаях определяются уровни ГСПС, ЛГ и ФСГ). Определение суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE позволяет оценивать как значение прогнозируемого риска развития фатальных случаев сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет, так и тактику подбора медикаментозной коррекции. Для определения суммарного сердечно-сосудистого риска необходимо определение следующих показателей – возраст, статус курения, уровень АД и ОХС [22].

В зависимости от наличия тех или иных нарушений, а также их сочетаний авторами предлагается применение различных тактик лечения:

- пациентам с установленным первичным гипогонадизмом с ССЗ и/или несколькими ФР в первую очередь назначают ЗГТ для достижения нормального гормонального уровня и снижения выраженности симптоматики. В дальнейшем с целью лечения ССЗ (и коррекции ФР ССЗ) эту группу пациентов следует направить к кардиологу или терапевту. Для достижения целевых уровней основных ФР применяются немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, включая антигипертензивную, липидснижающую, антигипергликемическую терапию;
- пациенты с вторичным гипогонадизмом и ССЗ (или несколькими ФР ССЗ) нуждаются в

комплексном подходе и лечении со стороны врачей урологов, эндокринологов и кардиологов. Целью проведения такой терапии должно быть устранение причин гипогонадизма, нормализация гормонального статуса, коррекция ФР ССЗ и предотвращение сердечно-сосудистых событий.

## Заключение

Приведенные данные крупномасштабных исследований убедительно продемонстрировали взаимосвязь

пола, гормонального статуса и развития ССЗ. Было показано, что метаболические нарушения являются доминирующими ФР среди мужчин с наличием высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Существует патогенетическая связь между андроген-дефицитным состоянием и МС у мужчин. Позитивные кардиометаболические эффекты ЗГТ служат одним из подтверждений этой гипотезы.

Таким образом, возрастной гипогонадизм следует рассматривать как междисциплинарную проблему.

## Литература

1. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2 (3): 17-21.
2. Suárez-García I., Sethi D., Hutchings A. Mortality due to injuries by place of occurrence in the European region: analysis of data quality in the WHO mortality database. Inj Prev 2009;15(4):275-7.
3. Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. Diabetes Care 2000;23(7):912-8.
4. Sullivan J.M. Practical aspects of preventing and managing atherosclerotic disease in postmenopausal women. Eur Heart J 1996;17 Suppl D:32-7.
5. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. Aging Male 2002;5(2):98-102.
6. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb 1994;14(5):701-6.
7. Siemińska L., Wojciechowska C., Swietochowska E. et al. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis. Med Sci Monit 2003;9(5):CR162-6.
8. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L. et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. Circulation 2004;109(17):2074-9.
9. Svartberg J., von Mühlen D., Schirmer H. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. Eur J Endocrinol 2004;150(1):65-71.
10. Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74(4):1729-33.
11. Simon D., Charles M.A., Nahoul K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(2):682-5.
12. Kaplan S.A., Meehan A.G., Shah A. J Urol 2006;176(4 Pt 1):1524-7.
13. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания. РМЖ 2008;16 (специальный выпуск):17-21.
14. Petak S.M., Nankin H.R., Spark R.F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients – 2002 update. Endocr Pract 2002;8(6):440-56.
15. Jockenhovel F. Testosterone supplementation: What and how to give Aging Male 2003;6(3):200-6.
16. Morales A., Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism of males. Official recommendations of IS-SAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male 2002;5(2):74-86.
17. Калинин С.Ю., Козлов Г.И., Вадов В.В. Клиника, диагностика и лечение эректильной дисфункции, обусловленной возрастным дефицитом андрогенов (синдрома PADAM) у мужчин. Сексология и сексопатология 2003;(5):2-4.
18. Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(12):5920-6.
19. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 2006;60(7):762-9.
20. Мамедов М.Н. Эректильная дисфункция, андрогендефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья. Научно-методическое пособие. М.; 2008.
21. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. и др. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции. Врачебное сословие 2006;(5-6):50-3.
22. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм: особенности диагностики, клиники и лечения. Фарматека 2007;(11):38-43.
23. Лоран О.Б., Верткин А.Л., Алексанян Л.А. и др. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.; 2007.
24. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49(6):822-30.
25. Калинин С.Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин. Лечащий врач 2009;(1):10-3.
26. Winters S.J. Current status of testosterone replacement therapy in men. Arch Fam Med 1999;8(3):257-63.
27. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. Дефицит тестостерона и соматическая патология. Лечащий врач 2006;(10):12-6.
28. Schubert M., Minnemann T., Hübler D. et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(11):5429-34.
29. Zitzmann M., Erren M., Kamischke A. et al. Endogenous progesterone and the exogenous progestin norethisterone enanthate are associated with a proinflammatory profile in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(12):6603-8.
30. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. J Androl 2009;30(6):726-33.
31. Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. Heart 2004;90(8):871-6.
32. Pugh P.J., Jones R.D., West J.N. et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. Heart 2004;90(4):446-7.
33. Аметов А.С., Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов. Тер архив 2007; 79(10): 50-53.
34. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска в клинической практике. Руководство для врачей. М.; 2008.

Поступила 10.12.2009

Принята в печать 02.04.2010

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Д.А. Кужель\*, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1  
Институт поликлинической медицины. 660022, Красноярск, ул. Аэровокзальная, 19

## Диагностика и лечение пролапса митрального клапана

Д.А. Кужель\*, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1  
Институт поликлинической медицины. 660022, Красноярск, ул. Аэровокзальная, 19

Пролапс митрального клапана (ПМК) остается одним из наиболее противоречивых диагнозов. В подавляющем большинстве случаев лица с ПМК имеют хороший долгосрочный прогноз, а их терапия сводится к коррекции явлений психовегетативной дисфункции. У лиц с классическим ПМК и существенной митральной регургитацией необходимы тщательное наблюдение и своевременное, в случае необходимости, проведение кардиохирургической коррекции заболевания. Методом выбора в этих случаях является проведение пластики митрального клапана.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, митральная регургитация.

**РФК 2010;6(4):539-542**

## Diagnostics and treatment of mitral valve prolapse

D.A. Kuzhel\*, G.V. Matyushin, E.A. Savchenko

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660093 Russia  
Institute of ambulatory care. Aerovokzalnaya ul. 19, Krasnoyarsk, 660022 Russia

The mitral valve prolapse (MVP) is one of the most inconsistent diagnose. In the most cases patients with MVP have the good long-term prognosis, and therapy is aimed at reduction in psychovegetative dysfunction. Careful follow-up and timely cardiosurgical correction should be performed, if necessary, in patients with classical MPV. The choice method in these cases is the mitral valve plasty.

**Key words:** mitral valve prolapse, mitral regurgitation.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):539-542**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ofdkkb2@4mail.ru

## Определение

Пролапс митрального клапана (ПМК) определяется как систолический прогиб на 2 мм и более одной или обеих створок митрального клапана в левое предсердие выше плоскости митрального кольца в парастернальном доступе длиной оси или из другого доступа с или без митральной регургитации [1].

## История вопроса

Феномен систолического щелчка и позднесистолического шума был известен клиницистам уже в XIX веке, однако предполагалось, что подобная аускультативная картина имеет экстракардиальное происхождение и связана с наличием плеврокардиальных спаек. В 1963 году Barlow и соавт. [2] были первыми, кто предположил, что средний/поздний систолический щелчок и поздний апикальный систолический шум имеют митральное происхождение. Это предположение было в дальнейшем подтверждено с помощью интракардиальной фонокардиографии, и Cri-

ley с соавт. [3] предложили использовать термин "пролапс митрального клапана", чтобы описать движение задней створки в систолу в полость левого предсердия.

## Патогенез

ПМК, как считается, наследуется по аутосомно-доминантному типу [4]. Морфологическая основа идиопатического ПМК – миксоматозная дегенерация митральных створок, которая представляет собой генетически обусловленный процесс разрушения и утраты нормальной архитектоники фибриллярных коллагеновых и эластических структур соединительной ткани с накоплением кислых мукополисахаридов без признаков воспаления. Степень миксоматозной дегенерации может быть вариабельной в разных сегментах митральных створок, однако даже при минимальных проявлениях увеличение площади створок и удлинение хорд может приводить к неравномерному распределению гемодинамической нагрузки, дальнейшему их растяжению с последующим нарастанием степени пролабирования и даже к разрывам хорд.

Учитывая значение миксоматозной дегенерации в дальнейшем прогнозе заболевания, всех больных с ПМК предлагается подразделять на классические случаи, то есть с миксоматозной дегенерацией и неклассические - без таковой [4].

## Распространенность

Ранние исследования демонстрировали встречаемость ПМК 5-15% с большей распространенностью у женщин и

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

у лиц молодого возраста. Очевидно, что полученные данные были завышены из-за использования неоднородных и неспецифических критериев эхокардиографической (ЭхоКГ) диагностики. На столь высокую частоту встречаемости оказывала влияние седловидная форма митрального кольца в апикальном доступе, что принималось как ПМК. Применение более специфичного парастерального доступа длинной оси показало распространенность ПМК в пределах 1,6-2,4 % в общей взрослой популяции с 1,3% встречаемости классического и 1,1% неклассического ПМК [5]. Использование более специфичных критериев в диагностике не показало половых или возрастных различий в распространенности заболевания [1, 5].

### Клиническое течение, объективный осмотр и диагностика

Клинические проявления ПМК весьма разнообразны и включают как клинику вегетососудистой дистонии с астенодепрессивным и тревожно-депрессивным синдромом, так и клинику развернутой сердечной недостаточности, проходящих нарушений мозгового кровообращения, нарушений сердечного ритма и даже внезапной смерти у лиц с манифестными формами заболевания.

Многочисленные проявления синдрома психовегетативной дисфункции являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью. Еще в 40-е годы XIX века Г.И. Сокольский описывал «особую пугливость» некоторых больных с «ревматизмом» [6]. При обращении к врачу лица с ПМК могут предъявлять жалобы на дискомфорт в грудной клетке по типу кардиалгии, чувство сердцебиения и нехватки воздуха, «потребность глубоко вдохнуть», эпизоды снижения АД при приеме вертикального положения, а также различные жалобы астеноневротического характера. Необходимо отметить, что столь широкий спектр и выраженность жалоб никак не связаны с клапанными нарушениями и долгосрочным прогнозом.

Первичная диагностика ПМК строится на характерных аускультативных признаках, выявляемых при объективном осмотре. Основная особенность ПМК — средне- или позднесистолический щелчок, представляющий высокочастотный звук короткой продолжительности. Один или несколько щелчков могут существенно изменяться по интенсивности и в пределах систолы в зависимости от состояния пред- и посленагрузки, а также сократимости левого желудочка (ЛЖ). Изменения в конечном диастолическом объеме (КДО) ЛЖ могут приводить к смещениям во времени появления щелчка и шума. Щелчки являются следствием внезапного натяжения клапанного аппарата во время систолы желудочков. Среднесистолический щелчок может сопровождаться позднесистолическим шумом, который обычно наиболее хорошо выслушивается в области верхушки сердца. Характер и интенсивность шума также изменяются при определенных состояниях: от слабого и почти неслышимого к голосистолическому и громко-

му. В этой связи динамическая аускультация часто полезна в диагностике синдрома ПМК. С другой стороны, ПМК может присутствовать и в отсутствии этих классических аускультативных признаков [1].

Из объективных методов диагностики можно отметить появление на ЭКГ неспецифичных изменений сегмента ST, инверсии зубца T, отчетливых зубцов Q и удлинения интервала QT, в то же время нередко ЭКГ у лиц с ПМК остается нормальной. Мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) может быть необходимым для выявления аритмий у лиц с жалобами на эпизоды сердцебиения и не показано как рутинный тест у бессимптомных лиц. В большинстве случаев выявленные аритмии не угрожают жизни, с другой стороны, пациенты часто жалуются на ощущение сердцебиения, тогда как ХМ ЭКГ может не выявлять данных нарушений.

### Ультразвуковая диагностика

Начиная с первой половины 70-х годов двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) и доплеровское исследование остаются самыми полезными неинвазивными тестами для диагностики ПМК. К сожалению, непрерывно изменяющиеся методы и подходы для определения ПМК в течение последних 30 лет часто скорее затрудняют, чем облегчают диагностику заболевания [7]. Поэтому, несмотря на разработанные критерии, диагностика ПМК остается «одним из наиболее важных и наиболее запутанных приложений эхокардиографии» [8]. Кроме того, широкое использование и доступность ЭхоКГ имеют обратную сторону, являясь нередким источником ятрогений в случаях, когда диагноз ПМК выставляется практически здоровым лицам [6, 9].

Собственно под ПМК понимают провисание створок  $\geq 2$  мм выше клапанного кольца. При этом предпочтение в диагностике ПМК должно отдаваться парастеральному доступу длинной оси. Надежность только апикального доступа в диагностике ПМК может быть сомнительной, так как в этой плоскости естественная форма митрального клапана схожа с седловидной [1]. За плоскость клапанного кольца в парастеральном доступе позиции длинной оси принято считать линию, соединяющую точки прикрепления створок [5].

Следующим этапом в диагностике ПМК является определение наличия или отсутствия миксоматозной дегенерации. Оценку миксоматозной дегенерации производят в парастеральном доступе длинной оси по толщине передней створки митрального клапана в самой толстой части, исключая фокальные области утолщения и хорды в фазу диастазиса, то есть открытия створки [5]. Толщина  $\geq 5$  мм указывает на аномальный характер створки и определяет наличие миксоматозной дегенерации. Предложена классификация миксоматозной дегенерации по степени выраженности, согласно которой предложено выделять умеренную миксоматозную дегенера-

цию с толщиной передней створки до 8 мм и выраженную – более 8 мм [6].

После оценки степени пролабирования и наличия миксоматозной дегенерации необходимо оценить функцию митрального клапана по степени регургитации, определить размеры левых отделов и оценить функцию ЛЖ.

### Оценка прогноза

Прогноз у большинства пациентов с ПМК остается благоприятным, однако в ряде случаев возможны неблагоприятные исходы, сопровождающиеся существенной заболеваемостью и смертностью. Легкое пролабирование морфологически нормальных створок можно расценивать как вариант нормального развития, так как риск их осложнений не отличается от общей популяции [1, 10]. Однако нужно помнить, что представление о доброкачественном характере заболевания существенно зависит от выборки и может быть поставлено под сомнение известной гипердиагностикой этого состояния в общей популяции [7, 11].

### Осложнения

ПМК является одной из наиболее частых причин оперативной коррекции на митральном клапане во Фремингемском исследовании [5]. Тем не менее, только 5-10% пациентов с классическим пролапсом имеют прогрессирующее течение заболевания с развитием значимой митральной недостаточности, тогда как большинство больных остаются бессимптомными в течение всей жизни [5, 12]. Механизмы, объясняющие развитие серьезной митральной регургитации при ПМК, включают дилатацию клапанного кольца и удлинение или разрыв хорд.

Разрыв хорд с развитием так называемого «молотящего митрального клапана» (flail mitral valve) и развитием тяжелой митральной регургитации является одним из самых грозных осложнений течения ПМК и миксоматозной дегенерации.

Разрыв хорд обычно подозревается в случае острого развития митральной регургитации у пациента без каких-либо признаков сердечного заболевания в анамнезе, а также у лиц с известным ПМК и внезапным ухудшением клинического состояния [13]. Как правило, это осложнение ПМК встречается в зрелом возрасте, обычно у мужчин с миксоматозной дегенерацией, значительным пролабированием (более 12 мм) и умеренной или выраженной митральной регургитацией [6, 14]. Предрасполагающим фактором у больных молодого возраста может явиться тупая травма грудной клетки или чрезмерная физическая нагрузка [6].

Обычно при разрыве хорд поражается задняя створка – в 82% случаев, в 16% – передняя створка и в 2% – обе створки митрального клапана [15]. Клиническая картина складывается из появления интенсивного голосистолического шума и признаков острой митральной регургитации нередко с проявлениями тяжелого отека легких.

Другим грозным осложнением ПМК является инфекционный эндокардит (ИЭ). Поскольку абсолютная частота

ИЭ является чрезвычайно низкой для общей популяции лиц с ПМК, существуют определенные противоречия в оценке степени риска. Тем не менее, профилактическое применение антибиотиков для предотвращения ИЭ во время процедур, связанных с бактериемией, рекомендуется для большинства пациентов с определенным диагнозом ПМК при наличии митральной регургитации или миксоматозной дегенерацией, а также с расширением левых отделов [6, 16].

Несмотря на противоречивые данные относительно риска эмболических нарушений мозгового кровообращения у больных с ПМК [17, 18], фибриновые эмболы могут быть причиной развития симптоматики нарушений зрения в результате обтурации глазной или задней мозговой артерии.

Внезапная смерть в результате желудочковых тахикардий является редким осложнением ПМК [19]. Кроме того, случаи внезапной смерти у пациентов с ПМК нередко были связаны с сопутствующими нарушениями, такими как аритмогенная дисплазия правого желудочка и синдром удлиненного интервала QT с семейными формами заболевания [20].

### Лечение

Учитывая в целом благоприятный прогноз, психотерапия является главной составляющей в ведении пациентов с ПМК. Пациенты с незначительными проявлениями ПМК и легкой симптоматикой должны получить заверения относительно доброкачественного долгосрочного прогноза. Нормальный образ жизни и регулярные аэробные нагрузки должны поощряться в этой категории больных.

Одним из наиболее частых симптомов у лиц с ПМК является ощущение сердцебиения. Возможными провоцирующими факторами могут быть депрессивные состояния, плохая самооценка состояния здоровья, употребление алкоголя или кофе, а также физическая детренированность. Во многих случаях ограничение влияния провоцирующих факторов может быть достаточным, чтобы уменьшить симптоматику. Кроме того, пациенты с ПМК и сердцебиением, связанным с умеренной тахикардией и болью в грудной клетке, часто хорошо реагируют на терапию бета-адреноблокаторами.

Симптомы ортостатической или постуральной гипотонии и тахикардии лучше всего корректируются свободным приемом соли и жидкости. Терапия минералокортикоидами или клонидином может быть необходимой в серьезных случаях, также может быть полезным ношение компрессионных гольф (чулок).

Прием аспирина (75-325 мг в день) рекомендуется для пациентов с ПМК, находящихся в синусовом ритме, и зарегистрированными преходящими неврологическими нарушениями. Такие пациенты также должны избегать курения и приема контрацептивов. У пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и имеющих ПМК с митральной регургитацией, фибрилляцией предсердий или тромбозом левого предсердия, ре-

комендуется длительная терапия антикоагулянтами с МНО в пределах 2,0-3,0. Кроме того, варфарин также рекомендуется у пациентов с ПМК и миксоматозной дегенерацией створок, перенесших ОНМК или транзиторную ишемическую атаку, несмотря на терапию ацетилсалициловой кислотой.

Возможность развития ишемии миокарда при физической нагрузке у лиц с ПМК остается спорным вопросом. Ограничение от конкурентных спортивных состязаний рекомендуется в случае умеренного увеличения полости или наличия дисфункции ЛЖ, развития неконтролируемых тахикардий, при синдроме удлинённого интервала QT, необъяснимых обмороках, внезапной смерти или дилатации корня аорты [21]. Беременность на фоне изолированного ПМК без осложнений обычно переносится хорошо.

Бессимптомные пациенты с ПМК и отсутствием существенной митральной регургитации могут наблюдаться через 3-5 лет. Пациенты, имеющие факторы высокого риска, включая лиц с умеренной/выраженной митральной регургитацией, должны наблюдаться ежегодно.

Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствует достоверная возможность влиять на ткань створки при миксоматозной дегенерации [22]. Учитывая это, необходимо принимать во внимание, что возможное клиническое улучшение на фоне проводимой терапии никак не влияет на состояние створок и дальнейший прогноз.

## Хирургическая коррекция

Показания к оперативной коррекции ПМК такие же, как

и при других формах недостаточности митрального клапана. Хирургические возможности терапии митральной регургитации включают имплантацию протеза и пластику клапана, которая может быть выполнена в большинстве случаев, особенно при вовлечении в процесс задней створки. Пластика митрального клапана ассоциируется с превосходными долгосрочными результатами и расценивается как вмешательство выбора, что было показано в исследованиях с 10- и 20-летним наблюдением. Эта процедура связана с меньшей периоперационной заболеваемостью и смертностью, сохранением подклапанного аппарата и лучшей сократительной способностью, а также свободой от приема антикоагулянтов [23, 24, 25, 26]. Особенно важным представляется сохранение непрерывности между митральным кольцом и папиллярными мышцами, что сохраняет нормальную геометрию и систолическую функцию ЛЖ в отличие от снижения в среднем на 10% фракции выброса при имплантации протеза [4].

## Заключение

Таким образом, пролапс митрального клапана не теряет своей актуальности и в настоящее время. В подавляющем большинстве случаев лица с ПМК имеют хороший долгосрочный прогноз. У лиц с классическим ПМК и существенной митральной регургитацией необходимо тщательное наблюдение и своевременное, в случае необходимости, проведение кардиохирургической коррекции заболевания. Методом выбора в этих случаях является проведение пластики митрального клапана.

## Литература

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114(5):e84-231.
- Barlow J.B., Pocock W.A. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Md State Med J* 1963;12:76-7.
- Criley J.M., Lewis K.B., Humphries J.O., Ross R.S. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiographic findings. *Br Heart J* 1966;28(4):488-96.
- Pellerin D., Brecker S., Veyrat C. Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse. *Heart* 2002;88 Suppl 4:iv20-8.
- Freed L.A., Levy D., Levine R.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341(1):1-7.
- Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Сердечная недостаточность* 2001;2(6):23-31.
- St John Sutton M., Weyman A.E. Mitral valve prolapse prevalence and complications: an ongoing dialogue. *Circulation* 2002;106(11):1305-7.
- Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е издание. М.: Видар; 1999.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е издание. М.: Практика; 2005.
- Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. 3rd et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002;106(11):1355-61.
- Wilcken D.E., Hickey A.J. Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation* 1988;78(1):10-4.
- Devereux R.B., Jones E.C., Roman M.J. et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Med* 2001;111(9):679-85.
- Fann J.I., Ingels N.B., Jr., Miller D.C. Pathophysiology of Mitral Valve Disease. In: Cohn L.H., Edmunds L.H.Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 901-931.
- Devereux R.B., Hawkins I., Kramer-Fox R. et al. Complications of mitral valve prolapse. Disproportionate occurrence in men and older patients. *Am J Med* 1986;81(5):751-8.
- Ling L.H., Enriquez-Sarano M., Seward J.B. et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996;335(19):1417-23.
- Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(3):267-76.
- Barnett H.J., Boughner D.R., Taylor D.W. et al. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 1980;302(3):139-44.
- Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M. et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341(1):8-13.
- Martini B., Basso C., Thiene G. Sudden death in mitral valve prolapse with Holter monitoring-documented ventricular fibrillation: evidence of coexisting arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1995;49(3):274-8.
- Puddu P.E., Pasternac A., Tubau J.F. et al. QT interval prolongation and increased plasma catecholamine levels in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1983;105(3):422-8.
- Vohra J., Sathé S., Warren R. et al. Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16(3 Pt 1):387-93.
- Otto C.M. Timing of surgery in mitral regurgitation. *Heart* 2003;89(1):100-5.
- Alfieri O., Maisano F., De Bonis M. et al. The double orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(4):674-81.
- Braunberger E., Deloche A., Berrebi A. et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I8-11.
- David T.E., Ivanov J., Armstrong S., et al. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(5):1143-52.
- Gillinov A.M., Cosgrove D.M., Blackstone E.H. et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(5):734-43.

Поступила 07.01.2010

Принята в печать 02.04.2010

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА МАРКЁРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Н.В. Перова<sup>1,2\*</sup>, Е.И. Соколов<sup>2</sup>, Г.Н. Щукина<sup>2</sup>, В.А. Метельская<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет.  
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

### Влияние симвастина на маркёры риска атеросклероза

Н.В. Перова<sup>1,2\*</sup>, Е.И. Соколов<sup>2</sup>, Г.Н. Щукина<sup>2</sup>, В.А. Метельская<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Рассматриваются современные представления о характере и критериях эффективности лечения гиперлипидемий статинами. Обсуждаются требования, которым должны соответствовать широко используемые в настоящее время воспроизведённые препараты (дженерики) симвастина. Представлены данные ряда исследований препарата симвастина (Симвастол), а также анализ результатов его использования для коррекции гиперхолестеринемии в условиях практического здравоохранения. Полученные в исследованиях данные свидетельствуют о том, что изучаемый препарат симвастина может с успехом использоваться как холестерин-снижающий препарат, обладающий рядом плейотропных влияний на маркёры и факторы, вовлечённые в детерминацию развития атеросклеротического процесса.

**Ключевые слова:** атеросклероз, болезни системы кровообращения, факторы риска, гиперлипидемия, липопротеины, холестерин, триглицериды, статины, симвастин.

**РФК 2010;6(4):543–549**

### Effect of simvastatin on markers of cardiovascular risk

N.V. Perova<sup>1,2\*</sup>, E.I. Sokolov<sup>2</sup>, G.N. Shchukina<sup>2</sup>, V.A. Metelskaya<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Current views on the efficacy criteria of hyperlipidaemia treatment with statins are considered. Requirements for generics of one of the widely used statin, simvastatin, are discussed. Data of several studies of Simvastol (generic simvastatin) and results of its use for hyperlipidaemia treatment in clinical practice are presented. The results of the studies demonstrate high efficacy of this product as a cholesterol-lowering drug which has pleiotropic effects involving into the atherosclerosis progression.

**Key words:** atherosclerosis, cardiovascular disease, risk factors, hyperlipidemia, lipoproteins, cholesterol, triglycerides, statins, simvastatin.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):543–549**

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

### Введение. Актуальность и цели клинических исследований симвастина

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что коррекция атерогенных дислипидемий приводит к снижению темпов развития, клинических проявлений и частоты осложнений болезней системы кровообращения (БСК), связанных с атеросклерозом, а также смертности от них и общей смертности. Большую доказательную базу в этом отношении имеет подход, сочетающий оздоровление образа жизни – в первую очередь, сочетание липид-снижающей физиологически полноценной диеты с приёмом статинов

– ингибиторов синтеза холестерина (ХС). Один из них – симвастин – широко используется как во всём мире, так и в нашей стране. Его положительные клинические эффекты показаны в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на большой популяции пациентов с высоким риском осложнений БСК [1, 2]. Кроме того, его эффективность подтверждается результатами многолетнего наблюдения ангиографически документированных атеросклеротических или атеротромботических стенозов артерий жизненно важных органов, показавших замедление их прогрессирования или даже регресс [3]. На основании этих исследований, а также исследований с другими статинами (ловастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин) необходимость их широкого использования для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических БСК, в первую очередь ишемической или коронарной болезни сердца (ИБС или КБС), была внесена в ряд рекомендаций международных обществ и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)

Сведения об авторах:

**Перова Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор, в.н.с. отдела изучения биохимических маркёров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

**Соколов Евгений Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и профболезней МГМСУ

**Щукина Галина Николаевна**, к.м.н., доцент той же кафедры

**Метельская Виктория Алексеевна**, д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркёров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

[4-6]. Клинические эффекты гиполипидемической терапии тем более выражены, чем более низких значений уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) удаётся достигнуть в результате этой терапии [7]. Долгое время рекомендовались и широко использовались в качестве целевых уровни общего ХС <5 ммоль/л, ХС ЛНП <3 ммоль/л у лиц с повышенным риском ИБС и ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛНП <2,5 у больных с клиническими проявлениями ИБС [8]. Позже в Европейских рекомендациях и в Рекомендациях ВНОК появилось указание, что для больных с манифестной ИБС и другими БСК, обусловленными атеросклерозом, а также для больных сахарным диабетом (СД) целесообразно стремиться к целевым уровням для общего ХС <4,0 ммоль/л, ХС ЛНП <2,0 ммоль/л [5,6]. Американские исследователи пошли ещё дальше и рекомендовали стараться достигнуть целевого уровня ХС ЛНП  $\leq$ 1,8 ммоль/л у пациентов с документированной ИБС и наличием хотя бы одного фактора высокого риска осложнений БСК (например, острый коронарный синдром, курение, метаболический синдром) [9, 10].

По данным ряда крупных научных исследований со статинами, показано, что максимальные дозы (например, для симвастатина и аторвастатина 80 мг/сут) приводят к более выраженному снижению частоты осложнений БСК, связанных с атеросклерозом, чем минимальные терапевтические дозы (для симвастатина – 20 мг/сут, аторвастатина – 10 мг/сут) [11]. Однако побочные нежелательные явления более выражены при максимальных дозах, а общая смертность в группах на минимальной и максимальной дозе не различалась [11].

Эти данные отнюдь не отрицают целесообразности достижения рекомендуемых целевых значений уровня общего ХС и ХС ЛНП, однако нельзя закрывать глаза и на тот факт, что в практическом здравоохранении «желаемое» достижение целевых уровней общего ХС и ХС ЛНП далеко от «действительного». Так, в ретроспективном исследовании REALITY-PHARMO по эффективности терапии статинами в обычной практике у 1 899 пациентов с гиперлипидемиями (85% имели уровень общего ХС >6 ммоль/л) и очень высоким риском осложнений атеросклеротических БСК было показано, что за первый год лечения целевого уровня общего ХС <5 ммоль/л достигли только 30,2% [12]. В ещё большем международном исследовании REALITY (10 европейских стран; 58 223 пациентов с высоким риском или манифестированной КБС) также ретроспективно анализировалось качество лечения статинами в рутинной клинической практике. Показано, что только 40,5% пациентов достигли в результате лечения статинами целевых уровней общего ХС и ХС ЛНП [13, 14]. Ещё хуже ситуация с эффективностью лечения гипер-

липидемий статинами в России. По данным Московского Исследования по Статинам, очень низка частота достижения целевых уровней ХС и ХС ЛНП при лечении статинами лиц с гиперлипидемией и высоким риском осложнений ИБС. Так, у больных ИБС, перенесших операции аортокоронарного шунтирования или транслюминальной ангиопластики, частота достижения уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л составила только 9,4%, у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), – 8,6%, у больных СД 2-го типа – 5,7% [15,16].

В большинстве стран Европы за 5 лет (2000-2004 годы) частота использования статинов для лечения атерогенной гиперлипидемии не увеличивалась и составила около 60% от всех нуждающихся в этой терапии [13, 14]. Таким же было положение и с достижением целевых уровней ХС и ХС ЛНП. При этом на терапии начальными дозами статинов находилась большая часть пациентов, составлявшая большинство достигших «около целевых» уровней ХС и ХС ЛНП [13, 14]. Таким образом, «удельный вес» снижения уровней общего ХС и ХС ЛНП в расчёте на единицу дозы каждого статина оказался значительно больше в случаях использования минимальной терапевтической дозы, чем таковой при удвоении дозы. Удвоение дозы статина приводит к добавочному снижению указанных показателей примерно на 6%. При решении вопроса о дозе статина надо иметь в виду также результаты мета-анализа Low et al. [17], продемонстрировавшего, что снижение уровня общего ХС сыворотки крови на 1% независимо от метода воздействия приводит к снижению риска ИБС на 2-5%.

Что касается доказательств связи достижения реальных клинических эффектов при применении статинов, в частности симвастатина, в широко известных научных программах, доказавших их клиническую эффективность, то надо учитывать следующие данные. В исследовании 4S [2] доза оригинального препарата симвастатина составляла 20-40 мг/сутки при среднем снижении ХС ЛНП на 35%, снижении триглицеридов (ТГ) на 10% при повышении ХС ЛВП на 8%. В исследовании HPS [1] доза оригинального симвастатина составляла 40 мг/сут, среднее снижение уровня ХС ЛНП – на 29%, снижение ТГ на 14% при повышении ХС ЛВП на 3%.

Настоящая статья посвящена анализу результатов доступных исследований препарата симвастатин компании Гедеон Рихтер (Венгрия), торговое название Симвастол®. Эти исследования проводились в России как в формате ограниченных научных клинико-фармакологических исследований, так и в формате использования данного препарата симвастатина для коррекции гиперхолестеринемии врачами в поликлинической практике.

## Результаты клинико-фармакологических научных исследований препарата Симвастол®

В Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (Москва) было проведено два клинических исследования с препаратом симвастатина производства компании «Гедеон Рихтер» [18, 19]. В оба исследования были включены мужчины и женщины 36-75 лет с гиперхолестеринемией, которым была показана липидснижающая терапия в связи с наличием одного или нескольких факторов риска осложнений атеросклеротических БСК. Среди последних избыточная масса тела, артериальная гипертензия, манифестированная хроническая ИБС, отягощённая по БСК наследственность, проявления атеросклеротических повреждений периферических артерий, курение. Все пациенты до исследования находились под наблюдением кардиологов и получали рекомендации по гиполипидемической диете, ни один из них в последние 6 недель перед исследованием не получал гиполипидемических препаратов. В обоих исследованиях использовались критерии исключения, которые обычны для всех клинических исследований статинов: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт в течение последних 6 месяцев до начала исследования; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; тяжёлые нарушения ритма и проводимости; выраженные нарушения периферического кровообращения; известная повышенная чувствительность к ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы; отсутствие эффективной контрацепции у женщин детородного возраста; наличие серьёзных сопутствующих заболеваний, в том числе известных поражений печени и почек; повышенная активность в сыворотке крови печёночных ферментов АЛТ и АСТ >2 раз превышающая верхние пределы лабораторной нормы (ВПЛН), уровень креатинина >2,0 мг/дл; повышенная активность мышечного фермента КФК >5 раз выше ВПЛН; содержание в сыворотке крови ТГ  $\geq 4,5$  ммоль/л; вторичный характер гиперлипидемии при гипотиреозе, нефротическом синдроме и др.; ожирение при индексе массы тела  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup>; СД 1-го типа или некомпенсированный СД 2-го типа; сопутствующая иммуносупрессивная терапия, приём эритромицина, дигоксина; заболевания скелетных мышц; вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине и ранее установленного диетического режима; отсутствие возможности оставаться на стандартной терапии основного заболевания, не изменяя ее в течение всего исследования. Биохимические параметры в обоих исследованиях определялись в Лаборатории дислипидемий Отдела метаболических нарушений ГНИЦ Профилактической Медицины (Москва). Контроль качества биохимических исследований проводили

в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК) клинических лабораторных исследований (руководитель — д.б.н., профессор Малахов В.Н.).

В первое исследование [18, 19] были включены 22 пациента с ХС ЛНП  $\geq 3,4$  ммоль/л. Начальную дозу изучаемого препарата симвастатина (10 мг/сут) пациенты принимали 4 недели, после чего проводилось увеличение дозы до 20 мг/сут для пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л, и лечение продолжалось ещё 4 недели. Через первые 4 недели приёма изучаемого препарата сывороточный уровень общего ХС снизился на 21,4% (исходно  $6,8 \pm 0,95$  ммоль/л), через 8 недель — на 22,7% от исходных значений. Уровень ХС ЛНП за 4 недели приёма симвастатина в дозе 10 мг/сут снизился на 24,1%, а через 8 недель в средней дозе 14,2 мг/сут — на 27,3%. Иными словами, повышение дозы симвастатина в среднем на 4,2 мг привело к добавочному снижению ХС ЛНП на 3,2%, что близко к «правилу шести процентов» при удвоении дозы статинов. Уровень ТГ (исходно  $1,7 \pm 0,75$  ммоль/л) и уровень ХС ЛВП (исходно  $1,2 \pm 0,26$  ммоль/л) для всей группы достоверно не изменились. Однако при выделении подгруппы пациентов с исходно повышенными ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л оказалось, что к концу исследования их уровень снизился на 32,1% ( $p=0,007$ ). В результате 8-недельного лечения исследуемым препаратом в дозе 10-20 мг/сут целевые уровни общего ХС (<5 ммоль/л) и ХС ЛНП (<3 ммоль/л) отмечены у 8 пациентов.

Второе исследование (данные диссертации Кутишенко Н.П. на соискание степени д.м.н., результаты не опубликованы) включало 40 пациентов, схожих по клиническим параметрам с таковыми в первом исследовании и с уровнем ХС ЛНП  $\geq 3,0$  ммоль/л. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: одни получали препарат Симвастол® («Гедеон Рихтер»), другие — оригинальный препарат симвастатина Зокор® (MSD). Исходно группы не различались ни по антропометрическим, ни по клиническим параметрам. Не различались они также по исходным средним уровням липидов: ХС ( $6,6 \pm 0,7$  и  $6,8 \pm 0,8$ ), ХС ЛНП ( $4,6 \pm 0,6$  и  $5,0 \pm 0,7$ ), ТГ ( $1,5 \pm 0,6$  и  $1,3 \pm 0,5$ ), ХС ЛВП ( $1,25 \pm 0,9$  и  $1,34 \pm 0,3$  ммоль/л, соответственно). Начальная доза обоих препаратов составляла 20 мг/сут. Контроль эффективности терапии и титрование дозы симвастатина проводились через 6 и 12 недель. Если целевой уровень ХС ЛНП  $\leq 2,5$  ммоль/л не был достигнут, доза симвастатина увеличивалась через 6 недель лечения до 40 мг/сут, а через 12 недель — до 80 мг/сут. Если целевой уровень ХС ЛНП был достигнут, доза препарата не изменялась. Общая продолжительность исследования составила 18 недель. В результате курса проведенной терапии двумя различными препаратами сим-

вастатина достоверно и в сходной степени снизились уровни как общего ХС, так и ХС ЛНП. В группах пациентов, получавших воспроизведенный или оригинальный симвастатин, через 6 недель (доза 20 мг/сут) уровень общего ХС снизился на 25,7% и 19,1%, а в конце исследования (дозы 20-40-80 мг/сут) на 27,3% и 26,5%, соответственно. Это можно оценить как абсолютно однозначный холестерин-снижающий эффект этих препаратов симвастатина. Уровень ХС ЛНП в группе пациентов, принимавших воспроизведенный препарат симвастатина, снизился на 36,9%, а в группе, принимавшей оригинальный препарат, на 42,0%. Уровень ТГ достоверно не изменился в обеих группах, что, очевидно, связано с относительно низкими исходными уровнями ТГ сыворотки крови у включённых в исследование пациентов. Таким образом, гиполипидемические эффекты двух препаратов симвастатина достоверно не различались.

Уровень ХС ЛВП не отличался достоверно от исходного значения ни через 6, ни через 12 недель приема препаратов симвастатина в обеих группах. Разница между группами с повышением уровня ХС ЛВП на 7,5% в финальной точке (через 18 недель исследования) была выявлена только в группе пациентов, принимавших оригинальный препарат была выявлена на финальной точке исследования. Возможно, данное обстоятельство связано с тем, что в группе пациентов, принимавших оригинальный симвастатин, было больше случаев недостижения целевого уровня ХС ЛНП и перевода больных по этой причине на максимальную дозу 80 мг/сут (12 из 20 пациентов), чем в группе, принимавшей воспроизведенный препарат симвастатина (9 из 20 пациентов). Конечно, при такой малой численности групп анализ частотных показателей, особенно сравнительный, представляется некорректным, поскольку вероятность ошибки очень велика. Однако факт повышения ХС ЛВП, довольно умеренно выраженный и не постоянно наблюдающийся разными авторами для разных статинов, иногда связывают с применением более высоких их доз. Этому представлению соответствует находка нашего первого исследования [18, 19] с разбивкой участвовавших в исследовании пациентов на подгруппы. Одна из подгрупп все 8 недель терапии оставалась на дозе симвастатина 10 мг/сут, а другая в связи с недостижением целевого уровня ХС ЛНП на последние 4 недели была переведена на удвоенную дозу (20 мг/сут). При всей малой численности случаев оказалось, что только на дозе 20 мг/сут уровень ХС ЛВП имел тенденцию к повышению с  $1,0 \pm 0,34$  до  $1,1 \pm 0,21$  ( $p=0,083$ ).

В обоих приведенных исследованиях значения относительных липидных индексов атерогенности спектра липопротеинов плазмы крови достоверно и прогрессивно снижались от исходных величин к достиг-

нутым на следующих визитах по мере продолжения лечения статинами. Так к концу второго сравнительного исследования было обнаружено достоверное и не различающееся между группами снижение индекса ХС-ХС ЛВП/ХС ЛВП в группе воспроизведенного симвастатина на 25,5% ( $p<0,001$ ), в группе оригинального препарата – на 28,6% ( $p<0,001$ ).

Венгерскими исследователями (результаты не опубликованы) был изучен эффект воспроизведенного препарата симвастатина (Zerlan – торговое название симвастатина «Гедеон Рихтер», зарегистрированное в Европейском союзе) при 2-месячном применении для коррекции гиперхолестеринемии или комбинированной гиперлипидемии в дозах, необходимых для достижения целевых уровней ХС и ХС ЛНП. Было обнаружено, что это привело к снижению уровня общего ХС на 30%, ХС ЛНП на 42,1%, ТГ – на 31,2% при достоверном повышении уровня ХС ЛВП на 14,6% ( $p<0,001$ ). Желательным был бы анализ большего числа наблюдений с целью выяснения связи доз различных препаратов симвастатина с их влиянием на уровень ХС ЛВП.

Влияния на уровень АД вышеприведенные краткосрочные исследования препаратов симвастатина не обнаружили. Что касается других возможных плейотропных антиатерогенных эффектов, исследования состава фосфолипидов (ФЛ) ЛВП как факторов, во многом определяющих антиатерогенную функцию частиц ЛВП по обеспечению скорости обратного транспорта ХС, выявили интересную динамику при 8-недельном лечении данным препаратом. В первую очередь, это достоверное увеличение процентной доли фосфатидилхолина (лецитина), играющего ведущую роль в обеспечении этой основной функции ЛВП. Существенно, что при этом достоверно снизилась доля лизофосфатидилхолина (лизолецитина), который является продуктом реакции с участием липопротеид-связанной фосфолипазы  $A_2$  – одного из мощных факторов воспаления и превращения атеросклеротической бляшки в нестабильную форму. На основании этих данных можно полагать, что воспроизведенный препарат симвастатина, очевидно, как и оригинальный препарат [20], обладает положительным плейотропным эффектом в отношении судьбы атеросклеротической бляшки.

Оценка частоты побочных нежелательных явлений (НЯ) в малых по количеству группам и коротком времени лечения в %, строго говоря, некорректна. Поэтому приводим лишь их характер и число случаев на 42 человека, включённых в группы пациентов, принимавших изучаемый препарат симвастатина в двух исследованиях, которые были проведены в ГНИЦ Профилактической медицины. Выбыло из исследований по причинам возникновения НЯ, связанных с приёмом исследуемого препарата, 3 пациента. НЯ имели сле-

дующий характер: аллергическая кожная реакция ( $n=1$ ), осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта ( $n=1$ ) и бессонница и судороги в икроножных мышцах ( $n=1$ ). В группе пациентов, принимавших оригинальный симvastатин, из 20 человек выбыл 1 в связи с НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, среди пациентов, принимавших симvastатин, отмечено появление дискомфорта и боли в эпигастральной области, потребовавшее снижения дозы с 20 мг/сут до 10 мг/сут, после чего НЯ исчезло. В 8 случаях наблюдались слабо выраженные НЯ в виде дискомфорта в области живота, слабости в ногах, запоров и потливости, которые исчезли без специальных вмешательств. В обоих исследованиях средние арифметические значения активности печёночных ферментов (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови в отдельных точках исследования несколько превышали их исходные значения, но были в границах ВПЛН. Также не было обнаружено ни одного случая его повышения или увеличения активности мышечного фермента КФК, более чем в 2 раза превышающего ВПЛН. Зарегистрированные для данного препарата симvastатина НЯ в основном характерны и для других его препаратов.

Поскольку гиперхолестеринемия и артериальная гипертония (АГ) входят в тройку самых мощных факторов риска ИБС и других БСК, обусловленных атеросклерозом, представляется целесообразным исследование эффектов совместного использования антигипертензивных и холестерин-снижающих препаратов. С этой целью было проведено российское многоцентровое (Москва, Челябинск, Тюмень, Пущино) исследование «Эластика». Целью исследования было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии иАПФ лизиноприлом (Диротон®) и симvastатином (Симвастол®) по сравнению с группой, принимавшей только лизиноприл. В исследование продолжительностью 6 месяцев включены 130 мужчин и женщин в возрасте 40-80 лет с АГ 1-3 степени и умеренной гиперлипидемией ( $5,0 \leq \text{общий ХС} \leq 6,5$  ммоль/л). Доза лизиноприла титровалась от 20 до 40 мг/сут, а симvastатин применялся в фиксированной дозе 20 мг/сут. В группе пациентов, принимавших комбинацию лизиноприла с симvastатином, полностью проявилось холестерин-снижающее действие симvastатина: для общего ХС оно составило 26,6%, для ХС ЛНП — 34,3%. Процент пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, составил 37,7%. Было показано положительное влияние данной комбинации на показатели поток-зависимой дилатации (увеличение на 16,1%) и жесткости сосудистой стенки (снижение скорости пульсовой волны на 3,6%), достоверно не отличающееся от полученных значений в группе принимавших только лизиноприл. Комбинация лизиноприла с симvastатином привела не только к повышению активности ферментов анти-

оксидантной системы: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (СОД и ГПО), — как это было у пациентов, принимавших лизиноприл, но и к снижению малонового диальдегида (МДА) в ЛНП, отражающего содержание продуктов окисления. Индекс окислительной устойчивости ЛНП возрос на 22,7% [21,22]. Эти результаты свидетельствуют, что комбинация препаратов симvastатина и лизиноприла оказывала более широкий спектр действия как на систему окисления так и антиоксидантной защиты.

Описанные эффекты, очевидно, обусловлены проявлениями у симvastатина ряда плеiotропных эффектов в отношении коррекции факторов развития и маркёров риска атеросклероза, в частности влияния на функциональное состояние эндотелия и показатели окисленности ЛНП, что повышает их атерогенность. Это является причиной выраженного улучшения показателей поток-зависимой вазодилатации и жёсткости сосудистой стенки. Важными в практическом и научном плане фактами снижения маркёров, определяющих темпы развития атеросклероза, являются данные об антиоксидантном и, соответственно, противовоспалительном действии симvastатина в комбинации с ингибитором АПФ.

С данными этих исследований сопоставимы результаты меньшего по численности пациентов ( $n=20$ ) исследования, проведенного в Хабаровске [23]. Показано, что применение комбинации препаратов лизиноприла (5-10 мг/сут) и симvastатина (10-20 мг/сут) производства компании «Гедеон Рихтер» в течение 12 месяцев привело к адекватному снижению повышенных значений АД и ХС. Кроме того, по данным неинвазивной артериографии отмечено снижение значения маркёра повышенной ригидности артериальной стенки, что в свою очередь является маркёром субклинического атеросклероза [24].

## Результаты использования симvastатина в поликлинической практике

Приведенные выше клинические исследования указанного препарата симvastатина, как и большинство исследований других воспроизведённых препаратов симvastатина, проведены на ограниченном количестве пациентов (чаще всего 20-40 человек в группе). Даже если это рандомизированные и сравнительные исследования, это не даёт возможности надлежащим образом изучить частотные показатели, например частоты НЯ. А снабжение пациентов исследуемыми препаратами бесплатно создаёт определённую искусственность условий исследования, завышая по сравнению с реальными условиями приверженность пациентов приёму статинов.

Для того чтобы избежать этих ограничений, проводились исследования эффективности в плане сни-

жения уровней ХС и безопасности препарата симвастатина компании "Гедеон Рихтер" при его применении в обычных условиях городской поликлиники. Так, в 2006 году были опубликованы результаты исследования, проведенного в Городской поликлинике №11 г. Москвы [24] на 136 пациентах в возрасте 40-50 лет. Пациенты имели уровень общего ХС в сыворотке крови 5,6-9,0 ммоль/л (гиперхолестеринемия (n=115) или комбинированная гиперлипидемия (n=21)) и высокий риск осложнений атеросклеротических БСК. Всем пациентам рекомендовалась гиполипидемическая диета. Пациентам основной группы назначался исследуемый препарат симвастатина в дозах 10 или 20 мг/сут в зависимости от исходного уровня ХС. Пациенты контрольной группы (n=20) получали только рекомендации по диете и оздоровлению образа жизни. Исследование продолжалось 6 месяцев. В группе пациентов, принимавших симвастатин в дозе 10 мг/сут (n=95, исходный ХС 5,6-7,8 ммоль/л), уровень общего ХС снизился на 25%. В группе пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут (n=41, исходный ХС 7,8-9,0 ммоль/л), уровень общего ХС снизился на 41%. В целом по всей группе снизился уровень общего ХС на 33%, ХС ЛНП – на 21%, достоверно повысился уровень ХС ЛВП на 9%. Снижение уровня ТГ на 15% произошло только в группе с комбинацией гиперхолестеринемии с гипертриглицеридемией. Только 1 пациент выбыл из исследования (0,8%) в связи с аллергической реакцией, связанной с приёмом симвастатина. У остальных 135 пациентов не было выявлено НЯ, в том числе повышения активности в сыворотке крови АЛТ, АСТ, КФК выше ВПЛН. Лечение переносилось хорошо, и авторы высказывают своё мнение о целесообразности применения данного препарата симвастатина в поликлинических условиях.

В 2008 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования холестерин-снижающей способности и безопасности симвастатина компании "Гедеон Рихтер" [25,26] при его применении в обычных условиях городской поликлиники. В исследование были включены 1 964 пациента в возрасте 18-75 лет с гиперхолестеринемией (общий ХС  $\geq$  5 ммоль/л) и высоким риском БСК, обусловленных атеросклерозом. В исследовании принимали участие 122 врача (участковые терапевты и кардиологи из Москвы, Московской области и ещё 9 городов Российской Федерации). Пациенты находились под наблюдением врача в связи с гиперхолестеринемией и высоким риском осложнений БСК. Они получали рекомендации по холестерин-снижающей диете, не принимали ранее липид-снижающих препаратов или прекратили их прием не менее чем за 6 недель до включения в исследование. Критериями исключения были типичные для всех исследований липид-снижающих препаратов. Общая

продолжительность программы составила 10 недель. Рекомендуемая пациентам начальная доза изучаемого препарата симвастатина составила 20 мг/сут. На повторном визите через 5 недель проводился контроль эффективности лечения и при недостижении целевого значения уровня ХС  $<$  5 ммоль/л дозу препарата предлагалось увеличить до 40 мг/сут. Исходный уровень общего ХС в сыворотке крови составил  $6,6 \pm 1,07$  ммоль/л. Через 5 недель приёма изучаемого препарата в дозе 20 мг/сутки уровень общего ХС снизился на 18,7%. Ещё через 5 недель – на заключительном визите – средняя доза симвастатина составила  $26,7 \pm 11,4$  мг/сутки, а снижение общего ХС сыворотки крови достигло 24,9% по сравнению с исходным значением. Целевого уровня ХС  $<$  5 ммоль/л достигла почти половина включённых в исследование пациентов (49,5%) [25,26].

В течение 10 недель лечения симвастатином в дозах 20-40 мг/сутки НЯ наблюдались в 34 случаях из 1 964 пациентов (1,73%). Выбыли из исследования 9 человек (0,46%) из-за НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата: по 2 пациента в связи с повышением активности АЛТ и АСТ выше, чем 2 ВПЛН; 2 пациента из-за болей в икроножных мышцах при дозе симвастатина 20 мг/сутки, 1 пациент из-за слабости в икроножных мышцах при дозе 40 мг/сутки (при этом активность КФК не была повышена); 2 пациента из-за тошноты; 1 пациент по причине дискомфорта в правом подреберье и 1 пациент из-за дискомфорта в области эпигастрия. У 13 человек возникшие НЯ были умеренно выражены и прошли после снижения дозы симвастатина в 2 раза (0,66%). К ним относились НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (тяжесть в подреберье и эпигастрии, тошнота, запоры) и слабость в икроножных мышцах без повышения КФК. У 12 пациентов НЯ были незначительно выражены и прошли сами без каких-либо вмешательств. При небольшом повышении среднего значения активности в сыворотке крови ферментов печени индивидуальное увеличение активности АЛТ более чем в 3 раза выше ВПЛН было обнаружено лишь у 0,1% пациентов на визите 3 и у 0,37% на визите 4, а увеличение активности АСТ более чем в 3 раза ВПЛН было обнаружено лишь у 0,3% на визите 3 и у 0,56% на визите 4. Ни одного случая повышения активности КФК в сыворотке крови выше 3 ВПЛН обнаружено не было [25,26].

Таким образом, многоцентровое исследование с участием 1 964 поликлинических больных [25,26], проведенное врачами практического здравоохранения, показало высокую холестерин-снижающую активность симвастатина компании "Гедеон Рихтер". Низкая частота и преимущественно мягкая выраженность нежелательных явлений при применении изучаемого препарата симвастатина свидетельствуют о его хорошей переносимости.

## Заключение

Таким образом, результаты исследований Симвастола показали его эффективность по коррекции гиперлипидемий и по проявлениям антиатерогенных плейотропных влияний, а также хорошие параметры

безопасности. Выявлена возможность и целесообразность его использования в условиях практического здравоохранения у больных с высоким риском осложнений БСК, связанных с атеросклерозом, в комплексе мероприятий по их первичной и вторичной профилактике.

## Литература

1. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934): 1383-1389.
3. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344(8923): 633-638.
4. 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(19):2486-2897.
5. Prevention of cardiovascular disease. in ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of ESC GUIDELINES-2007. Philadelphia, PA: Lippicott Williams&Wilkins; 2007. P. 1-14.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (III пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (Приложение 3): 1-25.
7. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-1504.
8. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17):1601-1610.
9. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-239.
10. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with coronary and other atherosclerotic Vascular Disease:2006 Update. *Circulation* 2006;113(19):2363-2372.
11. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
12. Goettsch W.G., Yin D.D., Alemao E. et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolaemia: the REALITY-PHARMO study. *Curr Med Res Opin* 2004;20(7): 1025-33.
13. Van Ganse E., Laforest L., Alemao E. et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(9):1389-1399.
14. Van Ganse E., Souchet T., Laforest L. et al. Ineffectiveness of lipid-lowering therapy in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(4): 456-463.
15. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006; 5(6):324-328.
16. Сусеков А.В., Горнякова Н.Б., Зубарева М.Ю. и др. Двойное ингибирование холестерина — новый подход к эффективному контролю гиперлипидемии и атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6):98-110.
17. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308(6925):367-72.
18. Перова Н.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Клиническое исследование влияния на гиперлипидемию, фосфолипидный состав липопротеидов высокой плотности и параметры безопасности генерика симвастатина — Симвастола. *Атмосфера. Кардиология* 2004; специальный выпуск: 2-7.
19. Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П., Семёнова Ю.Э., Козырева М.П., Озерова И.Н. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина — Симвастола. *Клиническая фармакология и терапия* 2005; 14(3):1-4.
20. Озерова И.Н., Парамонова И.В., Олферьев А.М. и др. Влияние симвастатина на фосфолипидный состав ЛВП у лиц с гиперхолестеринемией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2001; 132(8): 178-180.
21. Агеев Ф.Т., Плисюк А.Г., Кулев Б.Д. и др. Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином — результаты исследования «ЭЛАСТИКА». *Российский кардиологический журнал* 2009;1:42-48.
22. Плисюк А.Г., Кулев Б.Д., Азизова О.А. и др. Влияние комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином на эластические свойства крупных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и умеренной гиперлипидемией. *Фарматека* 2009; 4: 73-78.
23. Исакова В.Н., Гарбузова А.Г., Клинкова Е.В., Бандурко Е.В. Параметры артериальной ригидности у пациентов со средним/высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии лизиноприлом и симвастатином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009;3:14-18.
24. Cernes R., Zimlichman R., Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease: focus on hypertension? *Metabolic syndrome and diabetes. Adv Cardiol* 2008;45:65-81
25. Растороцкая В.В., Багишаева М.И., Сурганов В.А. Оценка эффективности применения Симвастола на основании анализа снижения общего холестерина и изменений липидного спектра в условиях поликлиники. *Атмосфера. Кардиология* 2006;1: 39-40.
26. Перова Н.В. Поликлиническое исследование холестерин-снижающей способности и безопасности симвастатина. *Лечащий врач* 2008;6:88-8929.

Поступила 20.07.2010  
Принята в печать 20.08.2010

# МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская\*

Российский университет дружбы народов. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6

## Место комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская\*

Российский университет дружбы народов. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Обсуждается место фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии (АГ). Рассмотрены теоретические и практические аспекты комбинированной терапии, принципы рациональной комбинированной терапии. Проанализированы современные рекомендации по использованию фиксированных комбинаций, в том числе в качестве стартовой антигипертензивной терапии. Приведена классификация комбинаций и проанализированы преимущества и ограничения использования некоторых из них. Освещено место фиксированной комбинации бета-адреноблокатора бисопролола и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (Лодоза) в лечении АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, бисопролол, гидрохлортиазид.

**РФК 2010;6(4):550-557**

## Implication of the fixed combinations in the hypertension treatment

Z.D. Kobalava, J.V. Kotovskaya\*

Peoples' Friendship University of Russia, Miklukcho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

The role of fixed combinations in the hypertension (HT) treatment is discussed. Theoretical and practical aspects of combination therapy, principles of rational combination therapy are present. Current guidelines on the use of fixed dose combinations, including start antihypertensive therapy are analyzed. Classification of combinations, advantages and limitations of some of them implementation are also presented. Significance of beta-blocker bisoprolol and thiazide diuretic hydrochlorothiazide fixed combination (Lodoz) is shown in HT treatment.

**Key words:** arterial hypertension, combined therapy, fixed combination, bisoprolol, hydrochlorothiazide.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):550-557**

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

## Введение

Цель антигипертензивной терапии — снижение риска, ассоциированного с повышенным АД, без ухудшения качества жизни. Выбор препаратов для лечения АГ основывается на их способности снижать АД и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность. Убедительно доказано, что снижение АД *per se* является главным определяющим фактором для улучшения прогноза больных АГ. Адекватный контроль АД, как правило, достигается при использовании рациональной комбинированной терапии, позиции которой все больше укрепляются в современных рекомендациях по АГ [1-4]. Так, в документе, посвященном обновлению рекомендаций ЕОК/ЕОАГ по АГ [4], подчеркивается, что деление препаратов на первую, вторую и последующие линии выбора не имеет под собой научных и практических оснований ввиду потребности в комбинированной терапии для достиже-

ния целевого АД у большинства пациентов. Эксперты Американского общества по АГ в начале 2010 г. опубликовали специальный документ, в котором сформулирована позиция общества в отношении комбинированной терапии при АГ, приведены фармакологические обоснования для выбора специфических комбинаций препаратов и критерии групп пациентов, у которых комбинированная терапия может быть использована как первый шаг в лечении АГ [5].

## Комбинированная терапия: практическая потребность

Регуляция уровня АД в человеческом организме осуществляется благодаря взаимодействию трех основных факторов: экскреции натрия почками, и как следствие объема циркулирующей плазмы, функции сердца и сосудистого тонуса. Эти три фактора регулируют объем внутрисосудистой жидкости, сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление, которые являются немедленными гемодинамическими детерминантами уровня АД. Ренин-ангиотензиновая система (РААС) и симпатическая нервная система (СНС) участвуют в регуляции этих параметров в режиме реального времени. Кроме того, на уровень АД влияют генетические факторы, диета и факторы окружающей сре-

Сведения об авторах:

**Кобалава Жанна Давидовна**, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации РУДН

**Котовская Юлия Викторовна**, профессор, д.м.н., профессор той же кафедры

ды. Повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов, специфическую причину удается идентифицировать редко. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Более того, лекарственное воздействие на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контррегуляторных механизмов, которые уменьшают выраженность снижения АД, даже если воздействие было направлено на доминирующий патофизиологический механизм. Как следствие, ограниченная способность снижать АД наблюдается для всех классов антигипертензивных препаратов.

В недавнем мета-анализе Law et al., в который были включены данные 354 рандомизированных двойных слепых исследований, среднее плацебо-корректированное снижение АД на фоне монотерапии составило 9,1/5,5 мм рт.ст. [6]. При этом различия между тиазидными диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II и антагонистами кальция были минимальны. Ранее такие данные были получены и в Treatment of Mild Hypertension study, в котором сопоставимое снижение АД было отмечено при длительном применении тиазидного диуретика, бета-блокатора, антагониста кальция, альфа-блокатора и ингибитора АПФ [7].

Результаты многочисленных контролируемых исследований убедительно продемонстрировали, что достижение целевого АД при использовании монотерапии возможно далеко не всегда. В исследовании Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) только 26% достигли целевого АД при использовании монотерапии, даже с учетом того, что целевой уровень АД у больных с сахарным диабетом (36% группы наблюдения) в данном исследовании был установлен как <140/90 мм рт.ст., а не <130/80 мм рт.ст., как того требуют современные руководства [8]. В исследовании Hypertension Optimal Treatment trial (HOT) при использовании монотерапии 33% больных достигли целевого уровня АД (только диастолического), 45% для этого потребовалось 2 препарата, 22% – три и более [9]. Средний уровень систолического АД в конце этого исследования составил 141 мм рт.ст., что указывает на то, что даже большему числу больных была необходима комбинированная терапия для достижения целевого АД в соответствии с современными стандартами. В исследовании Losartan Intervention for Endpoints trial (LIFE) для достижения АД <140/90 мм рт.ст. у больных с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка и исходным уровнем АД 175/98 мм рт.ст. более чем в 90% требовалось не менее двух антигипертензивных препаратов [10].

пертензивных препаратов [10].

Важность блокирования нескольких патофизиологических механизмов повышения АД недооценивается в исследованиях с использованием так называемого «последовательного» подхода. Этот подход основывается на широкой вариабельности антигипертензивного ответа на различные классы препаратов [11]. В исследовании Strategies in Treatment of Hypertension study (STRATHE) [12] лечебный подход, основанный на начале антигипертензивной терапии с низкодозовой комбинации, сравнивался с подходом, основанном на монотерапии. Последний подразумевал начало лечения с бета-блокатора с переходом на монотерапию ингибитором АПФ, затем – антагонистом кальция при сохранении уровня АД >140/90 мм рт.ст. Через 9 месяцев частота достижения целевого АД была достоверно выше в группе больных, начавших лечение с низкодозовой комбинации (62%), по сравнению с теми, у которых использовалась последовательная стратегия (49%) [12].

Суммарные данные показывают, что, по крайней мере, 75% пациентам требуется комбинированная терапия для достижения рекомендованного уровня целевого АД [1-5]. Важность достижения целевого АД у конкретного пациента трудно переоценить. В крупных контролируемых клинических исследованиях даже незначительные различия в уровне АД на фоне лечения часто приводили к значительным различиям в клинических исходах.

### Комбинированная терапия: теоретические аспекты

**Эффективность.** Рациональная комбинированная терапия подразумевает совместное назначение двух и более тщательно подобранных антигипертензивных препаратов. Предпочтительно включение в комбинацию препаратов с доказанной способностью снижать риск сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении. Фундаментальным требованием к любой комбинации является доказанное более выраженное снижение АД, чем при использовании компонентов в монотерапии. Это может быть достигнуто при комбинировании препаратов, воздействующих на разные прессорные механизмы или эффективно блокирующих контррегуляторные ответы.

Комбинирование двух препаратов может привести к частичной или полной аддитивности их гипотензивного эффекта. Выраженность взаимного усиления снижения АД зависит от того, насколько отчетливо действие каждого компонента в отношении прессорного механизма, на который он направлен, и от того, насколько различаются точки приложения действия препаратов, используемых в комбинации.

Комбинирование препаратов разных классов при-

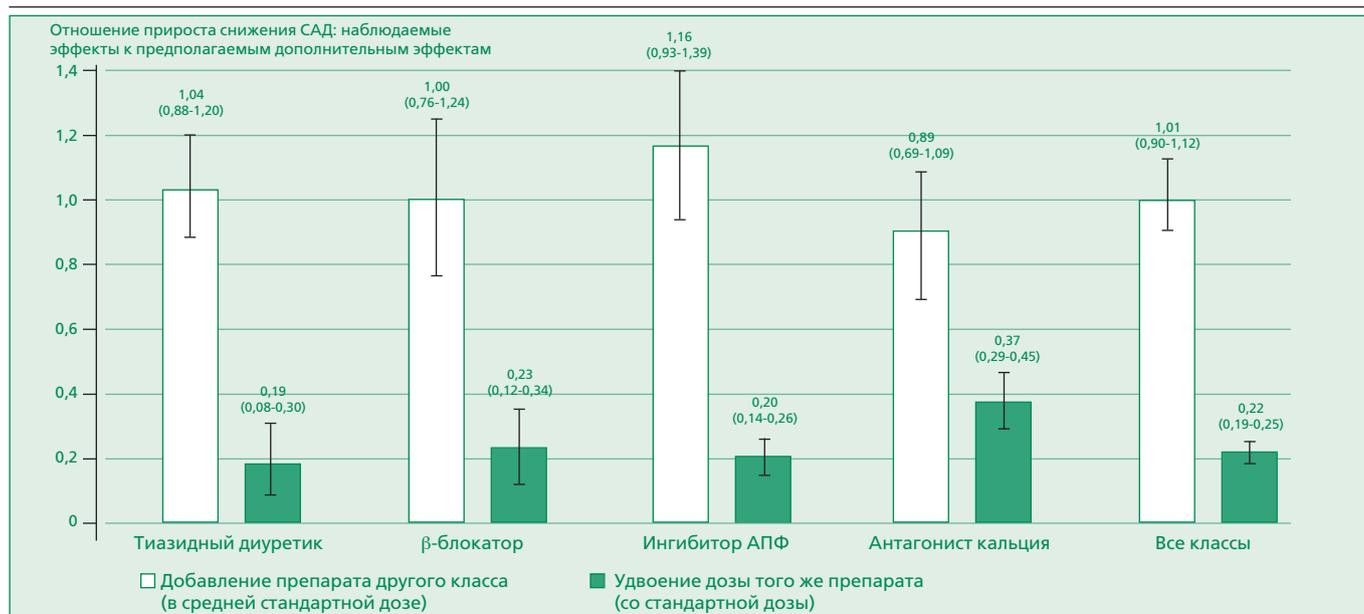


Рис. 1. Эффективность удвоения дозы одного препарата или добавления второго в отношении снижения систолического АД [13]

близительно в 5 раз более эффективно в отношении снижения АД, чем удвоение дозы одного препарата (Рис. 1) [13]. Другим важным требованием к комбинации препаратов является их фармакокинетическая совместимость, что подразумевает плавное и длительное снижение АД и его поддержание на протяжении всего междозового интервала [14].

Эти основополагающие принципы лежат в основе как совместного применения антигипертензивных препаратов в виде отдельных компонентов, так и при использовании так называемых «фиксированных» комбинаций двух препаратов в одной таблетке.

**Переносимость.** Улучшение переносимости лечения является ключевым элементом рационального комбинирования лекарственных средств. Это достигается в тех случаях, когда фармакологические эффекты одного препарата нейтрализуют нежелательные эффекты другого [14]. Большинству антигипертензивных препаратов свойственны дозозависимые нежелательные явления, следовательно, использование высоких доз сопровождается ухудшением профиля переносимости. При таких условиях комбинация позволяет использовать компоненты в более низких дозах, что позволяет уменьшить дозозависимые нежелательные эффекты.

**Приверженность.** Длительная приверженность лечению необходима для поддержания контроля АД, и использование рациональных комбинаций могут способствовать достижению этой цели. В недавнем исследовании Kaiser Permanente с участием более 85 000 пациентов приверженность лечению находилась в обратной связи с количеством принимаемых препаратов и составляла 77,2%, 69,7%, 62,9%, и 55% при назначении монотерапии, двух-, трех- и четырехкомпо-

нентных режимов лечения, соответственно [15]. С другой стороны, имеются данные о том, что снижение приверженности выглядит еще более существенным при увеличении кратности приема препаратов в день, составляя около 71% при однократном и снижаясь до 61%, 50% и 31% при двукратном, трехкратном и четырехкратном назначении в день, соответственно [16]. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет избежать увеличения количества принимаемых таблеток и значительно упростить режим дозирования. Мета-анализ 9 исследований, в которых сравнивалось назначение комбинаций в фиксированной форме или в виде отдельных компонентов, показал, что использование подхода «два препарата в одной таблетке» позволяет улучшить приверженность на 26% [17].

Следует подчеркнуть, что упрощение режима лечения является единственной стратегией, реально способной улучшить приверженность пациентов лечению.

Нередко ключевым аспектом длительной приверженности лечению становится стоимость препаратов. Стоимость фиксированных комбинаций может быть ниже по сравнению со свободными за счет использования компонентов в более низких дозах, а также за счет комбинирования оригинального препарата с качественным дженериком. Конечно, использование комбинированных комбинаций не является панацеей в решении проблемы приверженности пациентов лечению, но может эффективно способствовать ее улучшению.

### Комбинированная терапия как стартовое лечение АГ

Ввиду того, что большинству пациентов требуется назначение двух и более препаратов для достижения

контроля АД, перед каждым врачом встают два ключевых вопроса при выборе начальной тактики ведения пациента: следует ли начать лечение с монотерапии или комбинации двух препаратов? И второй: если начинать с комбинации, то что следует предпочесть — свободную или фиксированную комбинацию?

Позиции комбинированной антигипертензивной терапии как стратегии стартового лечения АГ существенно укрепились в современных рекомендациях. Начиная с рекомендаций экспертов Объединенного Национального Комитета США 1997 г. (ОНК VI) предусматривается возможность начала лечения с низкодозовой комбинации двух препаратов, при этом под «низкодозовой» понимается использование двух препаратов в дозах, неэффективных в монотерапии.

Следует отметить, что рекомендации использования комбинации двух препаратов в качестве стартового режима лечения основываются преимущественно на теоретических предпосылках, а не на научных данных. В контролируемых клинических исследованиях эта стратегия использовалась значительно реже, чем последовательный подход. Привлекательным фактором является возможность воздействия на несколько патофизиологических механизмов повышения АД уже на старте лечения, нейтрализация контррегуляторных механизмов позволяет значительно быстрее достигать целевого АД. Более благоприятный профиль переносимости комбинаций некоторых препаратов по сравнению с монокомпонентами наряду с быстрым успехом лечения потенциально оказывает положительное влияние на дальнейшую приверженность лечению.

Ряд недавно завершившихся исследований показал важную взаимосвязь между сроками достижения контроля АД и клиническими исходами. В исследовании Val-sartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VAL-UE) было продемонстрировано, что у пациентов, которые достигли целевого АД уже через 6 месяцев после начала лечения, частота исходов была значительно ниже на протяжении 5 лет наблюдения независимо от режима лечения [18]. Аналогично в International Verapamil SR-Trandolapril study (INVEST) более низкий риск сердечно-сосудистых событий был отмечен у пациентов, у которых уровень АД < 140/90 мм рт.ст. поддерживался на протяжении большего периода времени [19]. Эти данные предполагают целесообразность адаптации терапевтических подходов с целью сокращения сроков достижения контроля АД до нескольких месяцев.

Несколько исследований подтвердили, что использование фиксированных комбинаций на старте лечения позволяет более быстро достичь контроля АД. В исследовании Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension study (ACCOMPLISH), первом крупном исследовании с оценкой конечных точек, в котором

лечение начиналось с фиксированных комбинаций, уровень АД < 140/90 мм рт.ст. был достигнут у 73% больных через 6 месяцев [20]. В канадском исследовании Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension study (STITCH) сравнивалась эффективность алгоритмов начала лечения с фиксированных комбинаций или с монотерапии в условиях 45 «реальных практик» семейных врачей. Частота достижения целевого АД через 6 месяцев составила 65% при начале лечения с фиксированных комбинаций против 53% среди пациентов, которым лечение было начато с монотерапии с последующим переходом на комбинированный режим. При этом начало лечения с фиксированной комбинации не сопровождалось увеличением количества нежелательных явлений по сравнению с традиционным подходом, считающимся теоретически более безопасным [21].

В рекомендациях ОНК VII 2003 г. было предложено так называемое правило «20/10», подразумевающее начало лечения с использования комбинации из двух препаратов в стартовых дозах при исходном уровне АД на  $\geq 20/10$  мм рт.ст. выше целевого (т.е. при АД > 160/100 мм рт.ст. у больных с неосложненной АГ и > 150/90 мм рт.ст. при наличии сахарного диабета и других состояний, требующих достижения более низкого уровня целевого АД) [2]. Современные российские и европейские рекомендации предлагают использование комбинации двух препаратов для стартовой терапии у больных со АГ 2-3 степени при высоком/очень высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений [1,3,4].

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов могут быть использованы как стартовая терапия у пациентов с потенциальной потребностью в многокомпонентном лекарственном режиме, как «второй шаг» — у пациентов с частично контролируемым АД на фоне монотерапии как замена независимо подобранных доз отдельных компонентов [1-5]. Удобство применения является наиболее важным преимуществом фиксированных комбинаций двух препаратов: прием одной таблетки, содержащей два препарата, более удобен для пациента. Кроме того, фиксированные комбинации являются заведомо рациональными и эффективными, а часто и лучше переносимыми, что позволяет достигать контроля АД в более короткие сроки [21-23]. Современные фиксированные препараты представлены комбинациями компонентов в разных дозировках, что позволяет титровать дозы как одной, так и обеих составляющих. Например, фиксированная комбинация бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз) доступна не только в виде низкодозовой комбинации 2,5 мг бисопролола/6,25 мг, но и с содержанием 5 и 10 мг бисопролола.

## Предпочтительные, приемлемые и неприемлемые двухкомпонентные комбинации антигипертензивных препаратов

Комбинации двух антигипертензивных препаратов разных классов принято разделять на рациональные (предпочтительные), возможные (приемлемые) и нерациональные (неприемлемые). К комбинациям нерациональным, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов и/или усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относят комбинацию бета-адреноблокатора с недигидропиридиновым антагонистом кальция, ИАПФ с калийсберегающим диуретиком, бета-адреноблокатора с препаратом центрального действия. Результаты исследования ONTARGET [24] позволяют считать эту комбинацию при АГ нерациональным ввиду значительного повышения риска серьезных нежелательных явлений.

К возможным комбинациям антигипертензивных препаратов относятся сочетание ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II с бета-адреноблокатором. Как правило, совместное назначение этих препаратов пациенту с АГ диктуется наличием ИБС или хронической сердечной недостаточности.

К рациональным комбинациям относятся, как правило, не просто фармакологически обоснованные сочетания препаратов разных основных классов антигипертензивных препаратов, но и широко применявшиеся в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и доказавшие свою способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Рациональные комбинации можно разделить на содержащие тиазидный диуретик (ИАПФ + тиазидный диуретик, блокатор рецепторов ангиотензина II + тиазидный диуретик, бета-адреноблокатор + тиазидный диуретик, антагонист кальция + тиазидный диуретик) или антагонист кальция (ИАПФ + антагонист кальция; блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция; дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-адреноблокатор). Именно рациональные комбинации (за исключением антагонист кальция + тиазидный диуретик) представлены в фиксированных комбинациях.

Сегодня, особенно после завершения исследований ACCOMPLISH, ведется много, и часто надуманных, споров о том, какая комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы – с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция – предпочтительна. Следует отметить, что обе эти комбинации являются эффективными и рациональными, и решение в пользу той или иной комбинации должно приниматься врачом с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Наибольшие дискуссии на сегодняшний день вызывает использование комбинации бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика – представителей двух классов препаратов, представляющих «золотой фонд» кардиологии.

С фармакологической точки зрения эта комбинация является рациональной, их антигипертензивный эффект является полностью аддитивным. Антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов реализуется через уменьшение сердечного выброса и подавление продукции ренина в юктагломерулярном аппарате почек. Последний эффект подавляет активацию РАСС, вызванную тиазидным диуретиком. Тиазидный диуретик препятствует задержке жидкости, которая может быть следствием приема бета-адреноблокатора. Длительный прием тиазидного диуретика сопряжен со снижением общего периферического сопротивления, что нивелирует потенциальный противоположный эффект бета-адреноблокатора. Главным аргументом против использования этой комбинации служат ее потенциальные нежелательные метаболические эффекты, прежде всего – повышение риска развития сахарного диабета. Однако следует отметить, что, несмотря на то, что риск развития новых случаев сахарного диабета был выше у пациентов, принимавших эту комбинацию (например, в исследованиях LIFE, INVEST, ASCOT), и существование возможных патофизиологических объяснений этого эффекта, утверждение об однозначной препарат-зависимости развития сахарного диабета при АГ остается противоречивым. Следует помнить о том, что само по себе наличие АГ ассоциировано с более высоким риском развития сахарного диабета в течение жизни. О том, что недостаточный контроль АД на фоне антигипертензивной терапии может быть независимым фактором риска развития сахарного диабета, показало исследование Izzo R et al. [25]. При наблюдении за 1 754 пациентами без сахарного диабета (средний возраст 52 года, 43% женщины), получавшими антигипертензивную терапию, в течение 3,4 лет у 109 развился сахарный диабет. При этом среди пациентов с уровнем АД >140/90 мм рт.ст. частота развития сахарного диабета была в 2 раза выше (8% против 4%,  $p < 0,0001$ ), чем у лиц с контролируемой АГ. После коррекции по исходному уровню систолического АД, индексу массы тела, семейному анамнезу диабета, физической активности неконтролируемый уровень АД сохранял свое высокое предсказывающее значение (относительный риск 2,10,  $p < 0,0001$ ). Более того, относительный риск, связанный с недостаточным контролем АД, превосходил таковой для возраста (1,02 на каждый год жизни,  $p < 0,03$ ) и исходного уровня гликемии натощак (1,10 на 1 мг/дл,  $p < 0,001$ ). После введения поправки на состав антигипертензивной терапии риск развития сахарного диабета при неконтролируе-

мой АГ оставался почти в 2 раза выше, чем у лиц с контролируемой АГ (1,88, 95% доверительный интервал 1,23-2,88).

Значение развития сахарного диабета на фоне лечения для сердечно-сосудистых исходов также остается предметом исследований и дискуссий. Так, в недавно завершившемся исследовании NAVIGATOR (9 306 больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска были рандомизированы по 2х2 факториальному дизайну для получения валсартана до 160 мг/сут или плацебо, натеглинида или плацебо и наблюдались в течение 5 лет для оценки развития сахарного диабета и 6,5 лет для оценки жизненного статуса) достоверное снижение риска сахарного диабета на 14% при приеме валсартана не привело к достоверному улучшению сердечно-сосудистых исходов [26].

Тем не менее, современная позиция рекомендаций по АГ предполагает осторожное назначение комбинации бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика у лиц, предрасположенных к развитию сахарного диабета [1,3,4]. Российские эксперты рекомендуют при выборе комбинации бета-адреноблокатора с тиазидным диуретиком отдавать предпочтение сочетанию небиволола, карведилола или бисопролола с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут [1]. Единственной фиксированной комбинацией, удовлетворяющей этим требованиям, на сегодняшний день является комбинация бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз). Именно эта низкодозовая комбинация стала одной из первых, одобренной FDA в 90-х годах для стартовой терапии АГ [5]. В состав препарата входят одни из самых изученных на сегодняшний день представителей своих классов антигипертензивных препаратов. Антигипертензивная эффективность комбинации хорошо документирована как по сравнению с плацебо, так и с компонентами в отдельности и другими препаратами. В исследовании Frishman WH et al. [27] 512 больных с АГ были рандомизированы в группы, получавшие плацебо, бисопролол в дозе 2,5, 5 или 10 мг, гидрохлортиазид в дозе 6,25 или 25 мг и все возможные комбинации этих препаратов. Добавление к бисопрололу гидрохлортиазида даже в дозе 6,25 мг приводило к значимому усилению гипотензивного эффекта: при использовании бисопролола в дозе 2,5 мг или 5 мг – 20%, 10 мг – на 13%. Низкая доза гидрохлортиазида реже вызывала повышение уровня калия и мочевой кислоты плазмы крови, чем доза 25 мг/сутки. Низкодозовая комбинация (6,25 мг гидрохлортиазида и 5 мг бисопролола) нормализовала диастолическое АД у 61% пациентов и продемонстрировала безопасность, сравнимую с плацебо.

В плацебо-контролируемом исследовании с участием 547 пациентов в группе бисопролола 5 мг/гид-

рохлортизида 6,25 мг было отмечено значительно более выраженное снижение диастолического АД, чем в группах бисопролола 5 мг или гидрохлортиазида 25 мг, при этом эффект не зависел от расы, пола, возраста пациентов и курения [28]. Данными исследования с использованием суточного мониторирования подтвержден 24-часовой эффект комбинации [28,29].

В сравнительном исследовании у 164 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ (ИСАГ) через 12 недель было отмечено сопоставимое снижение систолического и диастолического АД при использовании бисопролола 2,5 мг/гидрохлортиазида 6,25 мг или амлодипина 5 мг/сутки (рис. 2), что дает основания рекомендовать Лодоз в качестве альтернативного выбора в лечении пожилых пациентов с ИСАГ [30].

Возможность достижения дополнительных эффектов при применении препарата у пожилых поддерживают и результаты наблюдательного исследования по оценке частоты переломов у людей пожилого возраста, получавших антигипертензивную терапию в течение не менее 5 лет [31]. Исследование включало анализ 124 655 случаев переломов и 373 962 контрольных наблюдений больных АГ, сопоставимых по полу и возрасту. После коррекции по потенциальным влияющим факторам риск любых переломов при использовании бета-блокаторов был ниже на 9%, антагонистов кальция на – 6%, ингибиторов АПФ – на 7%. Принимая во внимание тот факт, что для тиазидных диуретиков, в частности гидрохлортиазида, способность уменьшать риск остеопороза и переломов хорошо установлена, можно предполагать, что совместное использование бета-блокатора и гидрохлортиазида может обладать благоприятным профилем в этом отношении.

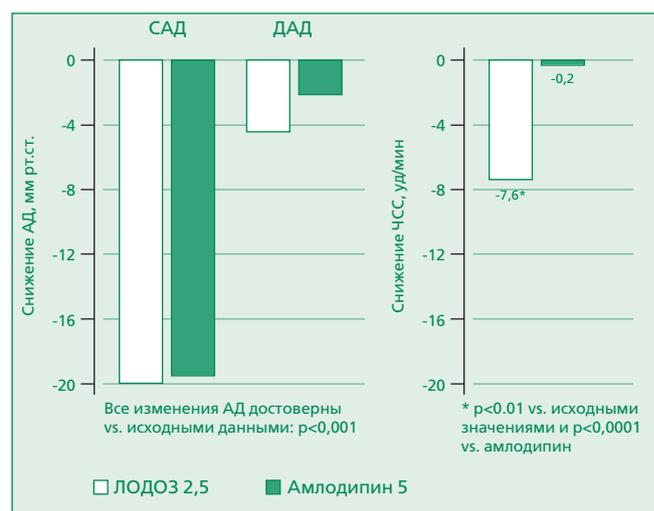
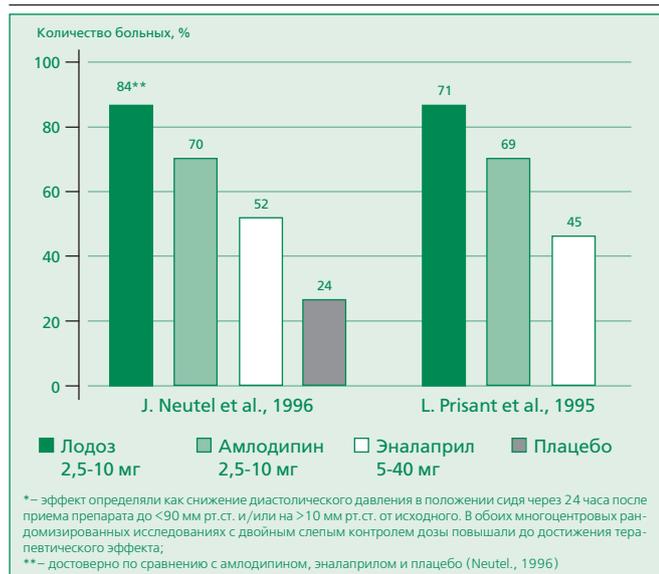


Рис. 2. Эффективность фиксированной низкодозовой комбинации бисопролола и гидрохлортиазида у пожилых больных с ИСАГ в сравнении с амлодипином [30]



**Рис. 3. Частота достижения контроля АД на фоне низкодозовой комбинации бисопролола 2,5-10 мг / гидрохлортиазида 6,25 мг в сравнении с наиболее часто назначаемой монотерапией\* [32]**

При сравнении эффективности и безопасности фиксированной комбинации бисопролола 2,5-10 мг / гидрохлортиазида 6,25 мг в разных дозировках с амлодипином, эналаприлом (в том числе в дозе 40 мг/сутки) или плацебо использование фиксированной комбинации сопровождалось более выраженным снижением диастолического АД по сравнению со всеми другими режимами и более выраженным снижением систолического АД по сравнению с эналаприлом и плацебо, при этом препарат характеризовался более привлекательным профилем переносимости и улучшал параметры качества жизни [32] (рис. 3).

При сравнении с лозартаном 50-100 мг с возможным добавлением гидрохлортиазида [33] в группе Лодоза удалось достичь контроля АД у 71% больных, то-

гда как в группе лозартана – у 29%. В группе Лодоза только у 36% больных потребовалась максимальная дозировка препарата (бисопролол 10 мг / гидрохлортиазид 6,25 мг), в то время как лозартан 100 мг/сутки в сочетании с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сутки получали 79% больных.

Одним из наиболее известных побочных эффектов бета-блокаторов и тиазидных диуретиков считается снижение потенции у мужчин. Результаты исследования с участием 1251 мужчины и 661 женщины свидетельствуют о том, что частота сексуальной дисфункции на фоне терапии комбинацией бисопролола и гидрохлортиазида сравнима с плацебо [34].

## Заключение

Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого АД является велением времени. Современные национальные и международные рекомендации по АГ делают акцент на использовании фиксированных комбинаций как терапевтического подхода с высоким потенциалом обеспечения приверженности больных длительному лечению. Рациональными комбинациями препаратов с доказанной способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность являются комбинации тиазидного диуретика в низкой дозе или антагониста кальция с бета-адреноблокатором, ИАПФ, блокатором рецепторов ангиотензина II, тиазидного диуретика и антагониста кальция. При выборе комбинации бета-адреноблокатора с тиазидным диуретиком следует отдавать предпочтение сочетанию современных бета-адреноблокаторов с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут. Фиксированной комбинацией, удовлетворяющей этим требованиям, является комбинация бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз) – препарата с доказанной высокой эффективностью и хорошей переносимостью в лечении АГ.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2: 1-32.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42(6):1206-1252
3. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines 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):1105-1187
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009; 18(6):308-47.
5. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. ASH Position Article. J Am Soc Hypertens 2010;4(1): 42-50
6. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003;326(7404):1427-35.
7. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study. JAMA 1993;270(6):713-24.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-97.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998;351(9118):1755-62.
10. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):995-1003.

11. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J. et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353(9169):2008-13.
12. Mourad J., Waeber B., Zinnad F. et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004;22(12):2379-86.
13. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009;122(3):290-300.
14. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62(3):443-62.
15. Fung V., Huang J., Brand R. et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007;29(5): 972-84.
16. Dunbar-Jacob. National Heart, Lung and Blood Institute Implementation Conference 2009.
17. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-719.
18. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363(9426):2049-51.
19. Mancia G., Messerli F., Bakris G. et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50(2):299-305.
20. Jamerson K., Bakris G.L., Dahlof B. et al; for the ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007;16(2):80-86.
21. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53(4): 646-653.
22. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manage Care* 2000;9(9 Suppl):2-6.
23. Egan B.M. Fixed-dose combinations and hypertension control in community-based practices: application of the "keep-it-simple" principle. *Hypertension* 2009; 53(4):598-599.
24. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
25. Izzo R., de Simone G., Chinali M. et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(5):845-50.
26. The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16): 1477-90.
27. Frishman W.H., Brizzynski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with Bisoprolol and Hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994; 154(13): 1461-8.
28. Frishman W.H., Burriss J.F., Mroczek W.J. et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995;35(2):182-8.
29. Lewin A.J., Lueg M.C., Targum S., Cardenas P. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol* 1993;16(10):732-6.
30. Benetos A., Cosoli S., Safavian A. et al. Efficacy, safety and effects on quality of life of Bisoprolol/Hydrochlorothiazide versus Amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. *Am Heart J* 2000; 140(4): e14.
31. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006; 24(3):581-589.
32. Prisant L.M., Neutel J.M., Papademetriou V. et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies. *Am J Ther* 1998;5(5):313-21.
33. Papademetriou V., Neutel J., Naravan P. et al. Comparison of Bisoprolol and low dose Hydrochlorothiazide combination with Losartan, alone or in combination with Hydrochlorothiazide, in the treatment of hypertension: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Cardiovasc Rev Rep* 1999;19(12):19-28.
34. Prisant L.M., Weir M.R., Frishmanwh et al. Self reported Sexual Dysfunction in Men and Woman Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1(1):22-26.

Поступила 19.07.2010  
Принята в печать 30.07.2010

# ПОЗИЦИИ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА ПО ДАННЫМ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ

Ю.В. Лукина\*, С.Ю. Марцевич

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

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

## Позиции антагониста кальция лерканидипина по данным доказательной кардиологии

Ю.В. Лукина\*, С.Ю. Марцевич

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

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Представлены данные доказательной кардиологии по результатам зарубежных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность современного антагониста кальция (АК) лерканидипина. Результаты представленных исследований демонстрируют устойчивые позиции лерканидипина в современной кардиологии и свидетельствуют, что лечение лерканидипином приводит к выраженному снижению систолического и диастолического артериального давления без существенного влияния на частоту сердечных сокращений. В процессе лечения лерканидипином возникновение периферических отеков — основной побочной реакции, встречающейся при лечении АК, — наблюдается значительно реже, чем при использовании других представителей данного класса препаратов. Дополнительные свойства лерканидипина позволяют рекомендовать применение данного АК при сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** лерканидипин, антагонисты кальция, рандомизированные клинические исследования, артериальная гипертензия.

**РФК 2010;6(4):558–564**

## Positions of calcium channel blocker lercanidipine according to evidence based cardiology

Yu.V. Lukina\*, S.Yu. Martsevich

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

Chair of Evidence Based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, stroen. 1, Moscow, 119992 Russia

Data of evidence based cardiology including results of international clinical trials on efficacy and safety of the modern calcium channel blocker (CCB), lercanidipine, are presented. Results of these trials show the firm position of lercanidipine in the modern cardiology and confirm that treatment with lercanidipine leads to significant reduction of systolic and diastolic blood pressure (BP) with no effect on heart rate (HR). Peripheral edema (the common side effect of CCBs) occurs rarer with lercanidipine treatment than this with any other CCB treatment. Lercanidipine can be recommended to patients with concomitant diseases due to its additional features.

**Key words:** lercanidipine, calcium channel blockers, randomized clinical trials, arterial hypertension.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):558–564**

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

## Введение

Открытые в 60-е годы прошлого столетия препараты группы антагонистов кальция (АК) в настоящее время занимают ведущие позиции среди сердечно-сосудистых лекарственных средств и являются одними из самых продаваемых кардиологических препаратов на фармацевтическом рынке. Выделяют три основные подгруппы АК: дигидропиридиновые (основной представитель — нифедипин), фенилалкиламины (основной представитель — верапамил) и бензотиазепины (основной представитель — дилтиазем). Иногда бензотиазепины и фенилалкиламины объединяют в одну подгруппу — недигидропиридиновые АК, или АК с пульсурежающим действием. Они обладают отрицательными хроно- и инотропными эффектами, снижают атриоventрикулярную проводимость. У АК различных под-

групп тропность к тканям неодинакова: производные дигидропиридина проявляют вазотропность и обладают выраженным вазодилатирующим эффектом, у верапамила (фенилалкиламины) высокая тропность к кардиомиоцитам; дилтиазем занимает промежуточную позицию между этими подгруппами [1, 2].

Дигидропиридиновые представители класса АК в отличие от производных фенилалкиламина и бензотиазепина обладают преимущественным воздействием на гладкую мускулатуру сосудов (вазотропность, вазоселективность) и отсутствием клинически значимого влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла, атриоventрикулярную проводимость. Родоначальником дигидропиридиновых АК, препаратом первого поколения является нифедипин. К дигидропиридиновым АК второго поколения относятся лекарственные формы нифедипина контролируемого высвобождения, амлодипин, фелодипин, нисолдипин, нимодипин, нитрендипин, исрадипин, никардипин. К АК третьего поколения относят препараты пролонгированного действия, модифицированного высвобождения: лацидипин, лерканидипин и манидипин [1, 2].

Доказательная база любого лекарственного препарата создается на основании результатов клиниче-

*Сведения об авторах:*

**Марцевич Сергей Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Лукина Юлия Владимировна**, к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ских исследований. В исследованиях первой фазы изучаются данные фармакокинетики и фармакодинамики, получают первичные данные о безопасности препарата. В исследованиях второй-третьей фазы оцениваются эффективность и безопасность лекарственного препарата (различных лекарственных форм, доз), уточняется целевая группа пациентов, режим дозирования. В постмаркетинговых исследованиях четвертой фазы более полно оценивается правильность выбранной стратегии применения лекарственного средства при длительной терапии в различных группах пациентов, собирается более полная информация о безопасности и эффективности зарегистрированных лекарственных препаратов [3].

### Фармакокинетические и фармакодинамические особенности лерканидипина

Лерканидипин – дигидропиридиновый АК третьего поколения [1, 2]. Исследования первой фазы, в которых изучались фармакокинетические свойства лерканидипина, проводились в группе из 63 здоровых добровольцев и 74 больных АГ молодого и пожилого возраста, в том числе у пациентов с нарушениями функции печени, почек [4]. Препарат лерканидипин представляет собой рацемическую смесь, в которой наибольшей активностью обладают S-изомеры. R-энантиомер лерканидипина в 100–200 раз слабее, чем S-изомер, блокирует активность кальциевых каналов L-типа [5]. Связывание препарата с белками плазмы составляет 98%. По данным исследований, проведенных в условиях *in vitro*, было продемонстрировано, что среди наиболее популярных представителей дигидропиридиновых АК (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин) лерканидипин обладает наиболее высокой вазоселективностью и практически не оказывает влияния на ткань сердца, демонстрируя наименьшую отрицательную инотропную активность среди других представителей дигидропиридиновых АК. Индекс вазоселективности (соотношение, показывающее, во сколько раз больше препарат блокирует кальциевые каналы сосудов, чем сердца) лерканидипина составляет 730:1, что существенно превышает индексы вазоселективности других антагонистов кальция: 193:1 у лацидипина, 95:1 у амлодипина, 6:1 у фелодипина и 3:1 у нитрендипина (рис. 1). Отрицательное инотропное действие лерканидипина в 857 раз менее выражено, чем у фелодипина, и в 667 раз, чем у нитрендипина [6].

Высокая липофильность лерканидипина обусловлена наличием боковой цепи в его молекуле, благодаря которой препарат проникает и накапливается в гидрофобном ядре липидного бислоя клеточной мембраны. Период полувыведения лерканидипина со-



Рисунок 1. Вазоселективность лерканидипина и других АК (адаптировано из [6])

IC50 – соотношение концентрации препарата, необходимой для снижения на 50% сократимости клеток сердца и клеток аорты кролика

ставляет 8,5–10 часов, однако накопление препарата в липидном мембранном слое способствует длительной терапевтической активности лерканидипина, сохраняющейся до 24 часов [7].

Фармакокинетические особенности, высокая липофильность лерканидипина обуславливают достижение его максимальной концентрации в плазме крови через 1,5–3 часа и составляют 3,3 и 7,66 нг/мл после приема препарата в дозе 10–20 мг, соответственно. Препарат действует продолжительно. После приема внутрь лерканидипин подвергается первичному печеночному метаболизму с участием системы цитохрома P450 3A4. Образующиеся метаболиты лерканидипина неактивны. Препарат выводится в равной степени через кишечник и почки. Нарушения функции почек и печени умеренной степени тяжести не оказывают значимого влияния на фармакокинетику данного АК, однако при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата в связи с кумуляцией его при повторных приемах. Фармакокинетический профиль лерканидипина у пожилых существенно не отличается от такового у здоровых лиц (рис. 2) [4, 7].

Выявленные фармакокинетические особенности препарата объясняют его дальнейшее изучение при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

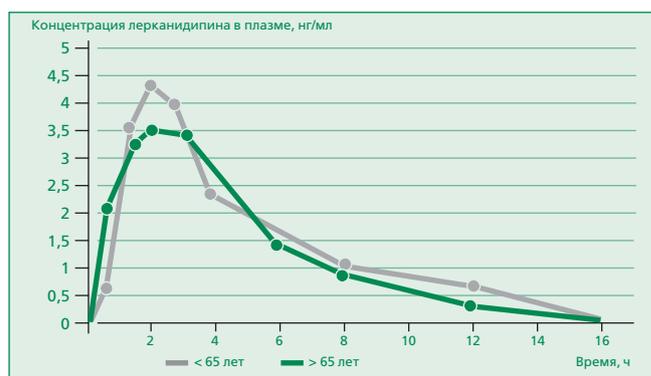


Рисунок 2. Фармакокинетика лерканидипина в зависимости от возраста (адаптировано из [4])

## Лерканидипин при лечении больных АГ

АК уже в течение более двадцати лет с успехом применяются в лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Блокируя вход ионов кальция по медленным кальциевым каналам в мышечные клетки сосудов, АК приводят к расширению артерий, снижению общего периферического сопротивления сосудов и постнагрузки на сердце, понижению артериального давления [1].

Лерканидипин обладает рядом дополнительных свойств, обеспечивающих ему преимущества даже над самыми признанными представителями класса АК. Благодаря высокой липофильности лерканидипин накапливается в мембранах гладкомышечных клеток сосудов, создавая своеобразные депо, длительно сохраняется в них и постепенно подводится к медленным кальциевым каналам. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10-15 раз выше, чем у амлодипина, что подчеркивает существенное отличие в фармакокинетике этих препаратов [6]. За счет высокого коэффициента мембранного распределения лерканидипина происходит плавное снижение АД, не вызывающее рефлекторной активации симпато-адреналовой системы и увеличения выброса норадреналина. Кроме того, особенности фармакокинетики лерканидипина обуславливают его непродолжительное присутствие в крови (период полувыведения составляет 8-10 часов) и вместе с тем длительный антигипертензивный эффект, сохраняющийся до 24 часов после приема препарата [5,7].

Лерканидипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. В дозе 10 и 20 мг/сут он вызывает значительное и равномерное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, при этом частота сердечных сокращений и ударный объем практически не изменяются [6,8]. Антигипертензивная эффективность лерканидипина подтверждена результатами целого ряда исследований.

В работе L.A. De Giorgio и соавт. [9] проводилось сравнительное перекрестное рандомизированное исследование двух современных представителей класса АК — лерканидипина в дозе 20 мг в сутки и амлодипина в дозе 10 мг в сутки у пациентов с АГ. 20 больных, включенных в исследование, принимали каждый из препаратов в течение 4-х недель. Результаты подтвердили, что лерканидипин является таким же эффективным антигипертензивным препаратом, как и амлодипин.

В 1997 году были опубликованы данные по изучению отдаленной безопасности лечения лерканидипином у больных умеренной АГ [10]. При продолжительном (в течение 12 месяцев) лечении лерканидипином пациентов с АГ продемонстрированы высокие эффективность и безопасность препарата. Из 355

больных, включенных в исследование, 295 человек завершили участие в нем. Уже через 4 недели лечения лерканидипином в дозе 10 мг в сутки удалось достичь нормализации диастолического АД у 49 % больных. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД, проводилась титрация дозы до 20 мг в сутки. Лишь нескольким больным потребовалось увеличение дозы лерканидипина до 30 мг в сутки или назначение дополнительных антигипертензивных препаратов. Только у 16 человек были зарегистрированы побочные эффекты, приведшие к выыванию пациентов из исследования. Была подтверждена полная метаболическая нейтральность лерканидипина. Результаты данного исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность, а также удобство применения и высокую приверженность терапии при длительном лечении больных АГ лерканидипином в дозе 10-20 мг в сутки. На фоне приема лерканидипина наблюдалось выраженное снижение АД без отрицательного влияния на ЧСС (рис. 3) [10].

В 2002 году в Испании было завершено крупное многоцентровое открытое исследование ELYPSE [11] по изучению эффективности и безопасности лерканидипина в условиях повседневной клинической практики. В исследовании приняли участие 9 059 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и средними цифрами АД на начало исследования  $160,1 \pm 10,2/95,6 \pm 6,6$  мм рт.ст. При приеме лерканидипина в дозе 10 мг в сутки через 3 месяца лечения средние цифры АД составили  $141,4 \pm 11,3/83,1 \pm 6,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), что подтвердило высокую антигипертензивную эффективность препарата [11].

Лерканидипин вызывает расширение не только периферических артерий, но и коронарных, мозговых, почечных. В результате при его назначении не только снижается АД, но и улучшается регионарное кровообращение [12,13].

В ряде исследований проводилось сравнительное изучение антигипертензивной эффективности и без-

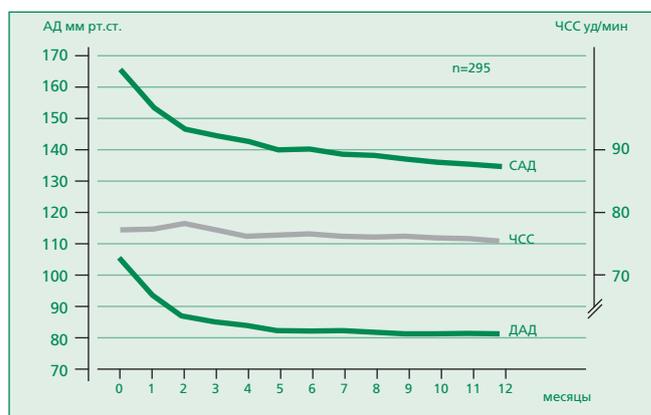


Рисунок 3. Влияние лерканидипина на АД и ЧСС у пациентов с АГ (адаптировано из [10])

опасности лерканидипина с представителями других классов антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II). По антигипертензивной эффективности лерканидипин сравним с другими АК (амлодипин, нифедипин ретард, нитрендипин) [14, 15], а также с бета-адреноблокаторами (атенолол) [15, 16], ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл) [17, 18], блокаторами рецепторов к ангиотензину II (лозартан, кандесартан) [19, 20].

Перечисленные исследования показали, что при длительном применении у больных АГ лерканидипин переносится лучше, чем бета-адреноблокатор (атенолол), АК (нифедипин) и ингибитор АПФ (каптоприл) [14, 15, 17].

Более высокая безопасность и лучшая переносимость лерканидипина выявлены и в сравнительных исследованиях с другими АК. В исследованиях D. Polichio и соавт. [14], а также F. Rengo и соавт. [15] было показано, что при лечении лерканидипином наблюдается меньше побочных эффектов и случаев отмены препарата, чем при лечении препаратами нифедипина с замедленным высвобождением и нитрендипином.

Одним из значимых преимуществ лерканидипина является меньшая вероятность развития отеков голеней — одного из самых типичных побочных эффектов при лечении АК. В сравнительном исследовании R. Fogari и соавт. [21] величину отеков голеней оценивали с помощью закона Архимеда: при погружении ноги в определенный объем жидкости наблюдается вытеснение воды, эквивалентное погруженному объему. Результаты исследования подтвердили возникновение менее выраженной отечности голеней при лечении лерканидипином по сравнению с выраженностью этого побочного эффекта на фоне терапии нифедипином GITS ( $p < 0,001$ ). По мнению авторов, причиной реже возникающей отечности ног при использовании лерканидипина являются менее выраженные венозная вазоконстрикция и сосудистая проницаемость и, соот-

ветственно, трансудация жидкости. Эти данные подтвердились в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании LEAD [22], в котором было выявлено, что у 250 пациентов с АГ 1-2-й степени АК фелодипин, нифедипин GITS и лерканидипин оказывают эквивалентное антигипертензивное действие. Однако наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков голени, регистрировалось при приеме лерканидипина (рис. 4). В исследовании C. Borghi и соавт. [23] приняли участие 115 больных с зарегистрированными побочными эффектами при использовании АК дигидропиридинового ряда (амлодипина, нифедипина GITS, фелодипина или нитрендипина). Было выявлено, что замена одного из этих АК на лерканидипин в дозе 10-20 мг/сут сопровождается снижением частоты возникновения отеков на 46%, а частоты появления приливов, головной боли, высыпаний — более чем на 50%. Причем при возвращении к лечению предшествующим АК частота побочных эффектов снова возвращалась к исходному уровню.

В работе MA Ninci и соавт. [24] было показано, что монотерапия лерканидипином эффективна и безопасна у пожилых пациентов с изолированной систолической артериальной гипертонией. Лерканидипин оказывает продолжительный антигипертензивный эффект, сохраняя естественный суточный циркадный ритм АД [25]. Высокая безопасность лерканидипина была продемонстрирована и в многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании лерканидипина, нифедипина GITS и лацидипина у 324 больных старше 65 лет, страдающих АГ (ELLE) [26]. Было показано, что лерканидипин не уступает по антигипертензивному действию нифедипину GITS и превосходит лацидипин, однако является самым безопасным из сравниваемых АК. При лечении лерканидипином было зарегистрировано наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков ног (рис. 5).

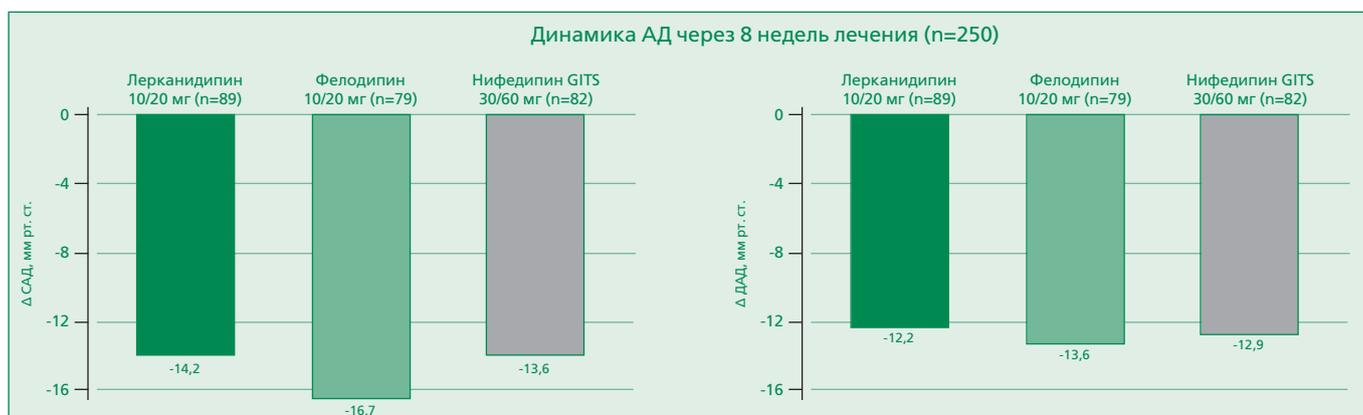


Рисунок 4. Антигипертензивная эффективность лерканидипина (результаты сравнительного исследования LEAD) (адаптировано из [22])

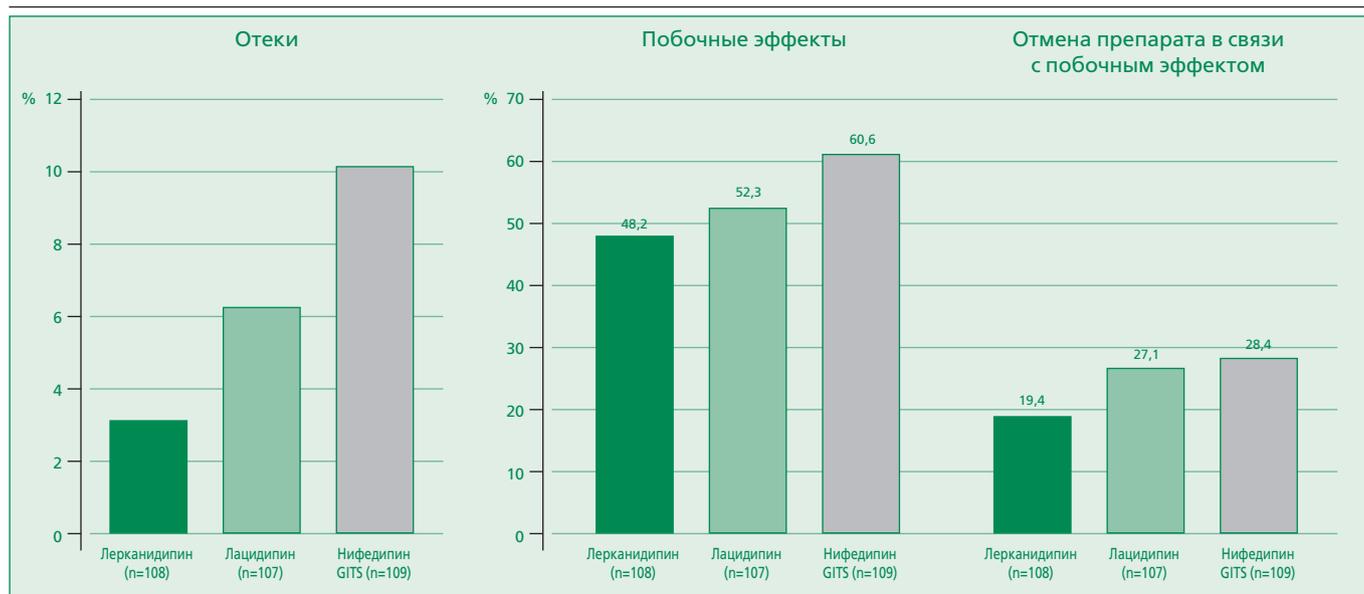


Рисунок 5. Сравнительные данные по безопасности лерканидипина, лацидипина и нифедипина GITS (адаптировано из [26])

### Лерканидипин у пациентов со стенокардией напряжения

Применение АК у пациентов с ИБС имеет под собой прочное основание, так как АК способствуют устранению или уменьшению симптомов болезни, а следовательно, повышению качества жизни больных. Для лерканидипина, как и для других представителей класса АК, характерно выраженное антиишемическое и антиангинальное действие. Кроме того, лерканидипин обладает всеми необходимыми качествами, предъявляемыми к современным АК при лечении ИБС: оказывает пролонгированное действие, обладает высокой селективностью по отношению к коронарным артериям, практически лишен отрицательного инотропного эффекта, присущего другим представителям класса АК, не вызывает рефлекторной активации симпатической нервной системы [27]. В отличие от других АК дигидропиридинового ряда лерканидипин оказывает кардиопротективные эффекты, в основе которых лежит его способность тормозить окислительный стресс и ослаблять действие эндотелина-1, вызывающего вазоконстрикцию коронарных артерий, уменьшать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [7,28,29]. Лерканидипин уменьшает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению АД, уменьшению напряжения стенки левого желудочка, коронарного сопротивления и увеличению постстенотической коронарной перфузии [30]. Перечисленные эффекты лерканидипина являются основанием для назначения данного препарата пациентам с ИБС в сочетании с АГ.

Для лерканидипина нехарактерен проишемический эффект, наблюдающийся при применении короткодействующих АК, а иногда и при использовании

АК последних поколений. Причины проишемического действия АК связывают с уменьшением коронарной перфузии вследствие быстрого падения АД и с увеличением частоты сердечных сокращений, а также с повышением симпатической активности и сократимости миокарда, что, соответственно, приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде. В связи с уникальными фармакокинетическими свойствами лерканидипина, обеспечивающими постепенное развитие антигипертензивного эффекта и отсутствие симпатической активации и рефлекторной тахикардии, проишемический эффект при использовании этого АК, как правило, не развивается [8,30-32].

О высокой безопасности лерканидипина при стенокардии или безболевого ишемии миокарда, в отличие от короткодействующих АК, свидетельствуют данные G Specchia и соавт. [31], а также D Acanfora и соавт. [32]. У больных стенокардией напряжения лерканидипин не вызывает увеличения ЧСС или двойного произведения (ЧССхАД) в покое и при физической нагрузке. Повышение этих показателей потенциально опасно для пациентов с АГ и бессимптомной или недиагностированной ИБС [33,34].

Лерканидипин обладает рядом преимуществ перед другими представителями класса АК. Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия отличает лерканидипин от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка меньше 40%, а отсутствие рефлекторной тахикардии — от большинства дигидропиридиновых АК: нифедипина, исрадипина, никардипина, нитрендипина и фелодипина. Высокая вазоселективность и минимальное кардиодепрессивное действие лерканидипина обуславливает высокую безопасность пре-

парата при лечении АГ или стенокардии у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка [33,34].

### Лерканидипин при сочетанной патологии

В ряде исследований были выявлены дополнительные благоприятные эффекты лерканидипина, обосновывающие его назначение при различной сочетанной патологии.

В ряде доклинических исследований были обнаружены благоприятные органопротективные эффекты лерканидипина. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что лерканидипин улучшает миокардиальную сократимость [7], обладает антиатерогенными и антипролиферативными свойствами, характерными для других АК третьего поколения [29], оказывает нефро- и церебропротективное действие у крыс со спонтанной гипертензией [35,36]. M. Sabbatini и соавт. в нескольких работах [35-37] показали, что в отличие от большинства АК лерканидипин расширяет не только приводящие, но и отводящие почечные артериолы, приводя к снижению внутривенного давления и предупреждая повреждение клубочков и собирательных трубочек. В связи с тем, что в данных исследованиях применялись малые дозы лерканидипина, авторы подчеркивают относительную независимость органопротективных эффектов препарата от его антигипертензивной активности [35,37].

Нефропротективные свойства лерканидипина были подтверждены результатами проспективных рандомизированных многоцентровых исследований DIAL [38] и ZAFRA [39]. В исследовании DIAL в параллельных группах проводилось сравнительное изучение эффективности лерканидипина в дозе 10-20 мг/сут и ингибитора АПФ рамиприла в дозе 5-10 мг/сут. у больных АГ и СД 2-го типа, осложненным постоянной микроальбуминурией (МАУ). Период наблюдения составил от 9 до 12 месяцев. Результаты исследования продемонстрировали существенное снижение АД и уменьшение МАУ в обеих группах. Статистически значимых отличий между группами не было [38].

В исследовании ZAFRA [39] принимали участие пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающие терапию ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II, однако не достигавшие на этой терапии целевого уровня АД. Добавление к проводимой терапии лерканидипина 10 мг в сутки приводило к снижению АД у 89,2% пациентов, а у 58,5% был достигнут целевой уровень АД. Кроме того, комбинированная антигипертензивная терапия через 6 месяцев привела к увеличению клиренса креатинина, снижению уровня холестерина. Следует подчеркнуть, что ни у одного пациента, принимавшего лерканидипин 10 мг в сутки, не было зарегистри-

ровано отеков ног — побочного эффекта, характерного для дигидропиридиновых АК. Результаты исследования показали высокую безопасность и антигипертензивную эффективность лерканидипина у больных ХПН [39].

Дополнительные антиоксидантный и антиатерогенный эффекты лерканидипина, проявляющиеся в стабилизации плазматической мембраны и уменьшении проникновения и депонирования свободного холестерина в стенке сосуда, позволяют рекомендовать этот АК больным с атеросклеротическим поражением артерий различной локализации — коронарных, мозговых, периферических. Кроме того, было подтверждено и положительное влияние лерканидипина на микроциркуляторное русло. В оригинальном исследовании M. Cesarone и соавт. [40] было выявлено, что лечение лерканидипином пациентов с АГ сопровождается улучшением как периферического кровообращения, так и микроциркуляции в сетчатке.

Лерканидипин не оказывает отрицательного влияния на показатели углеводного и липидного обменов. В исследовании G.L. Viviani [41] проводилось изучение эффективности и безопасности лерканидипина у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа. Исследование было рандомизированным, двойным слепым, сравнительным, в параллельных группах. По результатам рандомизации больные распределялись в группы лечения лерканидипином в дозах 10-20 мг/сут и 20-30 мг/сут, соответственно. У всех пациентов после 8 недель лечения АК наблюдалось снижение уровня гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина, фруктозамина, а также площади под кривой при проведении глюкозотолерантного теста, что подтвердило отсутствие отрицательного влияния на углеводный обмен у лерканидипина [41].

В сравнительном исследовании лерканидипина в дозе 10 мг в сутки и эналаприла в дозе 20 мг в сутки у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) было выявлено, что лерканидипин и эналаприл при полугодовом приеме оказывали эквивалентное влияние на снижение АД и уменьшение массы миокарда левого желудочка [18].

По данным исследования R. Fogari и соавт. [19], при сравнительном изучении лерканидипина и лозартана у пациентов с СД 2-го типа, АГ и ГЛЖ было показано, что при одинаковой антигипертензивной эффективности исследуемых препаратов лерканидипин оказывает более выраженное влияние на уменьшение ГЛЖ у данной категории больных ( $p=0,037$ ), чем антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан.

### Заключение

Результаты проведенных исследований выявили группы больных, которым наиболее показано на-

значение антигипертензивной терапии именно лерканидипином, — это пожилые больные с систолической АГ, пациенты со стенозирующим поражением сонных артерий или с высоким риском развития мозгового инсульта; больные ИБС на фоне АГ; сахарным диабетом или метаболическим синдромом; пациенты с АГ и систолической дисфункцией левого желудочка (с фракцией выброса меньше 40%); пациенты с реноваскулярной гипертензией.

## Литература

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА; 2005.
2. Herbet L.G., Vecchiarelli M., Sartani A., Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl* 1998;2:10-7.
3. Шпигель А.С. Доказательная медицина. Перспективы для гомеопатологии. М.: Арнебия; 2004.
4. Barchielli M., Dolfini E., Farina P. et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S1-15.
5. Leonardi A., Poggesi E., Taddei C. et al. In vitro calcium antagonist activity of lercanidipine and its enantiomers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 1:S10-S18.
6. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A., Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(6):709-14.
7. Herbet L.G., Vecchiarelli M., Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 1:S19-24.
8. Bianchi G., Passoni A., Griffini P.L. Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375, on cardiac contractility of conscious rabbits. *Pharmacol Res* 1989;21(2):193-200.
9. De Giorgo L.A., Orlandini F., Malasoma P., Zappa A. Double-blind crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999;60(10):511-20.
10. Cafiero M., Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S45-49.
11. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad*. *Blood Press* 2002;11(2):95-100.
12. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. *Drugs* 2000;60(5):123-40.
13. Testa R., Leonardi A., Tajana A. et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovasc Drug Rev* 1997;15(3):187-219.
14. Policchio D., Magliocca R., Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S31-S35.
15. Rengo F., Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S54-S58.
16. Morisco C., Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S26-S30.
17. Sangiorgi B.G., Putignano E., Calcara L., Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S36-S39.
18. Sanchez A., Sayans R., Alvarez J.L. et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists; 1999 Oct 27-29; Amsterdam.
19. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract]. *J Hypertens* 2000;18 (Suppl 2):S65.
20. Aranda P., Aranda F.T., Bianchi J.L. et al. Therapeutic efficacy and tolerability of lercanidipine versus candesartan, alone or in combination, in mild-moderate essential hypertensives [abstract]. *J Hypertens* 2000;18 Suppl 2:S152.
21. Fogari R., Malamani G.D., Zoppi A. et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res* 2000;61(12):850-62.
22. Romito R., Pansini M.I., Perticone F. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(4):249-53.
23. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients [abstract]. *J Hypertens* 2000;18 Suppl 2:S155.
24. Ninci M.A., Magliocca R., Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2: S40-S44.
25. Omboni S., Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 1):1831-8.
26. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;37(3):203-12.
27. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: новые данные доказательной медицины. *Кардиология* 2001;(4):87-93.
28. Wu J.R., Liou S.F., Lin S.W. et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009;59(1):48-56.
29. Corsini A., Bonfatti M., Quarato P. et al. Effect of the new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers on the migration and proliferation of arterial myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28(5):687-94.
30. Grossman E., Messerli F.H. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47(1):34-57.
31. Specchia G., Saccaggi S.P., Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Curr Ther Res* 2001;62(1):3-15.
32. Acanfora D., Gheorgiade M., Rotiroti D. et al. Acute dose-response, double-blind, placebo-controlled pilot study of lercanidipine in patients with angina pectoris. *Curr Ther Res* 2000;61(5):255-65.
33. Leenen F.H. Dihydropyridine calcium antagonists and sympathetic activity: relevance to cardiovascular morbidity and mortality. In: Epstein M, editor. *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998. P.527-52.
34. Epstein M. Safety of calcium antagonists as antihypertensive agents: an update. In: Epstein M (ed). *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998. P.553-71.
35. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta P. Influence of treatment with Ca<sup>2+</sup> antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev* 2001;122(8):795-809.
36. Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35(3):775-9.
37. Sabbatini M., Vitaoli L., Baldoni E. et al. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(3):948-54.
38. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(5):259-66.
39. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27(1):73-80.
40. Cesarone M.R., Incandela L., Ledda A. et al. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and in vascular patients with hypertension. *Angiology* 2000;51(8 Pt 2):S53-63.
41. Viviani G.L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40(1):133-9.

Поступила 27.04.2010

Принята в печать 17.05.2010

# ЗНАЧЕНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова\*

Кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Москва, ул. Доватора, д. 15 (ГКБ №61)

## Значение лизиноприла в клинической практике

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова\*

Кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Москва, ул. Доватора, д. 15 (ГКБ №61)

В последние годы наиболее социально значимые сердечно-сосудистые заболевания рассматриваются с позиций «сердечно-сосудистого континуума». В основе патогенеза сердечно-сосудистого континуума важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, прежде всего активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Первыми лекарствами, блокирующими РААС, стали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Среди множества представителей класса иАПФ особого внимания заслуживает лизиноприл. Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его в самых различных ситуациях. Для лечения артериальной гипертензии лизиноприл применяется давно, и в настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих его высокую антигипертензивную эффективность. Лизиноприл обеспечивает органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** лизиноприл, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый континуум.  
**РФК 2010;6(4):565-568**

## Lisinopril implication in the clinical practice

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova\*

Chair of faculty therapy N2, Medical Faculty, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Dovatora ul. 15, Moscow, 119048 Russia

The most socially significant cardiovascular diseases are recently considered from the standpoint of "cardiovascular continuum". Changes in neurohumoral factors especially activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) play a key role in the pathogenesis of the cardiovascular continuum. The first drugs that block RAAS were ACE inhibitors. Lisinopril deserves special attention among the ACE inhibitors. Lisinopril – one of the most known and well-studied drugs in this group with proven organoprotective properties. This allows its use in various clinical situations. Lisinopril is used for hypertension treatment long ago and there are a lot of evidences of its high antihypertensive efficacy currently. Lisinopril provides organ protection in various stages of the cardiovascular continuum and improves the life prognosis in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure.

**Key words:** lisinopril, arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, cardiovascular continuum.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):565-568**

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

## Введение

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре общей смертности, составляя в России 57% [1, 2]. В последние годы наиболее социально значимые ССЗ рассматриваются с позиций «сердечно-сосудистого континуума» [3]. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [4]. В основе патогенеза сердечно-сосудистого континуума важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов и прежде всего – активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 4].

## Роль ингибиторов АПФ: лизиноприл

В арсенале врача имеются три группы препаратов,

*Сведения об авторах:*

**Подзолков Валерий Иванович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Тарзиманова Аида Ильгизовна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

способных блокировать активность РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); блокаторы АТ1 – рецепторов ангиотензина (БРА); прямой ингибитор ренина. Первыми лекарствами, блокирующими РААС, стали иАПФ, разработка которых началась еще в 60-х годах XX века. К настоящему моменту иАПФ принадлежит лидирующая роль среди антигипертензивных препаратов [5], доказана способность иАПФ улучшать прогноз жизни больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ИБС [6].

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что приводит к уменьшению образования ангиотензина II – основного эффектора РААС, а также снижает деградацию брадикинина, калликреина и субстанции Р. Основные фармакологические эффекты иАПФ едины для всего класса, однако выбор конкретного препарата может иметь большое значение.

Среди множества представителей класса иАПФ особого внимания заслуживает лизиноприл (в России представлен препаратом Диротон, выпускаемым компанией «Гедеон Рихтер»). Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его в самых различных ситуациях. Механизм

действия лизиноприла основан на блокировании активного цинк-содержащего домена АПФ, вследствие чего происходит снижение синтеза ангиотензина II и активности РААС в целом. В химической структуре лизиноприла присутствует карбоксильная группа, которая и связывает цинк-содержащий домен АПФ. В отличие от большинства иАПФ, лизиноприл не является пролекарством, поэтому при всасывании в желудочно-кишечном тракте он не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям и выводится в неизменном виде почками. Препарат обладает достаточно вариабельной биодоступностью – от 6 до 60% – и практически не связывается с белками плазмы. Его действие начинается через час после приема внутрь, пик эффекта развивается через 4–6 часов, а продолжительность действия достигает 24 часов, что обеспечивает удобный режим назначения – однократно в сутки [7]. Выраженность ингибирующего эффекта лизиноприла на активность АПФ была изучена *in vitro* на легких кролика. Константа сродства АПФ к лизиноприлу была сопоставима с таковой у эналаприла и каптоприла, однако диссоциационный период полувыведения препаратов составил, соответственно, 105, 27 и 9 минут, что свидетельствует о большем сродстве лизиноприла к АПФ [8].

### Артериальная гипертензия

Для лечения артериальной гипертензии (АГ) лизиноприл применяется давно, и в настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность лизиноприла. Сравнение эффективности двух иАПФ – эналаприла и лизиноприла – проводилось в работе Diamant M. et al. [9]. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась с помощью суточного мониторирования артериального давления (АД). Доза препаратов титровалась до достижения целевого уровня АД 140/90 мм рт.ст., при необходимости добавлялся гидрохлортиазид. Средние дозы препаратов в конце исследования составили 18 мг эналаприла / 8 мг гидрохлортиазида в первой группе и 17 мг лизиноприла / 6 мг гидрохлортиазида во второй группе [9]. Оба препарата хорошо переносились больными и значимо снижали АД, но эффект лизиноприла был более выраженным. Авторы сделали вывод, что при приеме лекарственных препаратов однократно в сутки лизиноприл обладает большей продолжительностью действия, чем эналаприл [9].

В Норвежском многоцентровом исследовании проводилось сравнение эффективности, переносимости и влияния на качество жизни больных АГ терапии лизиноприлом и нифедипином [10]. В исследование были включены 828 пациентов с мягкой и умеренной АГ, продолжительность лечения составила 10 недель. Лизиноприл значительно больше снижал АД и лучше пе-

реносился пациентами, чем нифедипин. Оба препарата одинаково хорошо влияли на качество жизни больных [10].

Антигипертензивная эффективность лизиноприла оценивалась в рандомизированном клиническом исследовании PREVAIL (The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) [11]. В исследование были включены 1213 пациентов с АГ 1-3-й степени. Больные получали валсартан в дозе 160 мг или лизиноприл 20 мг в сутки. Через четыре недели при недостаточной эффективности к терапии добавлялся гидрохлортиазид. Снижение АД оказалось идентичным в обеих группах больных, антигипертензивный эффект лизиноприла был сопоставим с эффективностью валсартана [11].

В многоцентровом рандомизированном исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) проводился сравнительный анализ влияния терапии различными классами препаратов (хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, доксазозин) на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [12]. В исследование были включены более 15 000 пациентов, период лечения в среднем составил около 5 лет. Анализ общей смертности не выявил преимуществ какого-либо препарата. По влиянию на сердечно-сосудистый прогноз лизиноприл оказался сопоставимым с препаратами других групп. Однако лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности у европейцев, а у больных негроидной расы эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась [12]. К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска новых случаев сахарного диабета (СД) у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения [12].

Лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением, так как это единственный гидрофильный иАПФ с продолжительностью действия 24–30 ч, не распределяющийся в жировой ткани. В исследовании TROPHY изучалась эффективность монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом у больных АГ с ожирением II-III степени [13]. Целевых значений диастолического АД удалось достичь у 60% пациентов при лечении лизиноприлом в дозе 10 мг и у 43% больных, получавших гидрохлортиазид. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровень инсулина и липидный профиль, однако уровень глю-

козы крови через 12 недель лечения существенно различался: в группе лизиноприла средние значения показателя уменьшились на 0,21 ммоль/л, а в группе гидрхлортиазида наблюдалось увеличение глюкозы крови в среднем на 0,31 ммоль/л ( $p < 0,001$ ) [13].

### Гипертрофия миокарда левого желудочка

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. ИАПФ считаются лидерами по способности вызывать регресс ГМЛЖ, поскольку именно активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим механизмом в развитии ГМЛЖ. В исследовании SAM-PLD была доказана способность лизиноприла уменьшать ГМЛЖ у больных АГ. На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки у больных АГ с ГМЛЖ наблюдалось уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 15,8% [14].

В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пожилых больных с АГ [15]. Больные первой группы получали амлодипин в дозе 2–10 мг в сутки, пациенты второй группы принимали лизиноприл в дозе 10–20 мг в сутки. Индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м<sup>2</sup> в группе амлодипина и на 27 г/м<sup>2</sup> в группе лизиноприла [15]. Авторы сделали вывод, что лизиноприл обладает высоким кардиопротективным эффектом и достоверно уменьшает ГМЛЖ.

ИАПФ являются основной группой нефропротективных средств. Результаты клинических исследований доказали, что назначение лизиноприла больным сахарным диабетом (СД) 1-го типа улучшает показатели азотвыделительной функции почек, уменьшает экскрецию белка с мочой и снижает смертность больных хронической почечной недостаточностью [16]. Кроме того, у больных с АГ и СД 2-го типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови. В исследовании EUCLID (Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа. При этом наибольшие нефропротективные свойства препарата проявлялись на стадии микроальбуминурии (МАУ). По завершении 2-летнего периода наблюдения у больных, получавших лизиноприл, отмечалось значимое снижение альбуминурии на 18,8%, а МАУ — на 49,7% [16].

### Инфаркт миокарда

Лизиноприл стал одним из первых иАПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни больных с инфарктом миокарда (ИМ). Результаты исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) показали, что назначение лизиноприла с первых суток ИМ значительно снижает общую смертность больных [17]. Даже через 6 месяцев после ИМ показатели общей смертности были значительно ниже в группе лизиноприла при сравнении с контрольной группой и с группой пациентов, получавших трансдермальный нитроглицерин. Прием лизиноприла в течение первых 6 недель после ИМ способствовал существенному улучшению инотропной функции левого желудочка [17].

В исследовании SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction) проводилось прямое сравнение двух иАПФ: зофеноприла и лизиноприла у больных с ИМ, получавших тромболитическую терапию [18]. Лечение иАПФ начиналось не позднее 12 часов после завершения тромболиза и продолжалось 42 дня. Значимых различий в риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов первой и второй группы выявлено не было [18].

### Хроническая сердечная недостаточность

Способность лизиноприла улучшать прогноз жизни больных с ХСН была продемонстрирована в рандомизированном исследовании ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival). Целью исследования было сравнение эффективности и переносимости длительной терапии низкими (2,5–5 мг) и высокими (32,5–35 мг) дозами лизиноприла у 3164 больных ХСН II–IV ФК и фракцией выброса левого желудочка менее 30%. У пациентов, получавших высокие дозы препарата, снижался риск общей и сердечно-сосудистой смертности и уменьшалось число госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [19]. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то, что применение высоких доз лизиноприла стоило дороже, в конечном счете терапия высокими дозами препарата позволила сэкономить средства, затраченные на лечение в целом. На 1000 больных, пролеченных в течение 3 лет, было предотвращено 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

### Заключение

Таким образом, лизиноприл (в России представлен преимущественно препаратом Диротон) обеспечивает органопroteкцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных ХСН. Лизиноприл — один из эталонных иАПФ, что позволяет рекомендовать его применение для лечения широкого круга больных АГ, ИБС и ХСН.

## Литература

1. Ezzati M., Hoorn S.V., Rodgers A. et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003;362(9380):271–80.
2. Здравоохранение в России. 2007: статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики. М., 2007.
3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–63.
4. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114(25):2850–70.
5. 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.
6. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(16):1454–70.
7. Semple P.F., Cumming A.M., Meredith P.A., Morton J.J. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987;1(1):45–50.
8. Bull H.G., Thornberry N.A., Cordes M.H. et al. Inhibition of rabbit lung angiotensin-converting enzyme by N alpha-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]L-alanyl-L-proline and N alpha-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]L-lysyl-L-proline. *J Biol Chem* 1985;260(5):2952–62.
9. Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1999;13(6):405–12.
10. Os I., Bratland B., Dahl f B. et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens* 1991;9(12):1097–104.
11. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004;26(6):855–65.
12. Davis B.R., Cutler J.A., Gordon D.J. et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996;9(4 Pt 1):342–60.
13. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997;30(1 Pt 1):140–5.
14. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular mass and diastolic function in elderly. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95(6):1464–70.
15. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19(2):303–9.
16. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349(9068):1787–92.
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(9806):1115–22.
18. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation–2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145(1):80–7.
19. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100(23):2312–8.

Поступила 14.07.2010

Принята в печать 19.07.2010

# ФАРМАКОГЕНЕТИКА КЛОПИДОГРЕЛА

А.Н. Мешков\*

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

## Фармакогенетика клопидогрела

А.Н. Мешков\*

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

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе атеросклероза, участвуя как в его развитии, так и в возникновении тромботических осложнений. Поэтому применение антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца является необходимым компонентом лечения, направленного на предотвращение таких осложнений. Одним из наиболее часто применяемых в настоящее время антиагрегантов в мире является блокатор P2Y<sub>12</sub> рецепторов клопидогрел. Показано, что у некоторых пациентов клопидогрел оказывает недостаточное действие, т.е. имеется резистентность к терапии. В обзоре рассмотрены генетические причины резистентности к клопидогрелу. Показано, что для развития резистентности большую роль играют генетические факторы, связанные с метаболизмом клопидогрела, среди которых аллельные варианты гена цитохрома CYP2C19 занимают по значимости первое место, вклад других генов менее изучен.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, клопидогрел, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, P2Y<sub>12</sub>, ABCB1.

**РФК 2010;6(4):569-572**

## Clopidogrel pharmacogenetics

A.N. Meshkov\*

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

Platelets play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. They are involved in atherosclerosis progression and thrombotic complications. That is why antiplatelet therapy is a necessary element of these complications prevention in patients with coronary heart disease. One of the most commonly used antiplatelet agents all over the world is clopidogrel, P2Y<sub>12</sub>-receptor blocker. It is shown that clopidogrel has insufficient effect in some patients, ie they are resistant to clopidogrel. Genetic causes of resistance to clopidogrel are considered in this review. It is shown that genetic factors related to the metabolism of clopidogrel play an important role in the resistance development. Allel variants of the gene cytochrome CYP2C19 are the main among them. The role of other genes is less studied.

**Key words:** pharmacogenetics, clopidogrel, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, P2Y<sub>12</sub>, ABCB1.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):569-572**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@cardio.ru

## Введение

Тромбоциты играют центральную роль в развитии атеросклероза и его осложнений, а эффективность применения лекарственных средств, снижающих агрегацию тромбоцитов — антиагрегантов, для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов хорошо доказана [1, 2]. Одним из наиболее часто применяемых в настоящее время антиагрегантов в мире является блокатор P2Y<sub>12</sub> рецептора клопидогрел. Результаты исследований CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), CURE (Clopidogrel in Unstable angina Recurrent Events), CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) открыли дорогу широкому применению клопидогрела при лечении больных атеросклерозом [3-5]. В этих исследованиях доказано безусловно положительное влияние клопидогрела в отношении уменьшения случаев инфаркта миокарда, инсульта, общей смертности. В то же время показано, что от 5 до 44% больных ИБС при углубленном исследовании показывают недостаточную реакцию на применение дезагрегантов, которая в литературе получила название «резистентность» [6-7]. Проведенный мета-анализ 15 ис-

следований, включивших 3 960 больных, показал, что в среднем 25% больных, согласно лабораторному тестированию, резистентны к клопидогрелу [8]. Преодоление резистентности возможно путем увеличения дозы клопидогрела или его заменой на другой антиагрегант. Так, В. Aleil и соавторы показали, что увеличение дозы клопидогрела с 75 мг/сут до 150 мг/сут у пациентов с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) приводило к снижению числа резистентных больных с 33% до 12% без увеличения числа кровотечений [9]. В другом исследовании Т. Cuisset с коллегами показал, что пациенты с низкой чувствительностью к клопидогрелу, которым назначали ингибиторы GP IIb/IIIa во время ЧКВ, имели более низкий уровень сосудистых событий в течение первых 30 дней после процедуры, чем рандомизированные пациенты, которым назначали терапию 600 мг клопидогрела перед ЧКВ, соответственно, 19% и 40% (p = 0,006, ОШ: 2,8; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,4-6,0) [10]. Причинами резистентности к клопидогрелу могут являться генетически детерминированные особенности ферментов и рецепторов, состояние других клеток крови, наличие текущих воспалительных процессов, несоблюдение лекарственного режима больным, курение, диабет, избыточный вес. В данном обзоре будут рассмотрены генетические причины резистентности к клопидогрелу.

Сведения об авторе:

**Мешков Алексей Николаевич**, н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

## Метаболизм клопидогрела

Клопидогрел быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и, поступив в печень, метаболизируется при участии системы цитохрома-Р450 до образования активного метаболита. Последний селективно и необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с пуриновыми рецепторами тромбоцитов P2Y<sub>12</sub>. Это приводит к уменьшению активации комплекса GPIIb/IIIa и угнетению агрегации тромбоцитов. Таким образом, условно можно выделить как минимум три группы генов, определяющих эффекты клопидогрела. Первая группа генов отвечает за абсорбцию клопидогрела из ЖКТ. Вторая группа – гены семейства цитохрома Р-450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5), через которые идет метаболизм клопидогрела. Третья группа – гены, определяющие фармакодинамику клопидогрела – гены, кодирующие рецепторы тромбоцитов P2Y<sub>12</sub>, GPIIIa [11].

## Генетика абсорбции клопидогрела

После приема внутрь клопидогрел быстро абсорбируется из ЖКТ. В процессе абсорбции участвует белок семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров – ABCB1. Данный транспортер обладает широкой субстратной специфичностью для ксенобиотиков, в том числе для противоопухолевых препаратов и клопидогрела. В работе S. Tabassome [12] была выявлена ассоциация полиморфизма С3435Т гена ABCB1 с клинической резистентностью к клопидогрелу у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Пациентов, получавших клопидогрел после развития у них ИМ (n=2 208), наблюдали в течение года. Комбинированная конечная точка включала частоту смертельных исходов, ИМ и инсульта. Носители генотипа ТТ имели большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем носители генотипа СС (15,5% и 10,7%, соответственно; ОР 1,72; 95% интервал, от 1,20 до 2,47, p=0,007) [12].

## Генетика метаболизма клопидогрела

Среди генов семейства цитохромов Р-450 наиболее хорошо изучен вклад гена CYP2C19 в вариабельность эффектов клопидогрела. CYP2C19 вовлечен в образование как активного метаболита, так и промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Описано более 20 аллельных вариантов гена CYP2C19, часть которых влияет на активность цитохрома CYP2C19. Больше клиническое значение имеют два аллеля – CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3. Носительство данных аллелей уменьшает максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>) и площадь под кривой АUC активного метаболита на 30-50% после нагрузочных доз 300 или 600 мг и поддерживающей дозы 75 мг [13, 14]. Меньшая экспозиция к активному метаболиту сопровождается меньшим торможением и более высокой остаточной реактив-

ностью тромбоцитов [13, 14].

В исследовании TRITON-TIMI 38 [14] на фоне лечения клопидогрелом носители по крайней мере одного аллеля со сниженной функцией (CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 и др.) гена CYP2C19 (примерно 30% обследованной группы) имели относительное снижение на 32,4% экспозиции плазмы к активному метаболиту клопидогрела по сравнению с не-носителями этой аллели (p<0,001). У носителей имело место также абсолютное уменьшение максимальной агрегации в ответ на клопидогрел, которая была на 9% меньше, чем у не-носителей (p<0,001). Среди больных, леченных клопидогрелом в TRITON-TIMI 38, носители по сравнению с не-носителями имели относительное увеличение на 53% комбинированного первичного исхода эффективности – риска смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта (12,1% vs 8,0%; отношение рисков для носителей 1,53; 95% ДИ, 1,07 до 2,19; p=0,01), и увеличение в 3 раза риска тромбоза стенки (2,6% vs 0,8%; отношение рисков 3,09; 95% ДИ 1,19 до 8,00; p=0,02) [14].

В другом исследовании D. Trenk и соавторы [15] оценивали связь аллельного варианта гена CYP2C19\*2 с высокой (>14%) остаточной агрегацией тромбоцитов (ОАТ) на клопидогреле и влияние высокой ОАТ на клопидогреле на клинический исход после плановой имплантации коронарных стентов. В исследование были включены 797 больных, подвергнутых ЧКВ. Наблюдение за этими больными продолжалось 1 год. Индуцированную аденозин дифосфатом ОАТ (5 ммоль/л) измеряли после нагрузочной дозы 600 мг и после первой поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг перед выпиской. Из включенных больных 552 (69,3%) были гомозиготами “дикого” типа по CYP2C19 (\*1/\*1), а 245 (30,7%) были носителями, по крайней мере, одной аллели \*2. В исходном состоянии не было достоверных различий между генотипами по остаточной агрегации тромбоцитов. На клопидогреле ОАТ была достоверно (p<0,001) более высокой у носителей \*2 (23,0% [межквартильный интервал (МКИ) 8,0% до 38,0%] vs 11,0% МКИ 3,0% до 28,0%) после нагрузочной дозы; 11,0% [МКИ 5,0% до 22,0%] vs 7,0% [МКИ 3,0% до 14,0%] перед выпиской). Между носителями \*2-аллеля и гомозиготами по “дикому” типу выявлена достоверная (p<0,001) разница по доле больных с ОАТ >14% как после нагрузочной дозы (62,4% vs 43,4%), так и перед выпиской (41,3% vs 22,5%). Остаточная агрегация >14% перед выпиской была сопряжена с 3-кратным увеличением (95% ДИ 1,4 до 6,8, p = 0,004) в частоте случаев смерти и ИМ за 1 год. (95% ДИ 1,4 до 6,8, p = 0,004) [15].

В настоящее время известно более 30 аллельных вариантов гена CYP2C9. Два аллеля – CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 – характеризуются сниженной активностью

цитохрома CYP2C9. Хорошо изучено влияние аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на эффективность терапии варфарином. Цитохром CYP2C9 также принимает участие в метаболизме клопидогрела. Носительство аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 уменьшает  $C_{max}$  на 47% ( $p=0,006$ ), площадь под кривой AUC активного метаболита на 40% ( $p=0,043$ ) и характеризуется на 37% меньшим снижением агрегации тромбоцитов через 4 часа от приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг ( $p=0,046$ ) по сравнению с аллелем "дикого" типа [16]. В работе A. Harmsze и соотр. также показали, что носительство аллеля CYP2C9\*3 характеризуется достоверно более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов ( $p<0,05$ ) и клинической резистентностью (OR: 11,1, 95% CI: 1,6-78,8,  $p=0,016$ ), чем носительство аллеля "дикого" типа на фоне терапии клопидогрелом в группе из 428 пациентов, подвергнутых коронарному стентированию [17].

Для цитохрома CYP3A4 так же, как и для цитохромов CYP2C19 и CYP2C9, показано его участие в метаболизме клопидогрела. В работе W.C. Lau [18] изучалась корреляция между степенью торможения агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и активностью цитохрома CYP3A4, определенной с помощью эритромицинового дыхательного теста у 25 здоровых добровольцев. Было показано, что активность цитохрома CYP3A4 коррелирует со степенью торможения АДФ-индуцированной (20 мкмоль/л) агрегацией тромбоцитов на фоне приема клопидогрела ( $r -0,6$ ,  $p=0,003$ ) [18]. D. J. Angiolillo и соавторы [19] показали влияние полиморфизма IVS10+12G/A гена CYP3A4 на степень торможения агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела в группе из 82 пациентов с ИБС. Исследовались степень активации гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов и агрегация тромбоцитов до и на фоне лечения клопидогрелом. На фоне лечения клопидогрелом у носителей IVS10+12A аллеля отмечались достоверно более низкие значения АДФ-индуцированной (2 мкмоль/л) степени активации GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов ( $p=0,025$ ) и агрегации тромбоцитов ( $17,4\pm 10,9\%$  против  $30,6\pm 19,5\%$ ;  $p=0,035$ ) [19].

### Генетика фармакодинамики клопидогрела

Рецептор тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> находится на поверхности клеток и отвечает за связывание АДФ — одного из важнейших природных индукторов агрегации тромбоцитов. P2Y<sub>12</sub> связан с Gi-белком, при активации которого происходят изменение содержания цАМФ и активация различных клеточных эффекторов, таких как фосфоинозитид-3-киназы, Akt/протеинкиназы B, Src-тирозинкиназ, G-белка управляемых калиевых каналов и др. За счёт образования устойчивой

дисульфидной связи между активным метаболитом клопидогрела и рецептором P2Y<sub>12</sub> последний оказывается блокированным, что приводит к снижению агрегации в ответ на АДФ. Однако различные аллельные варианты гена P2Y<sub>12</sub> могут приводить к изменению конформации рецептора, изменению степени связывания с активным метаболитом и в конечном итоге к изменению агрегации тромбоцитов. P Fontana и сотрудники [20] в своей работе выявили 5 различных полиморфизмов гена P2Y<sub>12</sub> у 98 здоровых добровольцев. 4 варианта полиморфизма были сцеплены между собой, что в результате позволило выявить два гаплотипа H1 и H2 с частотой аллелей 0,86 и 0,14, соответственно. Аллель H2 ассоциировался с большей АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов, чем аллель H1 ( $p=0,007$ ) [20]. В другом исследовании носители полиморфизма C34T гена P2Y<sub>12</sub> имели повышенный риск цереброваскулярных осложнений в группе пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, получавших клопидогрел [21]. G. Rudez и сотрудники также показали различия в степени агрегации тромбоцитов у пациентов после ЧКВ, получавших клопидогрел, в зависимости аллельных вариантов гена P2Y<sub>12</sub> [22].

### Генерики клопидогрела и их фармакогенетика

Под генериком подразумевают воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной био- и терапевтической эквивалентностью оригинальному лекарственному препарату. Одним из преимуществ генериков является их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами, что особенно актуально при длительной терапии. В двух работах [23] изучалась фармакогенетика первого из зарегистрированных в РФ генериков клопидогрела — препарата Зилт® (КРКА, Словения).

В работе О.В. Сироткиной и соавт. [23] проводился анализ эффективности терапии Зилтом у больных, перенесших ИМ, в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 CYP3A и тромбоцитарных рецепторов для АДФ, фибриногена, коллагена. В качестве контроля эффективности антиагрегантной терапии была измерена АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов фотометрическим методом по Борну. Пациенты были генотипированы по следующим полиморфизмам: A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, C18T и G36T P2Y<sub>12</sub>, Leu33Pro GPIIb, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa. Носители мутаций G36T P2Y<sub>12</sub>, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa и лица с отсутствием протективного аллеля T18 P2Y<sub>12</sub>, изначально показывая более высокую степень агрегации, более эффективно ее снижали. Исключение составила мутация Leu33Pro GPIIb, при которой не уменьшилась степень агрегации тромбоцитов. Была обнаружена более высокая эффективность клопидогрела у лиц с мутацией

A-293G CYP3A4, отвечающей за повышение уровня экспрессии гена и количества фермента. Степень агрегации при 10 мкМ АДФ составила  $47,2 \pm 9,4\%$  и  $28,1 \pm 6,1\%$  у лиц с AG генотипом против  $39,9 \pm 3,9\%$  и  $36,6 \pm 4,3\%$  у больных с AA генотипом до и после терапии, соответственно ( $p < 0,05$ ), для полиморфизма G6986A CYP3A5 статистически значимые зависимости отсутствовали [23].

В другой работе у 60 больных ИБС с гиперлипидемией и сопутствующей язвенной болезнью желудка в стадии ремиссии также оценивали эффект генерического препарата клопидогрела (Зилт®; КРКА, Словения) в дозе 75 мг/сут на фоне липидснижающей терапии симвастатином (Вазилип; КРКА, Словения) в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 CYP2C9, CYP2C19 и тромбоцитарных рецепторов P2Y12 и GPIIb/IIIa. Дезагрегантное действие клопидогрела в дозе 75 мг/сут оценивали по данным спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов исходно, через 5 дней и 2 месяца терапии. В отсутствие нагрузочной дозы дезагрегантный эффект клопидогрела на пятый день приема был выражен умеренно. Через 2 месяца лечения у 80% больных агрегация нормализовалась, а у 20% пациентов сохранялись повышенные значения агрегации. Однако у большинства

(7 человек) из этих 12 больных спонтанная агрегация исчезла, а АДФ-индуцированная - значительно снизилась. И хотя она не достигла пределов нормальных значений, это свидетельствует о способности препарата воздействовать на свою фармакологическую мишень. У больных были также определены частоты аллельных вариантов \*1/\*2/\*3 гена CYP2C9, \*1/\*2 гена CYP2C19, Leu33Pro полиморфизма гена GPIIb/IIIa, и G52T полиморфизма гена P2Y12 и их связь с резистентностью к клопидогрелу. Только наличие аллели CYP2C9\*2 ассоциировалось с резистентностью к клопидогрелу ( $P=0,01$ ) [24].

## Заключение

В настоящее время резистентность к терапии клопидогрелом представляет собой серьезную проблему. В развитии резистентности большую роль играют генетические факторы, связанные с метаболизмом клопидогрела, среди которых аллельные варианты гена цитохрома CYP2C19 занимают по значимости первое место. Вклад других генов менее изучен. Генерик клопидогрела (Зилт) обладает различными фармакодинамическими параметрами, в частности влиянием на агрегацию тромбоцитов, в зависимости от генного полиморфизма.

## Литература

- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):811-106.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
- Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110(10):1202-8.
- Steinhuyl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
- Muller I., Besta F., Schulz C. et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89(5): 783-787.
- Geisler T., Langer H., Wydymus M. et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27(20): 2420-2425
- Combesure C., Fontana P., Mallouk N. et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5): 923-933
- Aleil B., Jacquemin L., De Poli F. et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(6):631-8.
- Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(6):649-53.
- Zuern C.S., Schwab M., Gawaz M., Geisler T. Platelet Pharmacogenomics. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1147-58.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2009;360(4):363-75.
- Kim K.A., Park P.W., Hong S.J., Park J.Y. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(2): 236-42.
- Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 354-62.
- Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(10):1925-1934
- Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J. et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12):2429-36.
- Harmsze A., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Besides CYP2C19\*2, the variant allele CYP2C9\*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(1):18-25.
- Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109(21): 166-71.
- Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Contribution of genetic sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1895-900.
- Fontana P., Dupont A., Gandrille S. et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108(8): 989-995.
- Ziegler S., Schillinger M., Funk M. et al. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease. *Stroke* 2005; 36(7): 1394-1399.
- Rudez G., Bouman H.J., van Werkum J.W. et al. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(5):515-21.
- Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(1): 51-55.
- А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская, М.В. Ежов, И.А. Учитель, Ю.В. Доценко. Особенности дезагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с язвенной болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 9(51) 28-36

Поступила 17.08.2010  
Принята в печать 19.08.2010



клопидогрел  
таблетки, 75 мг

Сохраняя течение жизни

Для  
уверенного  
предупреждения  
атеротромбоза у Ваших пациентов

**ПОКАЗАНИЯ**

Профилактика атеротромботических событий у пациентов:

- после инфаркта миокарда;
- после ишемического инсульта;
- с установленным заболеванием периферических артерий.

Предотвращение атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда), в комбинации с АСК при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии.

**НОВЫЕ**



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж.  
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

ВНН/РФ/Росздравнадзор, 07/2010, 2010-12780.



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.



Надежный  
путь к цели

АТОРИС®

таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг аторвастатин

**Показания:** Гиперлипидемия (первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb, включая полигенную гиперхолестеринемию, гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию, смешанную гиперлипидемию, гомозиготную наследственную гиперхолестеринемию). **Способ применения и**

**дозы:** Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время. Начальная доза – 10 мг, максимальная доза 80 мг. **Форма отпуска:** Только по рецепту врача. **Упаковка:** 10 и 30 таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг, 20 мг и 40 мг.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д. 13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж  
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



*Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.*

# ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.В. Ежов\*

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

## Последние достижения в применении высоких доз аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца

М.В. Ежов\*

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

Представлены результаты исследований последних лет по эффективности высоких доз аторвастатина при остром коронарном синдроме, хронической ишемической болезни сердца чрескожных коронарных вмешательствах. Специально обсуждаются результаты проведенных в России исследований эффективности высоких доз аторвастатина.

**Ключевые слова:** аторвастатин, высокие дозы, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства.

**РФК 2010;6(4):573-577**

## Recent advances in the application of high doses of atorvastatin in patients with coronary heart disease

M.V. Ezhov\*

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

The results of the recently completed clinical studies on the efficacy of atorvastatin in high doses are presented. In these studies high dose atorvastatin therapy was used in patients with acute coronary syndrome, chronic coronary heart disease, and percutaneous coronary interventions. Studies completed in Russia and devoted to efficacy of the high dose atorvastatin therapy are discussed specially.

**Key words:** atorvastatin, high doses, acute coronary syndrome, coronary heart disease, percutaneous coronary interventions.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):573-577**

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

## Введение

В основе лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) лежит оптимальная фармакотерапия с применением препаратов с доказанной клинической эффективностью — антиагрегантов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, статинов [1]. Использование статинов в настоящее время стало одним из обязательных компонентов вторичной профилактики коронарных осложнений, имеющих также положительное влияние на прогноз у кардиологических больных [2]. В настоящее время актуален вопрос не просто назначения препаратов этой группы, а определения категорий больных, у которых целесообразно применение высоких доз статинов. В первую очередь, к ним относятся пациенты очень высокого риска развития повторных сердечно-сосудистых осложнений: перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), операции реваскуляризации (коронарное шунтирование (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)). Максимальная доказательная база, представленная результатами крупных международных исследований, на сегодняшний день имеется для высоких доз аторва-

статина, что и нашло отражение в нашем обзоре в начале 2009 года [3]. Однако за последние 1,5 года опубликованы результаты, полученные при продлении периода наблюдения в представленных ранее исследованиях, а также некоторые новые данные по механизму действия высоких доз (80 мг) аторвастатина.

## Аторвастатин при ОКС

В первом и уже классическом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Cholesterol Lowering) с участием 3 086 больных с ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q) были показаны преимущества аторвастатина в дозе 80 мг/сут в течение 16 недель лечения: снижение частоты первичной конечной точки (внезапная коронарная смерть; нефатальный ИМ; остановка сердца с реанимацией; рецидивирующая симптоматическая ишемия, требующая госпитализации) на 16% ( $p=0,048$ ) [4]. В последующем при дополнительном анализе установлено, что столь быстрый клинический эффект препарата обусловлен не влиянием на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [5], а воздействием на ключевые маркеры воспаления и окислительного стресса: снижение концентрации С-реактивного белка и сывороточного амилоида А [6], ослабление патогенного действия провоспалительного и протромботического цитокина sCD40L [7], увеличение

Сведения об авторе:

**Ежов Марат Владиславович**, д.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

мобилизации и клиренса провоспалительных окисленных фосфолипидов [8]. При сравнении применения аторвастатина в дозе 10 или 80 мг/сут в течение 12 недель у 70 больных отмечено снижение концентрации окисленного ХС ЛНП на 24% и 39%, соответственно. В то же время, уменьшение уровня высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), матриксной металлопротеиназы-9 и активности ядерного фактора NF- $\kappa$ B отмечено только на фоне максимальной дозы аторвастатина [9].

В исследовании PROVE IT – TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) было доказано, что назначение 80 мг аторвастатина ( $n=2\ 099$ ) в первые 10 дней от манифестации ОКС приводило к достоверному снижению риска первичной конечной точки (смерти от любой причины, ИМ, процедур реваскуляризации миокарда и инсультов) на 16% в сравнении с 40 мг правастатина ( $n=2\ 063$ ) [10]. При оценке последующих повторных событий показано снижение риска на более активном лечении уже на 19% [11]. В целом, при применении максимальной дозы аторвастатина сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано на 138 случаев меньше, чем на правастатине ( $n=739$  и  $n=877$ , соответственно, относительный риск (ОР)=0,85, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-0,94,  $p=0,001$ ) [12]. При ретроспективном анализе результатов исследования IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) из общей когорты 8 888 больных стабильной ИБС была выделена подгруппа из 999 лиц с перенесенным ИМ менее чем за 2 месяца до рандомизации. Первичная конечная точка была выбрана как и в исследовании PROVE IT. Ее частота составила 44,7% ( $n=226$ ) в группе симвастатина 20-40 мг/сут и 37,9% ( $n=187$ ) в группе аторвастатина 80 мг/сут (ОР=0,82; 95% ДИ 0,67-0,99,  $p=0,04$ ). Эти данные, как и те, что получены в исследовании PROVE IT, поддерживают стратегию интенсивной терапии статинами при недавно перенесенном ИМ в течение длительного (свыше 2 лет) периода [12].

В исследовании ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome) у 70 больных ОКС изучали изменение размеров атеросклеротических бляшек при применении аторвастатина 20 мг/сут [13]. После ЧКВ по поводу ОКС больных рандомизировали в группу аторвастатина 20 мг/сут ( $n=35$ ) и группу контроля ( $n=35$ ). Внутрисосудистое ультразвуковое исследование проведено у 48 пациентов (у 24 из группы статина и 24 из группы контроля) исходно и через 6 месяцев. Уровень ХС ЛНП достоверно снизился на 42% в группе аторвастатина и не изменился в группе контроля ( $p<0,0001$ ). Объем бляшки достоверно уменьшился в группе аторвастатина (на  $13,1\pm 12,8\%$ ) и увеличился на  $8,7\pm 14,9\%$  в группе контроля ( $p<0,0001$ ).

В продолжении данной работы Extended-ESTABLISH общее количество участников возросло до 180 больных ОКС, которые наблюдались в течение 6 месяцев: 90 человек получали аторвастатин 20 мг/сут и 90 человек – гиполипидемическую диету [14]. Всем больным был имплантирован простой металлический стент. На фоне аторвастатина уровень ХС ЛНП в среднем снизился на 34%, тогда как в контрольной группе возрос на 6%,  $p=0,001$ . По окончании 6 месяцев в основной группе продолжался прием различных статинов, а аторвастатин назначался в дозе 10 мг/сут, в контрольной группе был начат прием статинов: год спустя статины получали 91% и 89% больных, соответственно. Через  $4,2\pm 1,9$  года наблюдения серьезные сердечно-сосудистые осложнения (смерть, ОКС, инсульт) развились у 16 больных основной и 27 пациентов контрольной группы: ОР=0,46; 95% ДИ 0,23–0,86;  $p=0,015$ .

В исследовании ERASE (evaluating the effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions) включили 74 больных ОКС. Всем пациентам выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование исходно и через  $6\pm 1$  недель. Из включенных 36 человек не получали ранее лечение статинами (группа 1), и 38 больных их принимали перед манифестацией ОКС (группа 2). В ходе исследования участники получали аторвастатин 40 мг/сут. Процент изменения в объеме атеромы составил  $-4,71\pm 0,96\%$  в группе 1 ( $p<0,0001$ ) и  $-0,54\pm 0,89\%$  в группе 2 ( $p=0,546$ ;  $p=0,002$  в сравнении с группой 1). Также в группе 1, но не в группе 2 значимо уменьшился номинальный объем атеромы на  $-9,10\text{ мм}^3$  (интерквартильный интервал от  $-12,56$  до  $-3,73$ ,  $p<0,0001$ ). С быстрой регрессией коронарного атеросклероза были связаны снижение в концентрации общего ХС (ОХС;  $r=0,25$ ,  $p=0,035$ ), отношения ОХС/ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП;  $r=0,28$ ,  $p=0,018$ ) и вЧСРБ ( $r=0,31$ ,  $p=0,046$ ) [15].

### Исследования высоких доз аторвастатина при хронической ИБС

Гипотеза о том, что снижение ХС ЛНП с помощью статина существенно ниже установленного в 2003 году целевого уровня (2,6 ммоль/л) позволит получить лучший клинический результат при стабильной ИБС, проверялась в исследовании Treating to New Targets – TNT [16]. На протяжении 5 лет наблюдения средняя концентрация ХС ЛНП в группах больных, получавших аторвастатин в дозах 80 и 10 мг, составила 2,0 и 2,6 ммоль/л. Первичной конечной точкой в исследовании явились смерть от ИБС, нефатальный и не связанный с инвазивной процедурой ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, инсульт. Относительное уменьшение риска этих осложнений составило 22%: 8,7% на фоне аторвастатина 80 мг/сут и 10,9% у больных,

получавших 10 мг аторвастатина,  $p < 0,001$ . При ретроспективном анализе исследования TNT установлено, что частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была выше у пациентов, перенесших в прошлом КШ: 11,4% в сравнении с 8,5% с остальной когортой,  $p < 0,001$ . Применение аторвастатина 80 мг/сут приводило у данной категории больных к существенному снижению риска сердечно-сосудистых событий на 27% и необходимости в повторной реваскуляризации на 30% [17]. У больных с ЧКВ в анамнезе частота первичной конечной точки на максимальной дозе аторвастатина регистрировалась реже на 21% ( $p = 0,008$ ), а потребность в повторной реваскуляризации (КШ или ЧКВ) — на 27% ( $p < 0,0001$ ) [18].

Первые результаты исследования IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) у 8 888 пациентов стабильной ИБС с ИМ в анамнезе по сравнению эффектов аторвастатина 80 мг/сут или симвастатина 20-40 мг/сут на прогноз, не показали достоверных отличий между группами [19]. Но при анализе всех зарегистрированных событий на фоне аторвастатина отмечено снижение относительного риска развития первого сердечно-сосудистого осложнения на 17% ( $p < 0,0001$ ), второго — на 24% ( $p < 0,0001$ ), третьего — на 19% ( $p = 0,035$ ), четвертого — на 24% ( $p = 0,058$ ) и пятого — на 28% ( $p = 0,117$ ). Это свидетельствует о том, что максимальная доза аторвастатина приносит пользу после каждого перенесенного события, и врачи могут прописывать данный вариант лечения больным хронической ИБС, которые перенесли 2 и более осложнений основного заболевания [20].

### Исследования высоких доз аторвастатина при ЧКВ

В 2009 году были представлены новые данные по исследованию ARMYDA (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) — ARMYDA-RECAPTURE. В исследование включили 383 больных (возраст  $66 \pm 10$  лет, 305 мужчин) со стабильной стенокардией (53%) и ОКС (47%), на постоянной терапии статинами (55% лечились аторвастатином). Перед ЧКВ больные были рандомизированы на нагрузочную дозу аторвастатина (80 мг за 12 часов до вмешательства и 40 мг перед процедурой ( $n = 192$ ) или плацебо ( $n = 191$ )). Затем все участники получали препарат в дозе 40 мг/сут. В течение 30 дней оценивали частоту развития основных событий (сердечная смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация): 3,7% в основной и 9,4% в группе плацебо ( $p = 0,037$ ). Данные различия достигнуты в основном за счет перипроцедурного ИМ. Повышение уровня МВ-КФК и тропонина I  $> 3$  верхних пределов от нормы (3,5 нг/мл и 0,1 нг/мл, соответственно) было реже в группе аторвастатина, чем в группе плацебо (13% в сравнении с 24%,  $p = 0,017$ , и

37% в сравнении с 49%,  $p = 0,021$ , соответственно). Множественный регрессионный анализ показал, что нагрузочная доза аторвастатина перед ЧКВ является предиктором снижения риска 30-дневных осложнений (OR=0,50, 95% ДИ 0,20-0,80;  $p = 0,039$ ) в основном за счет снижения риска у больных с ОКС (на 82%;  $p = 0,027$ ) [21].

В другом крупном исследовании изучали частоту перипроцедурного ИМ у 668 статин-наивных пациентов, получивших перед ЧКВ 80 мг аторвастатина ( $n = 338$ ) или без приема статина ( $n = 330$ ). Частота ИМ была 9,5% в основной и 15,8% в контрольной группе (OR=0,56; 95% ДИ 0,35-0,89;  $p = 0,014$ ). Достоверное повышение уровня тропонина I составило 26,6% в основной и 39,1% в контрольной группе (OR=0,56; 95% ДИ 0,40-0,78;  $p < 0,001$ ) [22].

В исследовании STATIN STEMI (Efficacy of High-Dose AtorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction) 171 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST были рандомизированы в группы приема аторвастатина 80 мг/сут ( $n = 86$ ) или 10 мг/сут ( $n = 85$ ) перед ЧКВ. Все больные также получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг, а после вмешательства принимали аторвастатин 10 мг/сут. Первичная точка включала 30-дневную частоту таких событий, как смерть, нефатальный ИМ, повторное вмешательство на целевой артерии. Вторичные конечные точки включали скорректированный по количеству срезов метод количественной оценки восстановления кровотока TIMI, ангиографическую градацию степени перфузии миокарда и восстановление сегмента ST через 90 минут после проведения реканализации. Серьезные неблагоприятные события зарегистрированы у 5 больных группы активного (5,8%) и 9 человек (10,6%) обычного лечения,  $p = 0,26$ . Показатели восстановления коронарного кровотока и улучшения микроперфузии были существенно лучше у больных, получавших лечение 80 мг аторвастатином [23].

В рамках исследования PROVE IT 2 868 больных были подвергнуты ЧКВ по поводу ОКС. Первичная конечная точка у данной категории больных включала смерть от любой причины, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, инсульт, процедур реваскуляризации как целевой, так и других артерий после 30 дней от включения. Применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут ассоциировалось со снижением частоты суммарной точки (21,5% в сравнении с 26,5%; OR=0,78, 95% ДИ 0,67-0,91,  $p = 0,002$ ), реваскуляризации целевой (11,4% в сравнении с 15,4%,  $p = 0,001$ ) так и нецелевой артерии (8,0% в сравнении с 10,5%,  $p = 0,017$ ) на фоне правастатина 40 мг/сут. После учета концентрации ХС ЛНП и вЧСРБ достоверным различие осталось только для реваскуляризации целевого сосуда (OR=0,74;  $p = 0,015$ ) [24].

## Исследования высоких доз аторвастатина в России

В 2008 г. завершилось многоцентровое (в 26 российских центрах, 697 больных с первичной гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией) клиническое исследование АТЛАНТИКА «АТорис в Лечении пАциеНТов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности» [25], одной из задач которого была оценка эффективности и безопасности режима титрации от 10 до 80 мг/сут аториса (аторвастатин компании KRKA, Словения) для достижения целевых значений ХС ЛНП в течение 24 недель лечения. В группу титрации «В» была рандомизирована треть участников (234 человека). Средняя доза аториса для достижения целевого уровня ХС ЛНП составила 28,6 мг/сут, при этом снижение ХС ЛНП составило 38,6%. Кроме того, получено достоверное снижение ТГ на 15,7% и увеличение уровня ХС ЛВП на 13,9%. Данный режим назначения аториса продемонстрировал убедительные преимущества перед фиксированной дозой препарата 10 мг/сут (группа «А») и перед стандартной липид-снижающей терапией, назначаемой врачами общей практики (группа «С») в отношении достижения целевых значений ХС ЛНП. Больные ИБС, у которых лечение статинами являлось средством вторичной профилактики кардиальных осложнений, достигали целевого уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л: в 34,1% случаев – в группе обычной терапии (группа «С», n=176), в 36,2% – при терапии аторвастатином 10 мг/сут (группа «А», n=185) и в 64,8% – при увеличении доз аторвастати-

на (группа «В», n=176). При первичной профилактике различия между группами в достижении целевого уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л были еще более выраженными: 36,4% – в группе «С» (n=33), 54,8% – в группе «А» (n=31) и 83,9% – в группе «В» (n=31). Как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений более активная терапия аторисом позволяет лучше контролировать уровень атерогенных липидов [25].

В другом российском исследовании из 116 больных с ОКС 56 человек получали аторис в начальной дозе 40 мг/сут [26]. На фоне аториса показано достоверное снижение концентрации ОХС на 43%, ХС ЛНП на 54%, ТГ на 26%, улучшение реологических свойств крови, снижение частоты и продолжительности ишемических эпизодов. В целом, в основной группе в сравнении с контрольной отмечено более благоприятное клиническое течение ИБС.

## Заключение

Таким образом, в настоящее время мы располагаем новыми доказательствами пользы применения высоких доз аторвастатина при остром коронарном синдроме, включая больных, направляемых на эндоваскулярное лечение, а также при хронической ИБС за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. При ОКС быстрая стабилизация и регресс коронарной атеромы при высокой дозе аторвастатина происходит не только за счет влияния на атерогенные липиды, но и на маркеры воспаления, окислительного стресса.

## Литература

1. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-1516.
2. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. et al.; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
3. Ежов М.В. Польза применения высоких доз аторвастатина в профилактике коронарных осложнений. *Consilium medicum* 2009; 11(1):125-128.
4. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
5. Olsson A.G., Schwartz G.G., Szarek M. et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26(9):890-6.
6. Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108(13): 1560-6.
7. Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004;110(4):386-91.
8. Tsimikas S., Witztum J.L., Miller E.R., Schwartz G.G. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;110(11):1406-12.
9. Singh U., Devaraj S., Jialal I., Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(3):321-5.
10. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495-504.
11. Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D. et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2358-62.

12. Pedersen T.R., Cater N.B., Faergeman O. et al. Comparison of Atorvastatin 80 mg/day Versus Simvastatin 20 to 40 mg/day on Frequency of Cardiovascular Events Late (Five Years) After Acute Myocardial Infarction (from the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Trial). *Am J Cardiol* 2010; 106(3):354-359.
13. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110(9):1061-8.
14. Dohi T., Miyauchi K., Okazaki S. et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210(2):497-502.
15. Rodés-Cabau J., Tardif J.C., Cossette M. et al. Acute effects of statin therapy on coronary atherosclerosis following an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104(6):750-7.
16. La Rosa J., Grundy S.M., Waters D.D. et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-34.
17. Shah S.J., Waters D.D., Barter P. et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(20):1938-43.
18. Johnson C., Waters D.D., DeMicco D.A. et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008;102(10):1312-7.
19. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294 (19): 2437-45.
20. Tikkanen M.J., Szarek M., Fayyad R. et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2353-7.
21. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(6):558-65.
22. Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2157-63.
23. Kim J.S., Kim J., Choi D. et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(3):332-9.
24. Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P. et al.; TIMI Study Group. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2290-5.
25. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Аторвастатин в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и дислипидемии высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008; 11: 4-13.
26. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Быльева А.А., Задионченко В.С. Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(7):64-72.

Поступила 12.08.2010  
Принята в печать 27.08.2010

## 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. Vax (Нидерланды); Eric Boersma (Нидерланды); Stefan De Hert (Нидерланды); Erik Eeckhout (Швейцария); Gerry Fowkes (Великобритания); Bulent Gorenek (Турция); Michael G. Hennerici (Германия); Bernard Jung (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. Vax (Нидерланды); Claudio Cecconi (Италия); Veronica Dean (Франция); Gerasimos Filippatos (Греция); Christian Funck-Brentano (Франция); Richard Hobbs (Великобритания); Peter Kearney (Ирландия); Theresa McDonagh (Великобритания); Keith McGregor (Франция); Bogdan A. Popescu (Румыния); Zeljko Reiner (Хорватия); Udo Sechtem (Германия); Per Anton Sirnes (Норвегия); Michal Tendera (Польша); Panos Vardas (Греция); Petr Widimsky (Чехия)

Рецензенты: 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 Charoutot (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 Eizagaachevarria (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 ими 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.

(Окончание. Начало в предыдущем номере)

### Реваскуляризация

Основная цель профилактической реваскуляризации миокарда — профилактика после операции инфаркта миокарда (ИМ), который может привести к смерти. Хотя реваскуляризация может быть особенно эффективной при выраженном стенозе, она не позволяет избежать разрыва уязвимой бляшки во время операции. Последний механизм считают причиной, по меньшей мере, половины случаев ИМ в послеоперационном периоде, что позволяет объяснить низкую специфичность стресс-тестов в оценке инфаркт-связанных поражений коронарных артерий [37, 127].

Если после коронарного шунтирования (КШ) состояние пациентов остается стабильным, то риск осложнений со стороны сердца после следующих общехирургических вмешательств невысок. Результаты регистра CASS свидетельствуют о том, что это касается пациентов с поражением трех коронарных артерий и/или сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ), а также больных, которым проводятся операции, ассоциирующиеся с высоким риском [128]. Соответственно, если в течение 5 лет после КШ состояние пациентов не меняется, возможно оперативное вмешательство.

После чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) риск осложнений со стороны сердца во время и после оперативных вмешательств может быть выше, особенно при внеплановых или неотложных операциях после коронарного стентирования. Создается впечатление, что после ангиопластики общехирургические вмешательства не сопровождаются ухудшением прогноза, даже

если операция проводится всего через 11 дней после ЧКВ [129]. Внедрение стентирования коронарных артерий в середине 90-х годов изменило этот сценарий. В частности, отмечена очень высокая смертность (до 20%), связанная с острым тромбозом стента во время операции, которую проводили в течение нескольких недель после стентирования на фоне отмены антитромбоцитарных препаратов [130, 131]. В связи с этим плановую операцию желательно отложить минимум на 6 недель, а в идеале на 3 месяца после имплантации метаболического стента. При этом следует продолжать двойную антитромбоцитарную терапию. При проведении операции в течение указанного периода прекращение последней ассоциировалось с увеличением частоты тромбоза стента [130, 131]. Через 3 месяца больных можно оперировать на фоне терапии антитромбоцитарными средствами (по меньшей мере аспирином) [132] (рис. 3).

С 2002 года в Европе применяются стенты с лекарственным покрытием, что снижает риск рестеноза стента. Их основным недостатком является необходимость длительной двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом, которую продолжают в течение, по меньшей мере, 12 месяцев. При проведении оперативных вмешательств в этот период прекращение двойной терапии ассоциировалось с увеличением частоты тромбоза стента. В настоящее время установлено, что после имплантации стента с лекарственным покрытием плановые операции можно проводить не ранее чем через 12 месяцев после начала двойной антитромбоцитарной терапии [133] (см рис. 3). Через 12 месяцев больных можно оперировать на фоне приема одного аспирина. При выборе

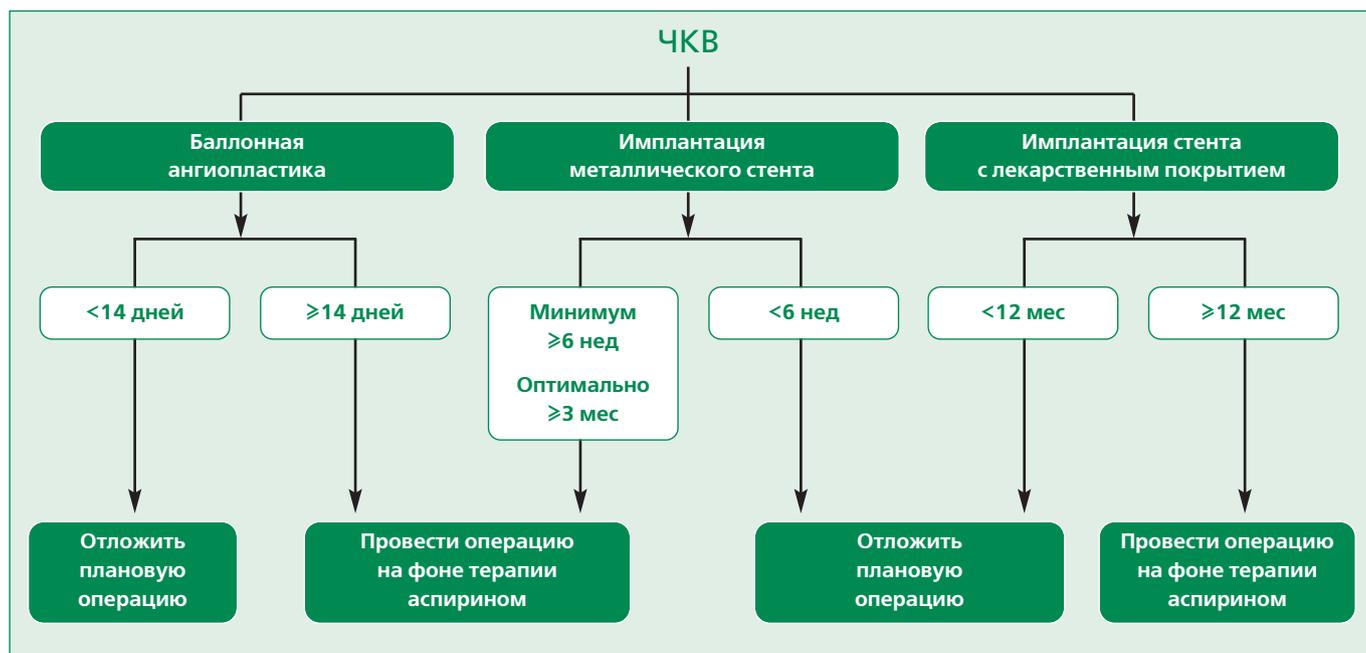


Рисунок 3. Рекомендации по выбору срока некардиальной операции после ЧКВ [133]

срока операции необходимо взвешивать ее тип (например, операции по поводу злокачественных опухолей, реконструктивные операции при аневризме сосудов) и повышенный риск тромбоза стента в течение первого года после имплантации стента с лекарственным покрытием. Решать вопрос о лечении следует индивидуально с учетом мнения хирурга, анестезиолога и кардиолога.

Если больной нуждается во временном прекращении приема аспирина или клопидогрела перед вмешательством, то лечение целесообразно прекратить, по меньшей мере, за 5 дней (предпочтительно за 10 дней). Терапия может быть возобновлена через 24 ч (или на следующее утро) после операции при условии адекватного гемостаза. У больных, нуждающихся в неотложных хирургических или других инвазивных вмешательствах, которые могут осложниться выраженными или угрожающими жизни кровотечениями, рекомендуется трансфузия тромбоцитарной массы или введение других средств, усиливающих гемостаз [134].

Рекомендации по выбору сроков общехирургических вмешательств у стабильных или бессимптомных пациентов, перенесших реваскуляризацию	Класс	Уровень
Пациенты, перенесшие КШ в течение 5 лет назад, могут быть направлены на операцию без задержки	I	C
После имплантации металлического стента операцию следует проводить минимум через 6 нед, а в идеале – через 3 мес	I	B
После имплантации стента с лекарственным покрытием оперативное вмешательство рекомендуется проводить не ранее чем через 12 мес	I	B
После баллонной ангиопластики операцию желательно отложить, по меньшей мере, на 2 нед	IIa	B

### Профилактическая реваскуляризация у больных стабильной ИБС

Роль профилактической реваскуляризации перед сосудистыми операциями у стабильных пациентов изучалась только в двух рандомизированных исследованиях. В исследовании CARP были сопоставлены результаты оптимальной консервативной терапии и реваскуляризации (КШ или ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС, которым планировались операции на крупных сосудах [135]. Среди 5 859 пациентов, наблюдавшихся в 18 американских больницах, были отобраны и рандомизированы 510 больных. Больных включали в исследование на основании наличия сердечно-сосудистых факторов риска и ишемии миокарда, обнаруженной при неинвазивном обследова-

нии. Смертность через 2,7 года после рандомизации в обеих группах была одинакова: 22% (реваскуляризация) и 23% (консервативное ведение) ( $p=0,92$ ). Разницы в частоте ИМ также не выявили: 12% vs. 14%, соответственно ( $p=0,37$ ). Во втором исследовании (DECREASE-V), которое было пилотным, использовали более точные методы скрининга и более современную тактику периоперационного введения [136]. У 1 880 пациентов, которым планировалось хирургическое лечение, оценивали следующие факторы риска: возраст старше 70 лет, стенокардию, ИМ в анамнезе, компенсированную сердечную недостаточность, лечение по поводу сахарного диабета, почечную дисфункцию и инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе. При наличии не менее 3 факторов риска проводили стресс-эхокардиографию или сцинтиграфию миокарда. При наличии выраженной ишемии (более 5 из 16 сегментов или более 3 из 6 стенок) пациентов рандомизировали на две группы (реваскуляризация и консервативное ведение). Всем пациентам назначали бета-блокаторы и продолжали лечение аспирином. Поражение трех коронарных артерий или главного ствола левой коронарной артерии выявили в 75% случаев. У 43% пациентов наблюдалось снижение фракции выброса ЛЖ до менее 35%. ЧКВ было проведено у 65% пациентов ( $n = 32$ , в 30 случаях был имплантирован стент с лекарственным покрытием). Частота комбинированной первичной конечной точки (смерть от любых причин и нефатальный ИМ в течение 30 дней) в обеих группах не различалась (43% после реваскуляризации и 33% без реваскуляризации;  $p=0,30$ ).

CARP стало первым исследованием, которое показало, что профилактическая реваскуляризация перед операциями на сосудах не улучшает клинические исходы у стабильных больных. Однако отбор пациентов проводился на основании субъективных критериев, а риск в исследованной выборке был относительно низким. В исследовании DECREASE-V включали пациентов высокого риска с распространенной ишемией, подтвержденной неинвазивными тестами. Хотя исследование было относительно небольшим, оно позволяет распространить вывод CARP на пациентов более высокого риска (у большинства больных наблюдалось поражение трех сосудов, а у значительного числа – бессимптомная дисфункция ЛЖ).

Успешная операция на сосудах без профилактической реваскуляризации у стабильных больных не означает, что им не потребуется реваскуляризация в будущем. Несмотря на отсутствие необходимых данных, реваскуляризацию миокарда можно рекомендовать пациентам после некардиальных операций при наличии персистирующих признаков распространенной ишемии в соответствии с рекомендациями ESC для нехирургических пациентов. В исследованиях CARP и DECREASE-

У включали пациентов, которым проводились сосудистые операции, ассоциирующиеся с самым высоким риском для пациентов с ИБС. Несмотря на это ограничение, полученные данные, вероятно, можно экстраполировать на другие типы операций.

Рекомендации по профилактической реваскуляризации у стабильных/бессимптомных пациентов	Класс	Уровень
Поздняя реваскуляризация может быть выполнена после некардиальных операций в соответствии с рекомендациями ESC по лечению стабильной стенокардии	IIa	C
Профилактическая реваскуляризация миокарда перед операцией, ассоциирующейся с высоким риском, возможна у пациентов с доказанной ИБС	IIb	B
Профилактическая реваскуляризация миокарда перед операцией, ассоциирующейся со средним риском, у пациентов с доказанной ИБС не рекомендуется	III	B
Профилактическая реваскуляризация миокарда перед операцией, ассоциирующейся с низким риском, у пациентов с доказанной ИБС не рекомендуется	III	C

#### Тип профилактической реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС

Иногда пациентам со стабильной ИБС требуется плановая операция, которую можно отложить на несколько месяцев или даже на год. Научных данных, позволяющих выбрать стратегию реваскуляризации, в таких случаях нет, поэтому рекомендации могут основываться только на мнении экспертов. Таких пациентов можно в определенной степени сравнить с больными, перенесшими реваскуляризацию. Оценивать риск целесообразно в соответствии с рекомендациями ESC по лечению стабильной стенокардии [47]. КШ показано больным с поражением главного ствола левой коронарной артерии и значительным стенозом трех коронарных артерий, особенно при наличии сниженной функции ЛЖ. ЧКВ может быть проведено для уменьшения симптомов у пациентов со стенозом одной или нескольких артерий, если вмешательство технически возможно, а риск, связанный с процедурой, не перевешивает ее возможную пользу [70].

Выбор между ЧКВ и КШ зависит от нескольких факторов. Недавно были опубликованы результаты исследования SYNTAX (через 1 год), в котором были рандомизированы 1 800 пациентов с поражением трех коронарных артерий или главного ствола левой коронарной артерии. Им проводили КШ или ЧКВ [137]. Полученные данные свидетельствуют о том, что КШ остается методом выбора у таких пациентов, однако ЧКВ может рассматриваться как реальная альтернатива. Как

указано выше, в современных рекомендациях по лечению стабильной стенокардии отмечена роль обоих методов. Если ЧКВ проводится перед некардиальной операцией, то рекомендуется имплантировать металлический стент, чтобы не откладывать оперативное лечение.

Рекомендации по выбору типа профилактической реваскуляризации у стабильных пациентов	Класс	Уровень
Рекомендуется провести ЧКВ или КШ в соответствии с рекомендациями по лечению стабильной стенокардии	I	A

#### Реваскуляризация у больных с нестабильной ИБС

Ни в одном исследовании не изучалась роль профилактической реваскуляризации у пациентов с нестабильной стенокардией, которым необходимо оперативное лечение заболеваний других органов. Нестабильная стенокардия (ОКС без подъема сегмента ST) характеризуется высоким риском, поэтому в таких случаях необходимо быстро установить диагноз, оценить риск и провести реваскуляризацию. Если другое заболевание, являющееся показанием к хирургическому лечению, не угрожает жизни, то приоритет следует отдавать адекватному лечению нестабильной стенокардии в соответствии с рекомендациями ESC [69]. Основа лечения – антитромбоцитарные средства и антикоагулянты, бета-блокаторы и неотложная реваскуляризация. Необходимо избегать чрезмерной антикоагуляции и/или подавления агрегации тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией и сопутствующими хирургическими заболеваниями, учитывая повышенный риск кровотечений (например, опухоли и т.д.). Большинству пациентов проводят ЧКВ (исключая указанные выше показания к неотложному КШ). При наличии показаний к последующему оперативному

Рекомендации по реваскуляризации миокарда у больных с нестабильной ИБС	Класс	Уровень
Если оперативное лечение заболевания другого органа может быть отложено, то рекомендуется вести пациента в соответствии с рекомендациями по лечению нестабильной стенокардии	I	A
При сочетании угрожающего жизни заболевания, требующего хирургического вмешательства, и ОКС рекомендуется отдавать приоритет операции	I	C
После операции показаны агрессивная медикаментозная терапия и реваскуляризация миокарда в соответствии с рекомендациями по лечению нестабильной стенокардии	I	B
Если показано ЧКВ, то рекомендуется имплантация металлического стента или даже выполнение только баллонной ангиопластики	I	C

лечению заболеваний других органов предпочтительна имплантация метаболического стента, чтобы не откладывать операцию более чем на 3 месяца.

### Отдельные заболевания

Выше обсуждались маркеры сердечного риска и стратегии его снижения. Однако пациенты с определенными заболеваниями нуждаются в специфической тактике ведения в периоперационном периоде. Ниже рассматриваются некоторые наиболее распространенные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

### Хроническая сердечная недостаточность

В Великобритании распространенность хронической сердечной недостаточности среди взрослых лиц составляет 1,8%. В возрасте старше 75 лет она достигает 8,0%. Сердечная недостаточность увеличивает риск развития осложнений со стороны сердца после операции и учитывается при расчете некоторых индексов, таких как индексы Goldman или Detsky [31,32].

При изучении функции ЛЖ перед сосудистыми операциями в 1988 г. было установлено, что фракция выброса  $\leq 35\%$  является оптимальным предиктором послеоперационных осложнений со стороны сердца [138]. В 2008 г. эти данные были подтверждены в другом исследовании. У пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью риск операционной летальности и повторной госпитализации после сосудистых операций был выше, чем у других пациентов (в том числе с ИБС), которым проводилось то же вмешательство [139]. Прогностическое значение сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ четко не определено. Поздние исходы сходны с таковыми у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ [140]. У таких пациентов может быть повышен риск сердечно-сосудистых осложнений при оперативном лечении. Учитывая отсутствие специальных исследований, эксперты рекомендуют сходную тактику периоперационного введения пациентов с сохранной и сниженной фракцией выброса ЛЖ.

Возможность анализа жизнеспособного миокарда при стресс-тестах позволяет провести дополнительную стратификацию риска при дисфункции ЛЖ. У 295 пациентов с фракцией выброса менее 35%, которым планировались сосудистые операции, частота послеоперационных осложнений со стороны сердца зависела от наличия стресс-индуцированной ишемии и рубцовой ткани [141]. Однако выявлена обратная корреляция с наличием и распространенностью измененных, но жизнеспособных сегментов, функция которых улучшалась во время инотропной стимуляции. По данным многофакторного анализа, число ишемических сегментов ассоциировалось с риском послеоперационных осложнений (ОР на сегмент 1,6, 95% ДИ 1,05–1,8);

число сегментов, функция которых улучшалась, ассоциировалось с улучшением исходов (ОР на сегмент 0,2, 95% ДИ 0,04–0,7). Стратификация риска с помощью стресс-тестов позволяет выделить подгруппу пациентов, у которых послеоперационный период протекает относительно благоприятно.

В современном руководстве ESC основой лечения больных хронической сердечной недостаточностью считается применение ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) при плохой переносимости последних) и бета-блокаторов, которые снижают заболеваемость и смертность [91]. При отсутствии противопоказаний эти препараты в оптимальных дозах следует назначать всем пациентам с сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 40%. В последующем могут быть добавлены БРА или антагонист альдостерона в зависимости от состояния пациента. Применение антагониста альдостерона в низкой дозе (при отсутствии гиперкалиемии и выраженной почечной дисфункции) необходимо обсуждать у всех пациентов с фракцией выброса менее 35%, у которых сохраняются выраженные симптомы (функциональные классы III или IV по классификации NYHA). Присоединение БРА рекомендуется больным сердечной недостаточностью с фракцией выброса менее 40%, у которых симптомы сохраняются, несмотря на оптимальную терапию ингибитором АПФ и бета-блокатором (если не проводится одновременное лечение антагонистом альдостерона). Диуретики рекомендуются пациентам с сердечной недостаточностью, у которых имеются признаки застоя крови.

Установлено, что периоперационное применение ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, статинов и аспирина ассоциируется со снижением госпитальной летальности у больных с дисфункцией ЛЖ, которым проводятся операции на крупных сосудах [142]. Соответственно, применение средств, улучшающих прогноз, у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью необходимо продолжать до операции. В послеоперационном периоде лечение может быть возобновлено, когда это позволит состояние пациента.

Диагностировать послеоперационную сердечную недостаточность часто бывает трудно, учитывая ее атипичное течение и особенности этиологии. Необходимо проводить физическое исследование, ЭКГ, определение уровней биомаркеров в динамике, рентгенографию и эхокардиографию. Особое внимание следует уделять объему циркулирующей крови, так как во время и после операции часто приходится проводить инфузионную терапию. Введение жидкости во время операции может приводить к развитию гипervолемии и даже сердечной недостаточности в послеоперационном периоде. Перегрузка жидкостью может провоцировать декомпенсацию хронической сердечной не-

достаточности или развитие острой сердечной недостаточности de novo. Сердечная недостаточность может развиться сразу после операции (в результате длительного вмешательства, ишемии миокарда, быстрых изменений объема циркулирующей жидкости) или через несколько дней (за счет реабсорбции жидкости). В соответствии с рекомендациями ESC перед операцией необходимо попытаться оптимизировать фармакотерапию сердечной недостаточности. Важное значение имеет применение бета-блокаторов, которые рекомендуют назначать в периоперационном периоде всем пациентам высокого риска. Чтобы избежать неконтролируемой гипотонии, рутинное внутривенное введение бета-блокаторов не рекомендуется. Если пациент с сердечной недостаточностью не получает бета-блокатор, то соответствующее лечение следует назначать за достаточный срок перед плановой операцией, чтобы обеспечить возможность адекватного титрования дозы.

Лечение сердечной недостаточности в послеоперационном периоде соответствует таковому в других ситуациях. У больных сердечной недостаточностью выше риск повторных госпитализаций после хирургических вмешательств. Это подтверждает необходимость тщательного наблюдения пациента и мультидисциплинарного подхода к их ведению.

### Артериальная гипертония

Артериальную гипертонию не считают независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений после некардиальных операций. Обследование перед операцией позволяет выделить пациентов с артериальной гипертонией, оценить поражение органов-мишеней и наличие сопутствующих ССЗ и начать адекватную терапию. Она имеет особое значение для пациентов с сопутствующими факторами риска. Данные, подтверждающих более высокую эффективность определенных антигипертензивных средств по сравнению с другими при хирургических вмешательствах, нет. Лечение больных артериальной гипертонией следует проводить в соответствии с рекомендациями ESC [143]. Однако у больных артериальной гипертонией и сопутствующей ИБС, у которых имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, рекомендуется применение бета-блокаторов. Пациент должен принять антигипертензивные средства утром перед операцией и быстро возобновить лечение в послеоперационном периоде [144].

У пациентов с артериальной гипертонией 1 или 2 степени польза откладывания операции, чтобы оптимизировать антигипертензивную терапию, не установлена [143]. В таких случаях прием антигипертензивных препаратов следует продолжать в периоперационном периоде. У больных артериальной гипертонией 3

степени (систолическое АД более 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД более 110 мм рт.ст.) необходимо взвесить пользу оптимизации фармакотерапии и риск, связанный с отложенным оперативным вмешательством [20, 144].

### Пороки клапанов сердца

У пациентов с пороками сердца выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений после оперативных вмешательств [124]. Таким пациентам следует проводить эхокардиографию для оценки тяжести порока и его последствий. Ниже приведены рекомендации по ведению больных с пороками [20, 124].

Рекомендации по ведению больных с пороками клапанов сердца	Класс	Уровень
При наличии тяжелого порока клапанов сердца перед операцией следует провести клиническое обследование и эхокардиографию и, при необходимости, назначить лечение	I	C

### Аортальный стеноз

Аортальный стеноз (АС) — самый распространенный в Европе порок клапанов сердца, особенно у пожилых людей [145]. Тяжелый АС (площадь аортального отверстия менее 1 см<sup>2</sup> или 0,6 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> площади тела) повышает риск смерти и ИМ в периоперационном периоде [146]. Неотложные операции у больных с тяжелым АС следует проводить под контролем состояния гемодинамики [124]. При решении вопроса о плановом оперативном вмешательстве ключевое значение имеет наличие симптомов. У больных с декомпенсированным АС перед плановой операцией следует обсудить возможность протезирования аортального клапана. Если протезирование невозможно (высокий риск, связанный с сопутствующими заболеваниями, или отказ пациента), то некардиальные операции проводят только при явной необходимости. Перед операцией могут быть выполнены баллонная аортальная вальвулопластика или катетерная имплантация клапана [124, 147]. При компенсированном АС могут быть выполнены операции, ассоциирующиеся с низким или средним риском. Если планируется операция высокого риска, необходимо оценить целесообразность протезирования аортального клапана. Если оно сопряжено с высоким риском, то плановые операции под контролем состояния гемодинамики следует проводить только по строгим показаниям. В остальных случаях начинать следует с протезирования аортального клапана [124].

### Митральный стеноз

Некардиальные операции могут быть безопасно выполнены больным с нетяжелым митральным стенозом (МС; площадь митрального отверстия ≥ 1,5 см<sup>2</sup>) и па-

циентам с компенсированным выраженным МС (площадь отверстия  $< 1,5 \text{ см}^2$ ) и систолическим давлением в легочной артерии  $< 50 \text{ мм рт.ст.}$  Хирургическая коррекция МС перед операцией в таких случаях не показана. Необходимо контролировать частоту сердечных сокращений, так как тахикардия может вызвать отек легких. Большое значение имеет также контроль водно-солевого баланса. Развитие ФП может привести к значительному ухудшению состояния пациента [20, 124]. При высоком риске эмболий показана антикоагуляция. У пациентов с компенсированным выраженным МС и систолическим давлением в легочной артерии  $< 50 \text{ мм рт.ст.}$ , а также у больных с декомпенсированным пороком риск, связанный с оперативным вмешательством, значительно увеличивается. В таких случаях обоснована чрескожная митральная комиссуротомия (или открытая реконструктивная операция), особенно перед операцией высокого риска [20, 124].

#### Аортальная и митральная регургитация

Небольшая аортальная (АР) и митральная регургитация (МР) не сопровождаются увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных операциях. У пациентов с компенсированной тяжелой АР или МР (классификацию см. в рекомендациях ESC) [124] и нормальной функцией ЛЖ оперативное вмешательство не ассоциируется с дополнительным риском. У пациентов с декомпенсированным пороком и компенсированной недостаточностью клапанов и выраженным снижением фракции выброса ЛЖ ( $< 30\%$ ) риск сердечно-сосудистых осложнений высокий, поэтому оперативные вмешательства проводят только по строгим показаниям [124]. У больных тяжелой МР и АР необходимо оптимизировать фармакотерапию перед операцией, чтобы обеспечить стабилизацию гемодинамики перед операциями высокого риска.

#### Пациенты с протезами клапанов сердца

Пациентам с протезами клапанов сердца оперативное вмешательство может быть выполнено без дополнительного риска, если отсутствуют признаки дисфункции клапана или желудочка. Таким больным рекомендуется профилактика эндокардита. Необходимо также модифицировать антикоагулянтную терапию в периоперационном периоде (заменить пероральный антикоагулянт на нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенно или подкожно или низкомолекулярный гепарин (НМГ) подкожно в терапевтических дозах).

#### Профилактика инфекционного эндокардита

Если больному с пороком клапана сердца или протезом клапана проводится операция, сопровождающаяся риском бактериемии, необходимо начать антибиотикопрофилактику инфекционного эндокарди-

та. Этот вопрос обсуждается в рекомендациях ESC и АНА [148, 149].

#### Аритмии

Частота периоперационных аритмий при проведении различных операций под общей анестезией достигает 70% [150, 151]. Она составляет 16–62% при периодическом мониторинге ЭКГ [152] и 89% при непрерывном мониторинге ЭКГ [153].

#### Желудочковые аритмии

Почти у половины пациентов высокого риска, которым проводятся некардиальные операции, наблюдаются частые желудочковые экстрасистолы или нестойкая желудочковая тахикардия (ЖТ). Неблагоприятное прогностическое значение этих аритмий не подтверждено. Рекомендации ACC/AHA/ESC по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти основываются на результатах крупных клинических исследований [154]. Независимо от причины при развитии стойкой мономорфной ЖТ с выраженными нарушениями гемодинамики показана электрическая кардиоверсия [154]. Лечение стабильных пациентов со стойкой ЖТ можно начать с внутривенного введения амиодарона [154]. Его можно также применять при наличии гемодинамических нарушений и неэффективности электрической кардиоверсии или других средств. При стойкой полиморфной ЖТ с нарушениями гемодинамики следует немедленно провести электрическую кардиоверсию. Бета-блокаторы применяют при рецидивирующей стойкой полиморфной ЖТ, особенно если нельзя исключить наличие ишемии миокарда. Амиодарон можно назначать больным с рецидивирующей стойкой полиморфной ЖТ удлинения интервала QT [154]. ЖТ по типу пируэт развивается редко; в таких случаях необходимо отменить препараты, которые могут вызывать эту аритмию, и скорректировать электролитные нарушения. Если желудочковая тахикардия по типу пируэт сочетается с синдромом удлиненного QT, показано введение магния сульфата. Пациентам с ЖТ по типу пируэт и синусовой брадикардией назначают бета-блокаторы в сочетании с кардиостимуляцией. Если после операции развивается ЖТ с исчезновением пульса или фибрилляция желудочков, следует немедленно провести дефибрилляцию.

#### Наджелудочковые аритмии

Наджелудочковая тахикардия (НЖТ) и фибрилляция предсердий (ФП) при оперативных вмешательствах развиваются чаще, чем желудочковые аритмии [153–158]. Первичным триггером ФП является повышенная активность симпатической системы [159]. Приступы НЖТ в некоторых случаях можно купировать с помощью мер,

повышающих активность блуждающего нерва. Кроме того, эти аритмии хорошо отвечают на введение аденозина. Если НЖТ не отвечает на введение аденозина, можно применять коротко действующий бета-блокатор, недигидропиридиновый антагонист кальция (дилтиазем и верапамил) или амиодарон внутривенно [160–162]. Верапамил следует применять осторожно, учитывая его отрицательное инотропное действие. Применение антагонистов кальция не рекомендуется при НЖТ или ФП на фоне синдрома преждевременного возбуждения. При ФП, развившейся после операции, цель лечения — контроль частоты желудочкового ритма [163]. Препаратами выбора считают бета-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем и верапамил).

Лечение начинают с дигоксина только у больных с хронической сердечной недостаточностью, так как он неэффективен при повышении активности адренергической системы, например после операции. Бета-блокаторы ускоряли восстановление синусового ритма у больных с ФП, развившейся после некардиальных операций [164]. В нескольких исследованиях применение бета-блокаторов перед операцией улучшало контроль аритмий [165, 166].

### Брадиаритмии

Частота тяжелых периоперационных брадиаритмий, потребовавших лечения, составила 0,4% у 17 021 пациента; у 6,4% из них физическое состояние соответствовало 3 или 4 по классификации Американской ассоциации анестезиологов [151]. Этим пациентам проводили мониторинг ЭКГ во время и после операции. В целом брадиаритмии хорошо отвечали на фармакотерапию, неинвазивную чреспищеводную стимуляцию предсердий у анестезированных больных или неинвазивную чрескожную стимуляцию у всех пациентов [160]. Временная кардиостимуляция требуется редко, даже при наличии перед операцией бессимптомной блокады левой или обеих ножек пучка Гиса [167]. Показания к кардиостимуляции в периоперационном периоде соответствуют таковым к имплантации постоянного водителя ритма [168]. Бессимптомная блокада обеих ножек пучка Гиса, сочетающаяся или не сочетающаяся с атриовентрикулярной блокадой I степени, не является показанием к временной эндокардиальной стимуляции [169, 170].

### Водитель ритма/имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Применение однополюсного кардиовертера сопряжено со значительным риском для пациентов с водителем ритма. Электрический шок может подавлять функцию водителей ритма on demand и вызывать перепрограммирование водителя ритма. Однако этого

можно избежать, используя электрод, обеспечивающий движение электрического тока от генератора. Использование коротких разрядов низкой амплитуды может привести к уменьшению интерференции. Во многих исследованиях авторы рекомендовали асинхронный режим работы водителя ритма, если пациент зависит от работы устройства, а ритм ненадежный. После хирургического вмешательства необходимо проверять работу водителя ритма [171–174].

Рекомендации по лечению желудочковых аритмий	Класс	Уровень
Пациентам с рецидивирующей стойкой ЖТ рекомендуется антиаритмическая терапия	I	B
Рекомендуется продолжать лечение амиодароном и бета-блокаторами перед операцией	I	C
Тахикардию с широким комплексом QRS следует считать ЖТ, если диагноз неясен	I	C
При стойкой ЖТ с гемодинамическими нарушениями рекомендуется неотложная электрическая кардиоверсия	I	C
У больных со стойкой мономорфной ЖТ без нарушений гемодинамики рекомендуется обсудить возможность антиаритмической терапии	IIa	B
Пациентам с нестойкой ЖТ антиаритмическая терапия не рекомендуется	III	B
Пациентам с желудочковой экстрасистолией антиаритмическая терапия не рекомендуется	III	A

Интерференция с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором может также наблюдаться после операции в результате генерации электрического тока дефибриллятором [175, 176]. Имплантируемый

Рекомендации по лечению наджелудочковых аритмий	Класс	Уровень
Больным с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма	I	A
Перед операцией рекомендуется продолжить пероральный прием антиаритмических препаратов	I	C
При нарушении гемодинамики рекомендуется электрическая кардиоверсия	I	C
Для купирования НЖТ без нарушений гемодинамики рекомендуются меры, усиливающие активность блуждающего нерва, и антиаритмические средства	I	C

Рекомендации для пациентов с имплантированными устройствами	Класс	Уровень
До и после операции необходимо проверить работу имплантированного устройства	I	C
Необходимо иметь сотрудника, ответственного за программирование устройств до и после операции	I	C

дефибриллятор следует выключить во время операции и включить в послеоперационном периоде после перевода в отделение. Кроме того, рекомендуется иметь письменные инструкции по работе с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором.

### Заболевание почек

Снижение функции почек – независимый фактор риска послеоперационных осложнений, включая ИМ, инсульт и прогрессирование сердечной недостаточности. При расчете большинства индексов учитывается функция почек. Традиционно ее оценивают на основании концентрации креатинина в сыворотке. При расчете индекса Lee граничное значение уровня креатинина составляет 2,0 мг% (177 ммоль/л) [5]. Однако клиренс креатинина (мл/мин), который рассчитывают на основании уровня креатинина в сыворотке, возраста и массы тела, позволяет оценить функцию почек точнее, чем только уровень креатинина. Чаще всего применяют формулу Кокрофта-Голта  $\{[(140 - \text{возраст в годах}) (\text{масса тела в кг})] / [72 \times \text{креатинин сыворотки в мг\%}] \times (0,85 \text{ у женщин})\}$  [177]. При обследовании 852 пациентов, которым проводились операции на крупных сосудах, было выявлено увеличение смертности, если уровень креатинина в сыворотке превышал 2,0 мг% (ОР 5,2, 95% ДИ 2,9–10,8) [178]. Однако можно предположить, что даже при менее выраженном нарушении функции почек прогноз также хуже, чем при нормальном уровне креатинина. Снижение клиренса креатинина на 10 мл/мин ассоциировалось с увеличением послеоперационной смертности на 40% (ОР 1,4, 95% ДИ 1,2–1,5; ROC: 0,70, 95% ДИ 0,63–0,76). Анализ кривых ROC показал, что пороговый клиренс креатинина 64 мл/мин характеризуется самой высокой чувствительностью/специфичностью при оценке риска послеоперационной смерти [178].

Ухудшение функции почек после операции также является неблагоприятным прогностическим фактором. У 1 324 пациентов, которым проводились операции по поводу аневризмы брюшной аорты, клиренс креатинина измеряли перед операцией и через 1, 2 и 3 дня после вмешательства [179]. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от изменения функции почек по сравнению с исходным показателем. У пациентов 1-й группы функция почек улучшилась или не изменилась (изменение клиренса креатинина  $\pm 10\%$  по сравнению с исходным), у пациентов 2-й группы она временно ухудшилась (снижение более чем на 10% через 1 или 2 дня, затем полное восстановление в пределах  $\pm 10\%$  от исходной на 3-й день), а у больных 3-й группы наблюдалось стойкое ухудшение (более чем на 10% по сравнению с исходной). Смертность в течение 30 дней после операции составила 1,3; 5,0 и 12,6% в трех группах, соответственно. 30-дневная смертность

с поправкой на исходные показатели и послеоперационные осложнения была самой высокой у пациентов со стойким ухудшением функции почек (ОР 7,3, 95% ДИ 2,7–19,8) и ниже у пациентов с преходящим ухудшением клиренса креатинина (ОР 3,7, 95% ДИ 1,4–9,9). В течение  $6,0 \pm 3,4$  лет умерли 348 пациентов (36,5%). Риск поздней смертности составил 1,7 (95% ДИ 1,3–2,3) у пациентов со стойким ухудшением функции почек и 1,5 у пациентов с преходящим нарушением клиренса креатинина (95% ДИ 1,2–1,4). Исследование показало, что, хотя функция почек может полностью восстановиться после операции на аорте, временное ее ухудшение ассоциировалось с увеличением поздней смертности [179].

Выделение пациентов, у которых возможно ухудшение функции почек после операции, имеет большое значение для назначения профилактических мер, таких как поддержание адекватного объема внутрисосудистой жидкости и применение вазопрессорных средств. В крупном ретроспективном исследовании изучали факторы риска послеоперационной острой почечной недостаточности в течение 7 дней после некардиальных операций у пациентов с нормальной функцией почек [180]. Определяли также смертность через 30, 60 дней и 1 год. С 2003 по 2006 гг. проанализированы 65 043 случая. Среди 15 102 пациентов, соответствовавших критериям включения, у 121 развилась острая почечная недостаточность (0,8%), а 14 потребовалась почечная заместительная терапия (0,1%). Были выделены 7 независимых факторов риска ( $p < 0,05$ ): возраст, неотложная операция, заболевание печени, высокий индекс массы тела, оперативное вмешательство высокого риска, окклюзия периферических артерий и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), требовавшая постоянного приема бронходилататоров.

Нефропатия, вызванная контрастными средствами и связанная с гипоперфузией почек и прямой канальцевой токсичностью, развивается у 15% больных с хронической почечной недостаточностью, которым проводятся рентгенологические исследования [181]. Гемодиализ и длительная госпитализация необходимы 0,5-12% таких больных. У значительного числа пациентов отмечается ухудшение функции почек, которое может привести к развитию терминальной почечной недостаточности. Основа профилактики – адекватная гидратация и применение антиоксидантов. Недавно в трех рандомизированных исследованиях были сопоставлены эффекты натрия бикарбоната и изотонического физиологического раствора. Применение первого привело к значительному снижению частоты нефропатии, вызванной контрастными агентами (частота ее составила менее 2%) [182]. В хорошо спланированном рандомизированном исследовании была сопоставлена эф-

фективность гидратации натрия бикарбонатом или изотоническим физиологическим раствором в сочетании с пероральным приемом N-ацетилцистеина в профилактике нефропатии, вызванной контрастными агентами, у пациентов с хронической болезнью почек, которым проводили коронарную ангиографию или вмешательство на коронарных сосудах. Были рандомизированы 502 пациента с расчетным клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, которым проводили инфузию физиологического раствора (0,9% NaCl) или натрия бикарбоната до и после введения контрастного вещества на фоне приема N-ацетилцистеина внутрь (600 мг два раза в день) [183]. Изотонический физиологический раствор вводили со скоростью 1 мл/кг/ч в течение 12 ч до и после исследования, а натрия бикарбонат (154 экв/л в растворе декстрозы и воды) – со скоростью 3 мл/кг в течение 1 ч перед исследованием, а затем 1 мл/кг/ч в течение 6 ч после процедуры. Критерием нефропатии, вызванной контрастными веществами, было увеличение уровня креатинина в сыворотке на более чем на 0,5 мг% в течение 5 дней после введения контраста. Значимой разницы в частоте нефропатии между группами не выявили. Ее развитие наблюдали у 54(10,8%) пациентов, в том числе у 25(10%) больных, получавших натрия бикарбонат, и 29(11,5%) – физиологический раствор (p=0,60). Таким образом, гидратация натрия бикарбонатом в сочетании с N-ацетилцистеином перед введением контрастного вещества не имела преимуществ перед гидратацией изотоническим раствором натрия хлорида в сочетании с N-ацетилцистеином в профилактике нефропатии у пациентов с умеренным нарушением функции почек. Несоответствие результатов рандомизированных исследований может отражать сопутствующую терапию N-ацетилцистеином, различия типа контрастного вещества или исходной функции почек. Натрия бикарбонат перед процедурой вводят в течение всего 1 ч, поэтому его применение предпочтительно, если проводится неотложное или амбулаторное исследование.

**Рекомендации по ведению пациентов с дисфункцией почек**

	Класс	Уровень
Дисфункция почек перед операцией является независимым фактором риска ранних и поздних осложнений со стороны сердца после операции	I	B
При угрозе нефропатии, вызванной контрастными веществами, для ее профилактики перед исследованиями, предполагающими введение контрастных средств (например, ангиографии коронарных или периферических сосудов), рекомендуется проводить гидратацию изотоническим раствором натрия хлорида (± N-ацетилцистеин внутрь)	I	B

**Цереброваскулярная болезнь**

Цереброваскулярная болезнь в западных странах за-

нимает третье место среди причин смертности. Ежегодно развиваются 500 случаев ТИА и 2 400 случаев инсульта на 1 млн населения. Треть пациентов с инсультом умирает в течение 1 года, а менее чем у 50% наблюдается полное восстановление нарушенных функций. Пожилым пациентам, в том числе с цереброваскулярной болезнью, все чаще проводят некардиальные операции. Факторами риска периоперационных цереброваскулярных осложнений (ТИА/инсульт) являются эмболии и нарушение гемодинамики в крупных (аорте, сонных, вертебральных и основных внутричерепных артериях) или мелких сосудах (перфорантных и пенетрирующих артериолах и капиллярах). Хотя у больных средне-тяжелым/тяжелым каротидным стенозом, сопровождающимся ипсилатеральными симптомами, можно значительно снизить риск фатального и нефатального инсульта, особенно в случае раннего лечения (2-4 недели, но, по меньшей мере, в течение 3-6 месяцев после появления симптомов), польза вмешательства/операции меньше при бессимптомном течении заболевания. В связи с этим ключевое значение для профилактики инсульта имеют консервативные меры, направленные на контроль артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета и т.д. Эффективность антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов в первичной и вторичной профилактике была установлена в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях; она может быть даже выше у пожилых пациентов, которым проводятся оперативные вмешательства под наркозом [184].

Помимо инсульта и ТИА могут наблюдаться преходящие или постоянные изменения психического состояния, характеризующиеся ухудшением внимания, ориентации, памяти, галлюцинациями, афазией и т.д. (основные критерии диагностики делирия), а также тревога и депрессия, которые часто остаются нераспознанными. Они могут быть следствием медикаментозной терапии, самой операции, гипо- или гипертензии во время операции и церебральных микроэмболий, вызывающих окклюзию мелких сосудов и ишемию (их можно выявить с помощью транскраниальной доплерографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ). При операциях на сердце изменения психики наблюдаются часто и могут ассоциироваться с преходящей и даже постоянной когнитивной дисфункцией (25–30%). Сходные нарушения могут развиваться и у пожилых людей высокого риска, которым проводятся другие операции.

Современные концепции профилактики периоперационного инсульта обсуждаются в трех обзорах [185–187], в которых сравнивается частота развития инсульта при различных хирургических вмешательствах (0,08–0,07% в общей хирургии, 1–5% при операциях

на периферических и сонных артериях и 2–10% при операциях на сердце). В отличие от принятой точки зрения, инсульт в большинстве случаев не связан с гипоперфузией [187]. Более частыми механизмами являются ишемия и эмболия, а не гемодинамические нарушения. Поздний инсульт в основном является следствием кардиогенных эмболий, а также гиперкоагуляции и тромбоза. Во многих случаях инсульт остается недиагностированным в связи с отсутствием выраженных сенсорно-моторных нарушений или наличием только легких нейропсихических расстройств, которые трудно идентифицировать. Выделяют несколько факторов, связанных с особенностями пациента или вмешательства, которые повышают риск развития периоперационного инсульта. Их необходимо исключать, чтобы оценить коэффициент польза/риск и оптимизировать тактику ведения, включая меры, направленные на снижение риска, и выбор срока операции. Недавно перенесенные инсульт или ТИА — это наиболее важные предикторы развития инсульта после операции. Исключать их следует на основании опроса и неврологического обследования пациента. Если диагноз вызывает сомнение, целесообразно провести визуализирующие исследования головного мозга и сосудов.

У пациентов с поражением сонных артерий и сердца смертность от сердечных причин превышает риск инсульта. По данным анализа литературы с 1970 по 2000 гг., у пациентов с выраженным бессимптомным стенозом сонной артерии риск фатальных и нефатальных сердечных исходов (8% в год) выше риска инсульта (1–2% в год) [96]. Лечение каротидного стеноза перед некардиальными операциями не рекомендуется, однако оно необходимо в некоторых случаях перед операциями на сердце.

Отмена варфарина или антитромбоцитарных препаратов перед оперативным вмешательством повышает риск развития инсульта после операции. При анализе исходов оперативного лечения у пациентов, нуждавшихся в приеме варфарина, было показано, что частота тромбоэмболических осложнений составила 0,6% при продолжении терапии и 7,0% у больных, которым варфарин заменяли на внутривенное введение гепарина [188]. Остается неясным, отражает ли это недостаточный контроль коагуляции или неадекватную дозу гепарина. При протезировании коленного или тазобедренного суставов продолжение терапии варфарином в средней дозе в периоперационном периоде было безопасным и эффективным. Сходные результаты были получены при применении антитромбоцитарных препаратов или пероральных антикоагулянтов при стоматологических вмешательствах, экстракции катаракты и диагностической эндоскопии. Более длительные операции ассоциируются с более высоким риском периоперационного инсульта. Важное значение имеют также вы-

бор техники операции, метода анестезии и средств для наркоза. Для профилактики инсульта и смерти рекомендуют контролировать АД, температуру тела и уровень глюкозы крови. Целесообразно применение антитромбоцитарных средств до, во время и после операции. Необходимость применения так называемых нейрорепротективных агентов дискутируется.

Рекомендации по профилактике инсульта/ТИА	Класс	Уровень
Если каротидный стеноз превышает 70%, то рекомендуется терапия антитромбоцитарными средствами и/или операция	I	A
Перед операцией целесообразно проводить скрининг явного и бессимптомного каротидного стеноза	IIb	C

### Заболевание легких

Заболевания легких могут повышать риск осложнений оперативных вмешательств. Такие заболевания включают острые респираторные инфекции, ХОБЛ, бронхиальную астму, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких и другие состояния, сопровождающиеся нарушением функции легких. Заболевания легких повышают риск послеоперационных легочных осложнений, которые в основном являются следствием развития ателектаза во время общей анестезии. Поверхностное дыхание, снижение экскурсии легких и другие факторы усугубляют коллапс легких и способствуют респираторной инфекции. Эти осложнения чаще развиваются после абдоминальных и торакальных операций, а их риск выше у курильщиков. Для снижения риска легочных осложнений показаны специальные профилактические меры. Некоторые заболевания легких ассоциируются с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы, в связи с чем может потребоваться оценка сердечно-сосудистого риска и дополнительные меры профилактики. К таким заболеваниям относятся ХОБЛ и первичная легочная артериальная гипертензия (ПЛАГ).

ХОБЛ, характеризующаяся необратимой обструкцией дыхательных путей, — основная причина заболеваемости и смерти. Распространенность ХОБЛ у взрослых европейцев составляет от 5 до 10%; у мужчин она выше, чем у женщин. Таким образом, каждый десятый хирургический пациент может страдать ХОБЛ. Тяжелая ХОБЛ осложняется легочным сердцем с правожелудочковой недостаточностью. Однако ХОБЛ ассоциируется также с повышенным риском ИБС. По данным мета-анализа 12 популяционных когортных исследований, у пациентов со снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) риск сердечно-сосудистой смерти был на 75% выше, чем у пациентов с нормальным ОФВ<sub>1</sub> [189]. Снижение ОФВ<sub>1</sub> ассоции-

ровалось также с более высокой частотой нефатальной ИБС и инсульта, каротидного стеноза, снижения лодыжечно-плечевого индекса и поражения белого вещества головного мозга. Эти ассоциации отмечались как у мужчин, так и у женщин, несмотря на тесную связь курения с ХОБЛ и ССЗ и независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Снижение ОФВ<sub>1</sub> на 10% сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности на 30% и риска нефатальных коронарных исходов на 20%

У больных, которым проводились реконструктивные операции по поводу аневризмы аорты, результаты анализа ранней смертности (часто связанной с осложнениями со стороны сердца) оказались противоречивыми. Например, ХОБЛ ассоциировалась с операционной, но не с 30-дневной летальностью. При операциях на сосудах в целом ХОБЛ не сопровождалась увеличением 30-дневной летальности. Таким образом, несмотря на ассоциацию с ССЗ, нет убедительных данных, подтверждающих более высокий риск периоперационных осложнений со стороны сердца у больных с ХОБЛ.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) может быть идиопатической, связанной с врожденными пороками сердца, семейной или ассоциированной с определенными заболеваниями, например васкулитом при диффузных заболеваниях соединительной ткани. Ее необходимо дифференцировать от других причин легочной гипертензии, таких как ХОБЛ, тромбоэмболии или врожденные пороки. Критериями диагноза являются среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт.ст. и давление заклинивания легочных капилляров  $\leq 15$  мм рт.ст. В Европе распространенность ЛАГ составляет от 15 до 50 на 1 млн взрослых. В половине случаев наблюдается идиопатическая ЛАГ. Таким образом, заболевание встречается редко и нечасто наблюдается в хирургической практике.

ПЛАГ увеличивает риск послеоперационных осложнений, особенно правожелудочковой недостаточности, ишемии миокарда и гипоксии. У пациентов с ЛАГ (у половины имелась ПЛАГ), которым проводились некардиальные операции, неблагоприятными прогностическими факторами были функциональный класс по NYHA  $\geq$  II, оперативное вмешательство среднего или высокого риска, функция правого желудочка и длительность анестезии [190]. Необходимо дальнейшее изучение неблагоприятных прогностических факторов. Однако упомянутое исследование подтвердило, что риск неблагоприятных исходов был высоким: частота сердечно-легочных послеоперационных осложнений составила 38%, а летальность – 7%.

ХОБЛ обычно учитывается при оценке риска послеоперационных легочных осложнений. Отсутствие убедительных доказательств повышения риска осложнений со стороны сердца может объясняться тем, чем па-

циентам с ХОБЛ обычно проводят дополнительные профилактические меры, которые нивелируют возможную ассоциацию. Тем не менее, ХОБЛ не учитывается при расчете индексов сердечного риска, таких как индексы Goldman, Detsky и Lee. При включении ХОБЛ не было отмечено улучшения прогностического значения индекса Lee у сосудистых пациентов [191]. ПЛАГ встречается настолько редко, что включение ее в интегрированную модель оценки риска нецелесообразно.

Перед операциями у больных с заболеваниями легких необходимо оптимизировать функцию легких и свести к минимуму риск легочных осложнений. При ХОБЛ цели лечения включают в себя терапию активной инфекции антибиотиками, уменьшение бронхоспазма с помощью ингаляционных бронходилататоров или стероидов, уменьшение право- или левожелудочковой недостаточности с помощью диуретиков, адекватную оксигенацию и прекращение курения. Тактика кардиологического ведения у больных с ХОБЛ соответствует таковой у пациентов, не страдающих этим заболеванием, в частности первым не противопоказано применение кардиоселективных бета-блокаторов или статинов [93,192].

ПЛАГ – неизлечимое заболевание, поэтому цели лечения – уменьшение симптомов и улучшение толерантности к физической нагрузке и функции правого желудочка. Анестезия и операция могут осложниться острой правожелудочковой недостаточностью в результате увеличения сопротивления легочных сосудов на фоне нарушения вентиляции легких, наблюдающегося при торакальных и абдоминальных операциях. При ПЛАГ применяют антагонисты кальция (только при положительном результате острой пробы на вазореактивность), протаноиды, антагонисты эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [143,193]. В идеале у пациентов с ПЛАГ перед любым хирургическим вмешательством необходимо оптимизировать лечение. Прием специфических средств, предназначенных для лечения ПЛАГ, не рекомендуется прекращать более чем на 12 ч. В случае прогрессирования правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде рекомендуется оптимизировать дозу диуретиков и при необходимости начать инотропную поддержку добутамином. Роль назначения новых специфических препаратов в периоперационном периоде не установлена. При тяжелой правожелудочковой недостаточности, не отвечающей на стандартную терапию, возможны временные ингаляции оксида азота или внутривенное введение эпопростенола под контролем врача, имеющего опыт лечения ПЛАГ. Отменять эти препараты следует постепенно.

У больных с ХОБЛ и ПЛАГ наблюдается достаточно высокая частота сердечной недостаточности и ИБС. Бо-

лее высокий риск периоперационных осложнений со стороны сердца и смерти у больных с ХОБЛ убедительно не доказан, поэтому тактика их ведения сходна с таковой у пациентов без ХОБЛ. В то же время ПЛАГ увеличивает периоперационный риск, поэтому в тяжелых случаях необходимо соответствующее лечение.

Рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями легких	Класс	Уровень
У пациентов с ПЛАГ перед любым хирургическим вмешательством следует оптимизировать проводимое лечение	I	C
В случае прогрессирования правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде у больных с ПЛАГ рекомендуется оптимизировать дозу диуретиков и при необходимости начать инотропную поддержку добутамином	I	C
В случае тяжелой правожелудочковой недостаточности, не отвечающей на стандартную терапию, возможны временные ингаляции оксида азота или внутривенное введение эпипростенола под контролем врача, имеющего опыт лечения ПЛАГ	IIb	C
Специальная оценка риска осложнений со стороны сердца у больных с ХОБЛ не рекомендуется	III	C

## Мониторирование в периоперационном периоде Электрокардиография

Хотя наличие признаков ишемии даже при однократной ЭКГ сразу после операции позволяет предсказать развитие основных сердечных осложнений в более поздние сроки, мониторирование ЭКГ само по себе является неадекватным методом диагностики ишемии в реальном времени в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и во время операции [194–196]. В частности, визуальное мониторирование ЭКГ на экране не позволяет с достаточной точностью зафиксировать проходящие изменения сегмента ST [196]. Отведение V<sub>5</sub> на протяжении многих лет считали оптимальным для интраоперационной диагностики ишемии [197, 198], однако в одном исследовании было показано, что регистрация ЭКГ в отведении V<sub>4</sub> характеризуется более высокой чувствительностью в диагностике длительной послеоперационной ишемии и инфаркта, чем V<sub>5</sub> [199]. Ишемические изменения являются динамичными и не всегда появляются в одном и том же отведении. Если зарегистрировать ЭКГ в одном отведении, то можно не зафиксировать ишемические осложнения. Применение в нескольких отведениях позволяет с большей точностью выявить ишемию. В одном исследовании наибольшей чувствительностью характеризовалась ЭКГ в отведениях V<sub>5</sub> (75%) и V<sub>4</sub> (61%), однако сочетание двух отведений повысило чувствительность до 90% [198]. В том же исследовании при регистрации ЭКГ в трех от-

ведениях (II, V<sub>4</sub> и V<sub>5</sub>) чувствительность увеличилась до 96% [198]. В другом исследовании при использовании двух или более прекардиальных отведений чувствительности ЭКГ мониторирования в диагностике периоперационной ишемии и инфаркта превышала 95% [199]. Установлено также, что мониторирование ЭКГ в меньшем числе отведений (в 3) характеризуется меньшей чувствительностью, чем ее регистрация в 12 отведениях. Выявлена статистически значимая ассоциация, независимая от уровней тропонинов, между наличием периоперационной ишемии на ЭКГ в 12 отведениях и поздней смертностью [200–202]. В связи с этим мониторирование ЭКГ рекомендуется в 12 отведениях, особенно у пациентов высокого риска.

Мониторирование сегмента ST менее информативно у пациентов с нарушениями внутривенной проводимости (например, блокадой левой ножки пучка Гиса) и водителем ритма [203]. Вторичные изменения ST–T у таких пациентов были связаны с нарушением деполяризации, которое изменяло процесс реполяризации. Изменения сегмента ST снижают чувствительность мониторирования этого сегмента [203]. Поскольку визуальная оценка изменений сегмента ST на ЭКГ характеризуется низкой чувствительностью, современные мониторы предполагают их компьютерный анализ. В большинстве операционных имеются автоматизированные системы мониторирования сегмента ST, которые облегчают диагностику ишемии. Подобные устройства повышают чувствительность ЭКГ [196]. В одном исследовании в качестве стандартного метода диагностики интраоперационной ишемии миокарда применяли холтеровское мониторирование ЭКГ. Чувствительность и специфичность современных мониторов составили 74% и 73%, соответственно. Некоторые состояния отражаются на точности мониторирования сегмента ST [196].

В ряде исследований, проводившихся на протяжении последнего десятилетия, наличие изменений на ЭКГ у пациентов высокого риска ассоциировалось с более высокой частотой периоперационного ИМ и осложнений со стороны сердца. Кроме того, длительность изменений сегмента ST положительно коррелировала с частотой ИМ после операции [204]. Следовательно, при наличии изменений сегмента ST врач должен предполагать наличие ишемии миокарда [205]. Однако остается неясным, позволяет ли мониторирование ЭКГ

Рекомендации по мониторингованию ЭКГ в 12 отведениях	Класс	Уровень
Мониторирование ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется всем больным, которым проводятся хирургические вмешательства	I	C
Целесообразно выбрать комбинацию отведений ЭКГ для улучшения диагностики ишемии в операционной	IIa	B

выделить пациентов низкого риска [206,207]. Кроме того, информативность этого метода в общей популяции ограничена, так как из многих исследований исключали пациентов с изменениями на ЭКГ, которые не позволяли точно оценить наличие ишемии.

### Чреспищеводная эхокардиография

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) часто применяется для мониторинга во время операций на сердце с середины 80-х годов. Однако роль этого метода при операциях на других органах изучена мало. ЧПЭхоКГ имеет ряд преимуществ перед альтернативными методами мониторинга, такими как катетеризация легочной артерии. Метод доступен, относительно неинвазивен и позволяет получить более полную информацию. Хотя ЧПЭхоКГ является безопасной процедурой, иногда могут развиваться серьезные нежелательные явления. Частота осложнений зависит от опыта врача и наличия тяжелых заболеваний пищевода или желудка.

Ишемия миокарда может быть выявлена на основании нарушений движения и утолщения стенки ЛЖ. Соответствие результатов интраоперационной ЧПЭхоКГ и ЭКГ достаточно низкое [208]. Изменения сегмента ST и региональная асинергия стенки могут наблюдаться при отсутствии острой ишемии. Нарушения сократимости стенки бывает трудно интерпретировать на фоне блокады левой ножки пучка Гиса, кардиостимуляции, ФП или перегрузки правого желудочка.

Разрешение ишемии не всегда удается выявить, если за ней следует оглушение миокарда. Развитие или нарастание асинергии стенки желудочков относительно редко (20%) отмечалось у пациентов высокого риска, которым проводились некардиальные операции [208]. Они чаще отмечались у больных, которым выполняли операции на аорте. Эти эпизоды плохо коррелировали с послеоперационными осложнениями со стороны сердца [208].

По сравнению с клиническими данными и регистрацией ЭКГ в 2 отведениях, рутинные ЧПЭхоКГ или мониторинг ЭКГ в 12 отведениях во время некардиальных операций имеют небольшое дополнительное значение в оценке высокого риска ишемических исходов [209].

Проведение ЧПЭхоКГ рекомендуется в случае развития острых и тяжелых нарушений гемодинамики или угрожающих жизни осложнений во время или после операции [210]. Основное преимущество ЧПЭхоКГ перед катетеризацией легочной артерии — более полная оценка структуры и функции сердца. С помощью этого метода можно быстро проанализировать региональную или глобальную функцию правого и/или ЛЖ, диагностировать тампонаду или внутрисердечный тромбоз, оценить преднагрузку на основании конечного диастолического объема. Предложены многочисленные показатели функции желудочков и предсердий. Однако большинство параметров зависят от нагрузки.

Роль ЧПЭхоКГ в мониторинге гемодинамики у пациентов группы риска спорна. Существуют автоматизированные системы анализа эхокардиографических данных, однако они не валидированы. В настоящее время нет данных о том, что мониторинг гемодинамики с помощью чреспищеводной эхокардиографии позволяет точно стратифицировать риск или предсказать исход.

ЧПЭхоКГ может применяться в операционной у больных с тяжелыми пороками клапанов. Состояние гемодинамики во время общей анестезии отличается от такового в предоперационном периоде. Функциональная и ишемическая митральная регургитация обычно уменьшаются во время наркоза. Органическая митральная регургитация, наоборот, может увеличиться. При тяжелой митральной регургитации измерение фракции выброса ЛЖ завышает оценку функции желудочка, поэтому другие параметры могут оказаться более точными (например, результаты тканевой доплерографии). Однако их необходимо валидировать, прежде чем применять на практике. У больных с тяжелым аортальным стенозом важное значение во время операции имеет адекватная преднагрузка. Конечный диастолический объем ЛЖ может быть более

Рекомендации по применению ЧПЭхоКГ во время операции или в периоперационном периоде с целью диагностики ишемии миокарда	Класс	Уровень
ЧПЭхоКГ показана пациентам, у которых появляются изменения сегмента ST при мониторинге ЭКГ во время операции или в периоперационном периоде	IIa	C
Проведение ЧПЭхоКГ возможно при наличии высокого риска развития ишемии миокарда после некардиальных операций	IIb	C

Рекомендации по применению ЧПЭхоКГ во время операции и в периоперационном периоде у больных с нарушениями гемодинамики или угрозой их развития	Класс	Уровень
В случае острого развития стойких и тяжелых нарушений гемодинамики во время операции или в периоперационном периоде рекомендуется ЧПЭхоКГ	I	C
Мониторирование с помощью ЧПЭхоКГ показано при угрозе развития выраженных нарушений гемодинамики во время или после обширных операций	IIb	C
Мониторирование с помощью ЧПЭхоКГ показано при тяжелых клапанных пороках при хирургических вмешательствах, сопровождающихся значительной нагрузкой на гемодинамику	IIb	C

точным показателем, чем давление в легочных капиллярах. Адекватная частота сердечных сокращений имеет ключевое значение для больных с митральным стенозом и аортальной регургитацией: более длительная диастола в первом случае и более короткая — во втором. Если добиться контроля частоты сердечных сокращений не удастся, необходимо оценить возможные последствия: изменения среднего градиента через митральное отверстие и давления в легочной артерии при митральном стенозе и изменения объема и показателей функции ЛЖ при аортальной недостаточности.

### Катетеризация правого сердца

Большинство послеоперационных эпизодов ишемии миокарда являются бессимптомными и не сопровождаются изменениями давления заклинивания легочных капилляров. Катетеризацию сердца не рекомендуется применять для мониторинга у больных с интраоперационной ишемией. В крупном обсервационном исследовании и рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании не была подтверждена польза проведения катетеризации правого сердца после обширных некардиальных операций [211, 212]. В обсервационном исследовании были проанализированы пациенты, которым проводилась и не проводилась катетеризация легочной артерии. Пациентов подбирали с учетом типа хирургического вмешательства. У больных, перенесших катетеризацию, была выше частота послеоперационной сердечной недостаточности и некардиальных осложнений [211]. В рандомизированном исследовании разницы летальности и длительности госпитализации не выявили, однако после катетеризации правого сердца была выше частота тромбоемболии легочной артерии [212].

### Нарушение обмена глюкозы

Сахарный диабет — важный фактор риска периоперационных осложнений со стороны сердца и смерти. Диабет способствует развитию атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитов и провоспалительных цитокинов. Стресс, связанный с операцией, сопровождается нагрузкой на гемодинамику и вазоспазмом и способствует тромбообразованию и ингибированию фибринолиза. Это может привести к нестабильности бляшек в коронарных артериях, образованию тромба, окклюзии сосуда и ИМ. Большое значение имеет также гипергликемия при отсутствии явного диабета, что подчеркивает необходимость контроля гликемии перед операцией. У пациентов с преддиабетом, которым проводились операции на сосудах и другие хирургические вмешательства, выявили 2–4-кратное увеличение риска ишемии миокарда, повышения уровня тропонина, осложнений со сторо-

ны сердца в течение 30 дней и в отдаленном периоде, а также риска смерти, особенно от сердечно-сосудистых причин [213, 214]. Нарушение толерантности к глюкозе часто диагностируют только на основании пробы с нагрузкой глюкозой. Еще одним важным фактором риска осложнений и/или смертности является нарушение обмена глюкозы, связанное со стрессом («стрессорный диабет»), которое развивается независимо от наличия исходного диабета.

По данным Международного фонда диабета, распространенность сахарного диабета в Европе увеличилась с 7,8% в 2003 году до 8,4% в 2007 г. Ожидается, что к 2025 г. она возрастет до 9,1% [215]. Более чем в трети случаев диабет диагностируется не сразу, поэтому указанные показатели занижены. В Европе сахарным диабетом страдают около 48 млн человек, и это заболевание стало одной из основных причин заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, 50% больных сахарным диабетом умирают от ССЗ. Хирургические вмешательства у пациентов с сахарным диабетом ассоциируются с более длительной госпитализацией, увеличением затрат и периоперационной летальности. В последние годы большее внимание уделяют не самому диабету, а гипергликемии как таковой. Вновь развившаяся гипергликемия по сравнению с исходной у пациентов с сахарным диабетом может приводить к более высокому риску нежелательных исходов [216].

Необходимость жесткого контроля гликемии во время оперативных вмешательств у пациентов без сахарного диабета установлена в основном для больных отделений интенсивной терапии (ОИТ) [217]. В 2001 г. в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании был показан благоприятный эффект нормализации гликемии (5,0–5,6 ммоль/л; 90–100 мг%) с помощью интенсифицированной инсулинотерапии у хирургических пациентов, находившихся в ОИТ, по сравнению со стандартной терапией, которая ассоциировалась с развитием гипергликемии (8,3–8,9 ммоль/л; 150–160 мг%) [218]. Благоприятные эффекты включали в себя снижение летальности в ОИТ и стационаре и профилактику тяжелых осложнений (полинейропатии, тяжелых инфекций, острой почечной недостаточности и необходимости в длительной вентиляции легких и интенсивной терапии). В группе пациентов, которым проводили операции на сердце, было отмечено улучшение отдаленных исходов. Через 5 лет те же исследователи опубликовали результаты лечения у нехирургических пациентов, находившихся в ОИТ. Интенсифицированный контроль гликемии снижал риск осложнений, но не влиял на летальность, за исключением подгруппы больных, которым интенсивную терапию приходилось продолжать в течение более 3 дней [219]. На основании результатов этих исследований рекомендуется жесткий контроль

гликемии. Его преимущества были подтверждены в нескольких обсервационных исследованиях и небольших рандомизированных исследованиях у больных ОИТ [217]. При мета-анализе двух бельгийских исследований выявлено снижение смертности и заболеваемости во всех основных подгруппах больных (ССЗ, заболевания легких, желудочно-кишечного тракта/печени, хирургические вмешательства, злокачественные опухоли и сепсис перед госпитализацией в ОИТ). У пациентов с известным сахарным диабетом отмечена тенденция к снижению заболеваемости, но не выживаемости. Во всех описанных выше исследованиях контроль гликемии начинали после госпитализации в ОИТ. Сроки назначения инсулина остаются спорными, однако недавно было показано, что инсулинотерапия, начатая в первые 48 ч у больных ОИТ, улучшает исходы по сравнению с назначением инсулина в более поздние сроки. Жесткий контроль гликемии во время операции может давать дополнительный благоприятный эффект, однако такой контроль обеспечить трудно; до сих пор подобные исследования проводились в основном в кардиохирургии. Умеренный контроль гликемии во время КШ (его не продолжали в ОИТ) привел к снижению частоты стимуляции, ФП и инфекции, длительности пребывания в ОИТ и больнице и риска развития повторных ишемических осложнений в отдаленном периоде. Напротив, контроль гликемии во время операции на сердце в сочетании с послеоперационным контролем гликемии в ОИТ не приводил к дополнительному снижению заболеваемости или смертности [220]. В обсервационном исследовании более жесткий контроль гликемии во время трансплантации печени сопровождался снижением частоты инфекции и 12-месячной смертности по сравнению с неадекватным контролем гликемии [221].

Неблагоприятные эффекты гипергликемии в ОИТ связаны с ее нежелательным действием на функцию почек и печени, эндотелиальную функцию и иммунный ответ, особенно у больных без ранее установленного диагноза сахарного диабета. В исследованиях, проводившихся в Левене (Бельгия), выявлена положительная корреляция между риском смерти и степенью гипергликемии. В опытах на кроликах было показано, что влияние инсулина на заболеваемость и смертность опосредуются контролем гликемии, а не прямым действием гормона [222]. Жесткий контроль гликемии в ОИТ устраняет ряд факторов риска послеоперационных осложнений со стороны сердца, в том числе повреждения/дисфункции эндотелия, повышения уровня СРБ и асимметричного диметиларгинина, помимо повреждения митохондрий, нарушения липидного профиля и уровня кортизола. Изменений уровней цитокинов, коагуляции и фибринолиза не выявлено.

Недавно благоприятные результаты исследований,

проводившихся в Левене, были подвергнуты сомнению. В исследовании NICE-SUGAR были рандомизированы более 6 000 пациентов, находившихся в ОИТ (63% нехирургических и 37% хирургических больных), которым обеспечивали жесткий контроль гликемии (целевая гликемия 4,5–6,0 ммоль/л; 81–108 мг%) или стандартный контроль гликемии (целевая гликемия 8,0–10,0 ммоль/л; 144–180 мг%) [223]. Рандомизацию проводили в первые 24 ч после поступления. Для контроля гликемии инсулин вводили внутривенно. Частота первичной конечной точки – смерти в течение 90 дней после рандомизации – в основной группе была выше (27,5%), чем в контрольной (24,9%). Частота осложнений не различалась между двумя группами, поэтому увеличение смертности объяснить не удалось. Как и следовало ожидать, гипогликемия (<40 мг%) на фоне интенсифицированной терапии развивалась чаще, чем на фоне стандартной (6,8% vs. 0,5%,  $p < 0,001$ ). Исследование NICE-SUGAR было крупным и многоцентровым, а его протокол предполагал инфузию инсулина под контролем компьютера. Однако во время исследования применялись неточные и нестандартизированные глюкометры. Кроме того, исследование NICE-SUGAR было открытым. Частота кортикостероидной терапии несколько отличалась между группами, а 10% пациентов, которым проводился интенсифицированный контроль гликемии, выбыли из исследования досрочно. Разница результатов двух исследований требует объяснения.

(i) В Левене исследования проводились в одном центре, который оказывает стандартную помощь, включающую раннее парентеральное питание в дополнение к энтеральному, в то время как в исследовании NICE-SUGAR преобладало энтеральное питание, что приводило к гипокалорийности диеты, особенно в первую неделю после поступления в ОИТ.

(ii) Уровни гликемии, которые были показанием к назначению инсулина в контрольной группе, различались в двух исследованиях. В Левене инсулинотерапию начинали, если гликемия превышала почечный порог (>215 мг%). В этом случае гипергликемию рассматривали как возможный адаптивный эффект. В исследовании NICE-SUGAR в контрольной группе инсулинотерапию начинали при гликемии 144–180 мг%. В результате 70% пациентов получали инсулин, а средний уровень гликемии составил 8,0 ммоль/л (144 мг%).

(iii) Кроме того, в исследовании NICE-SUGAR в основной группе приверженность лечению была значительно ниже, чем в Левене. В результате средний уровень глюкозы крови составил 6,6 ммоль/л (118 мг%), а показатели гликемии в значительной степени перекрывались между двумя группами.

(iv) Применение неточных глюкометров в исследовании

довании NICE-SUGAR могло оказать влияние на результаты инсулинотерапии. Использование анализаторов газов крови для измерения гликемии позволило бы избежать гипокалиемии, которая могла быть возможной причиной повышенной сердечно-сосудистой смертности.

(v) В исследовании NICE-SUGAR принимали участие менее опытные медицинские сестры, учитывая ограниченное число пациентов, которые были отобраны в каждом центре (менее 15% против 70–95% в Левене).

Результаты исследования NICE-SUGAR могут свидетельствовать о том, что интенсифицированный контроль гликемии может причинить вред пациентам, госпитализированным в ОИТ (увеличение риска смерти), если уровни глюкозы снижаются до < 7,8–10,0 ммоль/л (140–180 мг%). Напротив, результаты предыдущих исследований показали преимущество нормогликемии (4,4–6,1 ммоль/л; 80–110 мг%) перед гипергликемией до 11,9 ммоль/л (215 мг%) у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии (табл. 10). Пока не будут получены дополнительные данные о возможных причинах расхождения результатов исследований, рекомендуется оптимизировать контроль гликемии в ОИТ и избегать чрезмерной ги-

пергликемии, а также гипогликемии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что терапию следует начинать немедленно после поступления в ОИТ. У пациентов, сходных с выборкой NICE-SUGAR, рекомендуемый целевой уровень гликемии может составлять 8,0 ммоль/л (144 мг%).

## Анестезия

Условием оптимального течения периоперационного периода является тесное сотрудничество кардиологов, хирургов, пульмонологов и анестезиологов, которые должны совместно оценивать риск перед операцией и добиваться оптимизации состояния пациента. Исследований, обосновывающих определенную тактику периоперационного введения пациентов, мало, поэтому существует несколько подходов. В хорошо спланированных рандомизированных исследованиях возможная связь между исходами и периоперационным ведением сердечных пациентов пока не изучалась.

## Анестезия во время операции

Выбор анестезирующего средства имеет небольшое значение с точки зрения исходов, если поддерживаются жизненно важные функции организма. В отношении операций на сердце данные противоречивы, однако при операциях на других органах преимущества какого-либо определенного анестезирующего средства отсутствуют [224,225].

Большинство анестезирующих средств снижают тонус симпатической системы и вызывают вазодилатацию и снижение системного АД. В связи с этим во время анестезии следует поддерживать адекватную перфузию органов.

## Нейроаксиальная анестезия

Спинальная и эпидуральная анестезия также блокируют симпатическую систему. В зависимости от уровня блокады развивается периферическая вазодилатация, сопровождающаяся снижением АД. Если

Рекомендации по контролю гликемии	Класс	Уровень
Взрослым пациентам, нуждающимся в госпитализации в ОИТ после обширных операций высокого риска или осложненных вмешательств, рекомендуется профилактика гипергликемии в послеоперационном периоде (целевые уровни, по крайней мере, ниже 10,0 ммоль/л, или 180 мг%) с помощью инсулина	I	B
Возможно применение инсулина для профилактики гипергликемии во время операции	IIb	C
После неосложненных плановых операций возможно применение инсулина для профилактики гипергликемии	IIb	C

Таблица 10. Клинические эффекты интенсифицированной инсулинотерапии у пациентов с некардиальным диагнозом при поступлении в ОИТ [218,219]

	Длительность пребывания в ОИТ ≥ 3 дней		p
	Стандартная инсулинотерапия (n=643)	Интенсифицированная инсулинотерапия (n=648)	
Летальность в ОИТ	27,4%	22,7%	0,05
Госпитальная летальность	38,7%	32,1%	0,01
Почечная заместительная терапия	11,2%	7,3%	0,02
Полиневропатия <sup>a</sup>	51,3%	34,4%	<0,01
Бактериемия	13,5%	10,6%	0,11
Механическая вентиляция (дни) <sup>b</sup>	8 (4-17)	7 (3-13)	0,01
Пребывание в ОИТ (дни) <sup>b</sup>	9 (4-18)	8 (4-15)	0,05

<sup>a</sup> Процент среди подвергнутых скринингу  
<sup>b</sup> Медиана (межквартильные колебания)

анестезия распространяется на грудной дерматом 4-го уровня, угнетается симпатическая иннервация сердца, снижаются сократимость миокарда, частота сердечных сокращений и нагрузка на сердце. Скорость развития и выраженность симпатической блокады зависят от дозы, типа препарата, а также от состояния пациента. Данные о влиянии нейроаксиальной блокады на исходы некардиальных операций противоречивы. При одном мета-анализе обнаружено значительное улучшение выживаемости, снижение частоты послеоперационных тромбоэмболических осложнений и осложнений со стороны сердца и легких на фоне нейроаксиальной блокады по сравнению с общей анестезией [226]. Этот анализ подвергался серьезной критике, так как в него были включены старые исследования, что могло снизить информативность результатов. По данным недавно завершеного когортного исследования (у 2 253 пациентов проводилась эпидуральная анестезия, а у 10 564 применяли другие методы), эпидуральная анестезия во время резекции толстой кишки улучшала выживаемость больных в течение 7 и 30 дней, однако причины смерти оставались невыясненными [227]. Частота осложнений со стороны сердца в обеих группах была одинаковой.

По данным рандомизированных исследований и мета-анализа нескольких рандомизированных исследований, региональная анестезия сопровождалась небольшим улучшением исходов и снижением частоты послеоперационных осложнений и смертности по сравнению с общей анестезией [228–230]. Расчетное число пациентов, которых следует включить в рандомизированное исследование, чтобы выяснить, действительно ли эпидуральная анестезия и аналгезия уменьшают смертность при сосудистых операциях высокого риска, составляет примерно 24 000 человек, а при операциях низкого риска – 1,2 млн [227]. Следовательно, проведенные исследования не обладают достаточной доказательной силой, необходимой для анализа риска смерти после вмешательств с низким хирургическим риском. Ни в одном исследовании не наблюдалось четкой разницы в исходах при различных методах мониторинга, контроля водного баланса или гемотрансфузии. В большинстве исследований заранее намеченные цели лечения были разными, а протокол часто предполагал инотропную поддержку, которая могла оказать влияние на полученные результаты [212]. Нередко подчеркивалось значение квалифицированной анестезиологической поддержки адекватной циркуляции [231].

### Послеоперационное обезболивание

Боли после операции наблюдаются у 5–10% пациентов. Они могут активировать симпатическую нервную систему и замедлить выздоровление [232,233].

Роль боли в развитии осложнений со стороны внутренних органов убедительно не доказана. Наиболее эффективными методами купирования боли являются нейроаксиальная аналгезия с помощью местных анестетиков/опиоидов и/или  $\alpha_2$ -агонистов, внутривенное введение опиоидов, в том числе в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. При выборе инвазивных методов аналгезии следует сопоставлять пользу и потенциальный риск. Это особенно важно у больных, получающих антитромботические средства, учитывая риск нейроаксиальной гематомы. Обсуждение проблемы нейроаксиальной блокады у пациентов с нарушениями коагуляции выходит за рамки этих рекомендаций.

Альтернативный метод лечения послеоперационной боли – аналгезия, контролируемая пациентом. Мета-анализ контролируемых рандомизированных исследований показал, что этот подход имеет некоторые преимущества (по степени удовлетворенности пациента) перед аналгезией, контролируемой медицинской сестрой, или введением аналгетических средств по требованию [234]. В то же время, разницы в частоте осложнений не выявлено. Контролируемая пациентом аналгезия – адекватный подход в случаях неприменимости региональной анестезии. Необходимо длительное наблюдение за больными с регистрацией эффектов [232,235–237]. Нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) могут способствовать развитию сердечной и почечной недостаточности, а также тромбоэмболических осложнений; поэтому их нельзя применять у пациентов с ишемией миокарда. Ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают изъязвление желудочно-кишечного тракта и бронхоспазм. Роль этих препаратов в лечении послеоперационной боли окончательно не установлена. Их не следует назначать пациентам с почечной и сердечной недостаточностью, пожилым людям, больным, получающим диуретики, а также пациентам с нестабильной гемодинамикой [238].

Рекомендации по анестезии	Класс	Уровень
При оперативных вмешательствах высокого риска у больных с заболеваниями сердца возможно проведение эпидуральной анестезии	IIa	A
Нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ЦОГ-2 не рекомендуется назначать в послеоперационном периоде пациентам с почечной и сердечной недостаточностью, пожилым людям, больным, получающим диуретики, а также пациентам с нестабильной гемодинамикой	III	B

### Общий алгоритм ведения пациентов

На рис. 4 изображен алгоритм периоперационного ведения пациентов, который на основании принципов

доказательной медицины помогает принять решение относительно необходимости исследования сердца, реваскуляризации коронарных артерий и назначения сердечно-сосудистых средств перед оперативным вмешательством. Для каждого этапа указаны уровень рекомендаций и степень доказательности (табл. 11).

Этап 1. Следует оценить неотложность хирургического вмешательства. В экстренных случаях стратегия ведения зависит от особенностей пациента и операции, а провести обследование сердца или назначить лечение нет возможности. В таких случаях консультант дает рекомендации по периоперационному ведению, наблюдению и лечению пациента.

Этап 2. Если состояние пациента нестабильно (табл. 12), перед операцией следует провести адекватное лечение. Примерами могут быть ОКС, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые аритмии или декомпенсированный клапанный порок сердца. В таких случаях хирургическое лечение следует отложить. Например, пациента с нестабильной стенокардией следует направить на коронарную ангиографию, чтобы выбрать метод лечения. Определять метод терапии должны все заинтересованные специалисты, так как он может отразиться на выборе техники анестезиологического и хирургического пособия. Например, двойная

антиромбоцитарная терапия после стентирования коронарной артерии может затруднить проводниковую анестезию или проведение определенных хирургических вмешательств. Если планируемая операция может быть отложена, то пациенту могут быть проведены КШ, баллонная дилатация или стентирование с последующей двойной антиромбоцитарной терапией. В противном случае операцию проводят на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

Этап 3. Оценить риск, связанный с хирургическим вмешательством (см. табл. 4). Если расчетный 30-дневный риск осложнений сердца низкий (менее 1%), то результаты дополнительных тестов вряд ли повлияют на тактику ведения. Поэтому следует проводить запланированную операцию. Консультант может выделить факторы риска и дать рекомендации по модификации образа жизни и медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями ESC.

Этап 4. Оценить функциональное состояние пациента. Если у стабильного или бессимптомного пациента оно адекватное или хорошее ( $\geq 4$  MET, метаболических эквивалентов), тактика периоперационного ведения вряд ли изменится после дополнительных тестов независимо от вида планируемой операции. Даже при наличии факторов риска можно проводить оперативное

Таблица 11. Предоперационная оценка сердечного риска и тактика периоперационного ведения

Этап	Неотложность	Заболевание сердца	Тип операции <sup>a</sup>	Функ. состояние	Число факторов риска <sup>b</sup>	ЛЖ эхо	ЭКГ	Стресс-тесты <sup>c</sup>	Бета-блокаторы <sup>d</sup>	Ингибиторы АПФ <sup>d/e</sup>	Аспирин <sup>d</sup>	Статины <sup>d</sup>	Реваскуляризация <sup>f</sup>
1	Неотложное					IIIc	IIaC	IIIc	IC	IC	IC	IC	IIIc
2	Плановая операция	Нестабильное				IC	IC	IIIc					IC
3	Плановая операция	Стабильное	Низкий риск (<1%)		Нет	IIIB	IIIB	IIIc	IIIB	IIaC	IIbC	IIaB	IIIc
					$\geq 1$	IIIB	IIaB	IIIc	IIbB титр. IIIa без титр.	IIaC	IIbC	IIaB	IIIc
4				Высокая или хорошая		IIIB	IIaB	IIIc	IIbB титр. IIIa без титр.	IIaC	IIbC	IIaB	IIIc
5	Плановая операция		Средний (1-5%)	Умеренная или плохая	Нет	IIIB	IIaB	IIbC	IIbB титр. IIIa без титр.	IC	IIbC	IIaB	IIIB
					$\geq 1$	IIIB	IB	IIbC	IIbB титр. IIIa без титр.	IC	IIbC	IIaB	IIIB
6	Плановая операция		Высокий риск >5%	Умеренная или плохая	$\leq 2$	IIaC	IB	IIbB	IB титр. IIIa без титр.	IC	IIbC	IB	IIbB
					$\geq 3$	IIaC	IB	IC	IB титр. IIIa без титр.	IC	IIbC	IB	IIbB

a Тип операции (табл. 4): риск ИМ или сердечной смерти в течение 30 дней после операции

b Факторы риска (табл. 13): стенокардия, ИМ, сердечная недостаточность, инсульт/ТИА, почечная дисфункция (креатинин >170 мкмоль/л или 2 мг% или клиренс креатинина <60 мл/мин), сахарный диабет

c Неинвазивные методы используют не только для решения вопроса о реваскуляризации, но и консультирования пациента, выбора типа операции и наркоза

d Начать медикаментозную терапию, но в случае неотложного вмешательства продолжить прежнее лечение. После имплантации стента продолжить прием аспирина

e При наличии дисфункции ЛЖ (фракция выброса  $\leq 40\%$ )

f Рекомендация I класса по поводу реваскуляризации соответствуют рекомендациям ACC/AHA 2004 г: 1 = стабильная стенокардия и выраженный стеноз главного ствола левой коронарной артерии, 2 = стабильная стенокардия и поражение 3 сосудов, особенно в сочетании с фракцией выброса менее 50%, 3 = стабильная стенокардия и поражение 2 артерий с выраженным стенозом проксимальной части левой передней нисходящей артерии в сочетании с фракцией выброса менее 50% или ишемией по данным неинвазивных методов. 4 = нестабильная стенокардия или ИМ без подъема ST, 5 = ИМ с подъемом ST

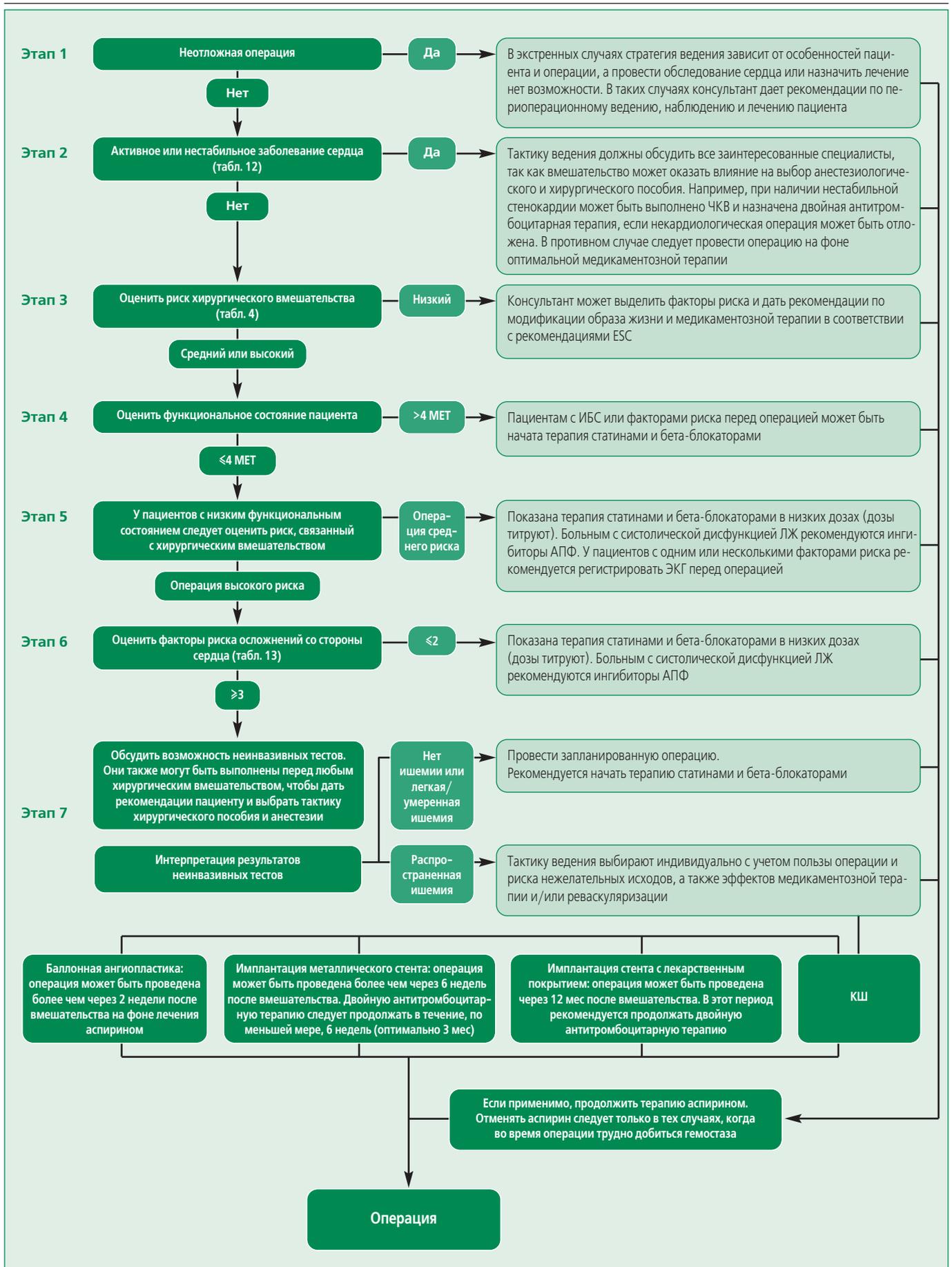


Рисунок 4. Алгоритм предоперационной оценки риска и периоперационного ведения больных

**Таблица 12. Нестабильные заболевания сердца**

Нестабильная стенокардия
Острая сердечная недостаточность
Выраженные аритмии
Декомпенсированный порок клапана сердца
Недавно перенесенный ИМ (30 дней) и остаточная ишемия миокарда

**Таблица 13. Клинические факторы риска**

Стенокардия
ИМ в анамнезе
Сердечная недостаточность
Инсульт/ТИА
Почечная дисфункция (креатинин >170 мкмоль/л или 2 мг% или клиренс креатинина <60 мл/мин)
Сахарный диабет, требующий инсулинотерапии

лечение. У больных с ИБС и факторами риска перед операцией можно начать лечение статинами и бета-блокаторами в низкой дозе, которую затем титруют (см. табл. 11).

Этап 5. Хроническую терапию аспирином рекомендуется продолжать. Отменять аспирин следует только в тех случаях, когда во время операции трудно контролировать гемостаз.

Этап 6. У больных со средней и низкой функциональной активностью следует оценить риск, связанный с хирургическим вмешательством (см. табл. 4). Операция среднего риска может быть выполнена; перед вмешательством начинают лечение статинами и бета-блокаторами. Больным с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <40%) рекомендуется начать лечение ингибиторами АПФ (или БРА при плохой переносимости последних). Если имеются один или несколько сердечно-сосудистых факторов риска, следует регистрировать ЭКГ, чтобы контролировать ее изменения в периоперационном периоде. Если планируется операция высокого риска (см. табл. 4), то следует учитывать наличие сердечно-сосудистых факторов риска (табл. 13). У пациентов с 1-2 факторами риска перед операцией рекомендуется терапия статинами и бета-блокаторами, а пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40%) сле-

дует назначить ингибиторы АПФ (или БРА). При наличии 3 факторов риска следует обсудить целесообразность неинвазивного обследования (см. табл. 13), которое может также проводиться перед любым хирургическим вмешательством, если его результаты могут повлиять на выбор типа хирургического и анестезиологического пособия.

Этап 7. Интерпретация результатов неинвазивных стресс-тестов. При отсутствии стрессорной ишемии или легкой или умеренной ее степени, указывающей на поражение одного или двух сосудов, можно провести запланированную операцию. Рекомендуется начать лечение статином и бета-блокатором в низкой дозе, которую постепенно титруют. При наличии распространенной ишемии (по данным неинвазивных методов) тактику периоперационного введения выбирают индивидуально с учетом потенциальной пользы операции и риска нежелательных исходов. Необходимо также оценить эффект медикаментозной терапии и/или реваскуляризации коронарных артерий с учетом не только непосредственных, но и отдаленных исходов. У пациентов, которым проводится чрескожное вмешательство на коронарных артериях, сроки и длительность антитромбоцитарной терапии оказывают влияние на возможность планового хирургического вмешательства. После ангиопластики некардиологическая операция может быть выполнена в первые 2 недели на фоне терапии аспирином. Если имплантирован металлический стент, некардиологическую операцию можно провести через 6 недель – 3 месяца после вмешательства. Двойную антитромбоцитарную терапию следует продолжать в течение, по меньшей мере, 6 недель (предпочтительно 3 месяцев). После указанного срока необходимо продолжать лечение (хотя бы, аспирином). После имплантации стента с лекарственным покрытием некардиальную операцию можно провести через 12 месяцев. В течение указанного срока рекомендуется продолжать двойную антитромбоцитарную терапию, а затем применять аспирин.

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)

# КОНСЕНСУС РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОБЛЕМЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ\*

Коллектив авторов\*\*

За период 1993-2006 гг. население России сократилось на 4% или 5,8 млн. жителей и составило 142,7 млн. человек. Важно, что ~ 50% из этого числа составляют люди трудоспособного возраста. По продолжительности жизни женщин Россия занимает 91-е место, а мужчин — 136-е место в мире. На западе естественная убыль населения вызвана снижением рождаемости, а в России преобладает высокая смертность при сопутствующей невысокой рождаемости. При таком темпе снижения численности населения к середине XXI века она составит 121 млн. человек. Организация Объединенных Наций представила еще более мрачные прогнозы: население в России уменьшится до 100 млн. и даже ниже. А ведь еще в XVIII веке великий

русский ученый М.В. Ломоносов отмечал: “Полагаю самым главным делом сохранение и размножение русского народа, в чем состоит величие и могущество всего государства, а не в обширности, тщетной без обитателей”.

Одной из основных причин высокой смертности трудоспособного населения служит рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Они являются главной причиной смертности в мире и составляют 30% или 17,5 млн. смертей в год. В Европе ССЗ — это почти половина всех смертей ежегодно. Во многих странах Азии ССЗ также стали основной причиной смерти. Показатели смертности от ССЗ неуклонно растут из года в год во всем мире.

\* Данный документ представляет официальную позицию Секции ВНОК «Метаболический синдром» и опубликован во всех журналах ВНОК («Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Российский кардиологический журнал» и «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»)

\*\* Коллектив авторов: Ахмеджанов Н.М. — к.м.н., вед. н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий (Москва); Бутрова С.А. — к.м.н., вед. н.с. отделения терапии и патологии метаболизма ФГУ Эндокринологического НЦ РАМН (Москва); Дедов И.И. — д.м.н., проф., академик РАН и РАМН, президент Российской ассоциации эндокринологов, директор ФГУ Эндокринологического НЦ РАМН (Москва); Звенигородская Л.А. — д.м.н., зав. отделением по изучению метаболического синдрома ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва); Кисляк О.А. — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (Москва); Кошельская О.А. — д.м.н., проф., вед.н.с. отдела ишемической болезни сердца и атеросклероза ГУ НИИ кардиологии Томского НЦ СО РАМН (Томск); Кузнецова И.В. — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава (Москва); Кухарчук В.В. — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН, рук. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва); Литвин А.Ю. — д.м.н., вед.н.с. отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва); Медведева И.В. — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН, зав. кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Росздрава (Москва); Мкртумян А.М. — д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ Росздрава (Москва); Мычка В.Б. — д.м.н., вед.н.с. отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва); Небиеридзе Д.В. — д.м.н., проф., рук. отдела патологии обмена веществ ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий (Москва); Недогадова С.В. — д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного университета (Волгоград); Оганов Р.Г. — д.м.н., проф., академик РАМН, Президент ВНОК, директор ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий (Москва); Огарков М.Ю. — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Учреждения РАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово); Перепеч Н.Б. — д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург); Подзолков В.И. — д.м.н., проф., директор Управления послевузовского и дальнейшего профессионального образования ММА им. И.М. Сеченова, зав. кафедрой факультетской терапии №2 ММА им. И.М. Сеченова (Москва); Сметник В.П. — д.м.н., проф., рук. отделения эндокринологической гинекологии ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий (Москва); Сусков А.В. — д.м.н., вед. н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва); Титов В.Н. — д.м.н., проф., рук. лаборатории биохимии и липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва); Тюрина Т.В. — д.м.н., проф., зам. главного врача Ленинградской областной кардиологического диспансера, главный кардиолог Ленинградской области (Ленинградская область); Фурсов А.Н. — д.м.н., проф., начальник отдела артериальной гипертензии Кардиологического центра ФГУ ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко (Москва); Хирманов В.Н. — д.м.н., проф., зав. отделением патологии сердца Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины (Санкт-Петербург); Чазова И.Е. — д.м.н., проф., рук. отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва); Чукаева И.И. — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (Москва); Шестакова М.В. — д.м.н., проф., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, директор Института диабета ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (Москва); Шубина А.Т. — к.м.н., н.с. отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий (Москва).

В России смертность от ССЗ одна из самых высоких в мире, уровень которой составляет 903 случая на 100 тыс. населения. Эти рекордные показатели смертности больше лишь в Украине. Знаменательно, что в РФ 40% всех случаев смерти приходится на людей трудоспособного возраста — 25-64 лет. Известно, что среднестатистический мужчина в России не доживает до пенсионного возраста; 80% жителей России старшей возрастной группы умирают от ССЗ. В настоящее время 56% населения страны страдают ССЗ. Отмечено, что уровень здоровья населения страны существенно снизился по сравнению с периодом существования СССР. Во многом это обусловлено социально-экономической ситуацией в РФ во времена перестройки и некоторыми другими причинами. Вероятно, в качестве одной из таких причин является упразднение диспансеризации населения, которая в СССР была широко распространена и рассматривалась как обязательная для всех слоев населения. В настоящее время люди обращаются к врачам лишь в том случае, когда у них появляются жалобы на здоровье, т.е. присутствуют симптомы того или иного заболевания. В то же время, хорошо известна концепция о бессимптомном течении болезни, особенно вначале. У людей с факторами риска (ФР) ССЗ и многих других болезней при своевременном вмешательстве можно предотвратить их развитие. В большинстве случаев у людей отсутствует внимательное отношение к своему здоровью и они не имеют представления о ФР.

В связи с тяжелой ситуацией с заболеваемостью и смертностью в России Президент РФ В.В.Путин в 2005 г. в своем Послании Федеральному Собранию РФ отметил: "...нам надо, прежде всего, обеспечить доступность и высокое качество медицинской помощи, возродить профилактику заболеваний как традицию российской медицинской школы..." — и с 1 января 2006 г. стартовал проект «Здоровье». Проект получил название «Национального приоритетного проекта» и был разработан для реализации предложений Президента РФ Путина В.В. по совершенствованию медицинской помощи в стране. Основная цель проекта — улучшение ситуации в здравоохранении и создание условий для его последующей модернизации.

В рамках реализации национального проекта «Здоровье» можно выделить три основных направления: совершенствование первичной медико-санитарной помощи, усиление профилактической направленности здравоохранения, расширение доступности высокотехнологичной медицинской помощи населению.

Важно, что одним из направлений этого проекта является профилактика заболеваемости и формирование здорового образа жизни (ЗОЖ) в связи с низким уровнем знаний населения в России о ФР ССЗ, их значимости, способах модификации, т.е. эффективной пер-

вичной и вторичной профилактике. В связи с этим знаменательно, что профилактическое направление национального российского проекта в полной мере согласуется с приоритетными программами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Для успешного осуществления этих программ ВОЗ сформулировала несколько задач. Одной из них является соответствие уровня знаний и профессиональных навыков врачей современным представлениям в соответствующих областях медицины, чтобы обеспечить высокую эффективность лечения и способствовать дальнейшему распространению ЗОЖ. Задачей образовательных программ по повышению информированности больных в области медицины является помощь пациентам в достижении и поддержании оптимального качества жизни (КЖ) при том или ином заболевании. Приобретение больными знаний о своем заболевании — непрерывный процесс, интегрированный в систему здравоохранения.

В своем ежегодном послании в 2009 г. президент России Д.А. Медведев, касаясь вопросов здравоохранения, сказал: "Уровень и качество нашего здравоохранения должны служить главной цели — реальному укреплению здоровья наших граждан. А именно увеличению продолжительности жизни, снижению инвалидности и смертности, в том числе по наиболее опасным для нашей страны заболеваниям, я имею в виду сердечно-сосудистые, онкологические. Поэтому есть целый ряд важных задач, которые я тоже назову, хотя они всем хорошо известны, — это оказание квалифицированной и своевременной медицинской помощи. Считаю это одним из приоритетов. Второе — это профилактика. Третье — диспансеризация и регулярный медицинский контроль за пациентами".

Одним из серьезных ФР развития ССЗ является избыточная масса тела (МТ), висцеральное ожирение, которое приводит к формированию метаболического синдрома (МС) [1,2]. По данным ВОЗ ~ 30% жителей планеты имеют избыточный вес. Из них 16,8% — женщины и 14,9% — мужчины. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%. У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной МТ. Как показало Фремингемское исследование, на каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление (САД) повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин. В целом ряде исследований была продемонстрирована прямая пропорциональная зависимость между МТ и общей смертностью. В большей степени повышенная летальность ассоциировалась с повышенной МТ и была обусловлена сердечно-сосудистой патологией. По данным Фремингемского исследования установлено, что частота ССЗ увеличивается с повышением МТ как

у мужчин, так и у женщин. Эта тенденция имела место в отношении частоты распространения ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти (ВС) и мозгового инсульта (МИ). Для того чтобы оценить, является ли ожирение независимым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР), был проведен мультивариантный анализ. Его результаты подтвердили, что ожирение действительно является достоверным, независимым, прогностическим ФР ССЗ у мужчин и женщин. В исследовании, в котором участвовали мужчины-вегетарианцы, не курившие и не употреблявшие алкоголь, увеличение индекса МТ (ИМТ) сопровождалось ростом общей смертности, частоты ИБС, МИ и онкологических заболеваний. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) начинает повышаться при МТ на уровне верхней границы нормы и прогрессивно растет по мере ее увеличения. В исследовании Nurses Health Study у женщин с ИМТ, не превышающим верхнюю границу нормы, риск ИБС был выше, чем у женщин с ИМТ < 21 кг/м<sup>2</sup>. При значении ИМТ в пределах 25,0–28,9 кг/м<sup>2</sup> риск ИБС повышался в 2 раза, а при ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> – в 3 раза. Само по себе увеличение МТ также является фактором ССР. Результаты Фремингемского исследования показали, что степень повышения МТ после 25 лет прямо коррелировала с риском ССО. Снижение ИМТ уменьшало степень этого риска. В другом исследовании изучали влияние изменений МТ на динамику ССО в течение 15 лет. После стандартизации по возрасту, статусу курения, исходной МТ и степени выраженности ФР динамика МТ осталась достоверным прогностическим фактором повышенного уровня АД, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты, глюкозы натощак и через 2 часа после еды. У мужчин с наибольшей прибавкой веса тела отмечалось и наибольшее увеличение ССР, а у мужчин, сумевших снизить МТ на ≥ 10% от исходной, значительно уменьшалась степень выраженности ФР. Известно, что ожирение I степени (ст.) увеличивает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа (СД-2) в 3 раза, II ст. – в 5 раз и III ст. – в 10 раз [3].

Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обменов и АГ, наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром – МС. Выделение МС в отдельную нозологическую единицу имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой стороны, оно пред-

шествует возникновению таких болезней, как СД-2 и атеросклероз, – заболеваний, в настоящее время являющихся основными причинами повышенной смертности населения. В то время как исследователи в крупнейших медицинских ассоциациях не могут прийти к единому мнению относительно критериев МС, эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию: “Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность СД и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%”.

В связи с этим своевременными оказались разработка и принятие экспертами в данной проблеме первых российских рекомендаций по диагностике и лечению МС в 2007 г. [1], второй пересмотр которых был опубликован в 2009 г. [2]. Российские ученые (кардиологи, эндокринологи, гастроэнтерологи и др.), чья научная деятельность посвящена изучению МС, объединившись под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ), заручившись поддержкой академика Российской академии наук (РАН) Чазова Е.И., академика РАН Дедова И.И., академика Российской академии медицинских наук (РАМН) Оганова Р.Г., разработали первые Российские рекомендации по диагностике и лечению МС. По предложению академика Дедова И.И., они ориентированы в большей мере на врачей первичного звена здравоохранения. Эти рекомендации вобрали в себя опыт отечественных и зарубежных исследований, что позволило определить наиболее значимые факторы в формировании МС и АГ, сопутствующей данному синдрому, сформулировать критерии диагностики и определить приоритетные направления немедикаментозного и медикаментозного воздействий. Впервые в России предложены алгоритм диагностики МС для медицинских учреждений различного уровня от первичного звена (поликлиники, амбулатории) до специализированных клиник, научно-исследовательских институтов и центров с высоким материально-техническим оснащением, а также алгоритм комплексного подхода к лечению МС.

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ. Это определение наиболее точно и полно отражает суть МС.

Ожирение ассоциируется с хроническими заболеваниями, такими как СД-2, ИБС, дислипидемия (ДЛП), АГ [3,4]. Ожирение наряду с ИР является независимым

ФР развития СД-2, атеросклероза и других ССЗ [5]. Установлено, что ГИ, ИР и другие метаболические нарушения, связанные с ожирением, наблюдаются при определенном характере распределения жира в организме [6,7]. Именно центральный, абдоминальный или висцеральный тип ожирения, при котором белый жир преимущественно аккумулируется в брыжейке и сальнике, является предиктором развития СД-2 и роста ССЗ в отличие от ожирения другой локализации с отложением бурого жира [6]. Впервые Vague в 1956 г. описал концепцию ведущей роли висцерального ожирения в развитии нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), СД-2 и атеросклероза. В дальнейшем ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал связь висцерального ожирения с ИР и ГИ [8].

Висцеральная жировая ткань в отличие от подкожной жировой ткани богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой воротной вены. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов, особенно типа  $\beta_3$ , рецепторов к кортикостероидам, андрогенам и обладают низкой плотностью  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Все это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. ТГ в адипоцитах распадаются с образованием неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые попадают непосредственно в воротную вену. В печени большое количество НЭЖК подавляет чувствительность к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза и ферментов цикла Кребса. Усиливается глюконеогенез в печени. Возросшее количество НЭЖК уменьшает связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и количество самих рецепторов, что приводит к развитию ИР. Поступление большого количества НЭЖК в печень вызывает образование липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), обогащенных ТГ [9]. Повышение в крови содержания ТГ приводит к гиперлипидемии (ГЛП), которая усугубляет ИР. Таким образом, в развитии ИР при ожирении ведущую роль играют НЭЖК, и появление ИР определяет не общая МТ, а масса висцерального жира [10]. В свою очередь, ГИ при ИР способствует накоплению жиров, депонируя глюкозу и жиры в жировой ткани. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения и ГИ [11]. ГИ, воздействуя на гипоталамические центры, приводит к развитию гиперфагии и дальнейшему прогрессированию ожирения.

Висцеральную жировую ткань многие исследователи рассматривают как самостоятельный эндокринный орган, т.к. в ее адипоцитах синтезируется большое количество гормонально активных веществ [12, 13]; к ним относятся лептин, резистин, свободные ЖК (СЖК), фак-

тор некроза опухоли- $\alpha$ , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-I (PAI-1), ангиотензиноген, ангиотензин-II, интерлейкины, простагландины, эстрогены и др. Эти вещества оказывают непосредственное влияние на развитие нарушений метаболизма углеводов, липидов, чувствительности к инсулину, а также патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Ключевыми механизмами в генезе АГ при МС служат висцеральное ожирение, ИР и ГИ. ГИ активизирует симпатическую нервную систему (СНС), в результате чего повышается сердечный выброс и усиливается вазоконстрикция. По данным ряда эпидемиологических работ установлено, что повышенная активность СНС позволяет прогнозировать развитие АГ при ожирении [14]. Наличие ГИ также является предиктором АГ. Однако независимое значение инсулина в патогенезе АГ при МС некоторыми ставится под сомнение. ГИ, возможно, является одним из наиболее важных, но не единственным механизмом развития АГ при МС.

Существуют сообщения о способности НЭЖК вызывать гиперсимпатикотонию [15], повышать активность  $\alpha$ -адренорецепторов сосудистой стенки и таким образом провоцировать рост АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Способность повышать активность СНС обнаружена у лептина, секретируемого адипоцитами висцерального жира. Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна ст. ожирения. Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ, АД, содержанием ангиотензина и норадреналина [16]. Исследования по изучению причинной связи гиперлептинемии и АГ показали, что у лиц с ожирением АД концентрация лептина, инсулина и норадреналина оказалась выше, чем у больных АГ с нормальной МТ [17]. Причем повышение АД на фоне увеличения МТ более тесно коррелировало с ростом концентрации норадреналина, нежели инсулина, т.е. повышение активности СНС предшествовало развитию ГИ. У лиц с ожирением была отмечена зависимость величины АД от концентрации лептина, которая отсутствовала у пациентов с АГ и нормальной МТ.

ГИ способствует также активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [18]. Это может быть вызвано увеличением секреции ренина, которое обусловлено гиперсимпатикотонией. В свою очередь, активация РААС приводит к увеличению секреции ангиотензина II, который вызывает спазм гладких мышц артериол, повышение гидростатического давления в почечных клубочках, усиление синтеза альдостерона и реабсорбцию натрия. Известно, что ангиотензин II образуется адипоцитами висцеральной жировой ткани и эндотелием сосудов.

В результате экспериментальных работ было установлено, что ГИ блокирует трансмембранные ионо-

обменные механизмы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и Са-зависимой АТФ-азы), что приводит к повышению содержания внутриклеточного натрия и кальция и уменьшению калия, в т.ч. в гладкомышечных элементах сосудов. Это увеличивает чувствительность сосудистой стенки к пресорным агентам — катехоламинам и ангиотензину [19].

Инсулин способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, таким образом задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму [20].

Инсулин является мощным фактором, стимулирующим клеточный рост и клеточную пролиферацию, что было продемонстрировано в исследовании на культурах гладкомышечных клеток (ГМК) артерий человека и приматов [21]. ГИ, вызывая пролиферацию ГМК сосудов, суживает их просвет, что приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Определенная роль в генезе АГ при висцеральном ожирении и ИР отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД) [22]. Эндотелий сосудов секретирует большое количество вазоактивных веществ, нейрогормонов и тромбоцитарных медиаторов. В нормальных условиях секретируемые эндотелием вазоконстрикторы (эндотелин, тромбоксан, ангиотензин) и вазодилаторы (оксид азота и простаглицалин) находятся в равновесии. В эксперименте введение инсулина вызывает вазодилатацию и снижение АД. Но у больных с ИР и ГИ отмечается снижение продукции оксида азота и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Это может быть связано с уменьшением чувствительности к инсулину эндотелия, а возможно и с подавляющим влиянием НЭЖК на активность NO-синтетазы.

Есть сведения о влиянии АГ на развитие ИР и даже СД-2. АГ сопровождается хроническим повышением ОПСС, что нарушает доставку и утилизацию глюкозы периферическими инсулин-зависимыми тканями. Со временем это приводит к ИР, гипергликемии, ГИ и развитию МС и СД-2. Таким образом, очевидно, что все патологические проявления при МС, как метаболические, так и сосудистые, патогенетически тесно взаимосвязаны.

По мере прогрессирования ИР количество инсулина, вырабатываемого  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы служит нарушение 1-й фазы секреции инсулина — фазы быстрого высвобождения. Вначале

развивается гипергликемия натощак, затем постпрандиальная. Формируется нарушение толерантности к углеводам, а затем СД-2.

Висцеральное ожирение, ИР, ГИ, гипергликемия и ГЛП способствуют развитию протромботического состояния, а также окислительного стресса (ОС), т.е. интенсивному образованию свободных радикалов — высоко реакционных соединений, которые взаимодействуют с молекулами липидов. Они также связываются с молекулами NO и ингибируют такие его эффекты как вазодилатация, подавление адгезии лейкоцитов, активации, секреции и адгезии тромбоцитов, угнетение экспрессии провоспалительных генов, пролиферации ГМК.

Таким образом, при ОС не только утрачиваются антиатерогенные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Происходит усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и повышение пролиферации ГМК сосудистой стенки.

Окисленные липиды еще более тормозят активность NO, стимулируют секрецию вазоконстрикторов — эндотелина I, тромбоксана А2, которые не только вызывают вазоспазм, но и усиливают пролиферацию ГМК сосудов, а возможно, и являются индукторами апоптоза эндотелиоцитов. Эти процессы способствуют раннему развитию атеросклероза и всех его осложнений.

Определение ИР, ГИ, объема висцерального жира, гормональных показателей возможно и целесообразно для проведения научных исследований в специализированных медицинских учреждениях и лабораториях, т.к. методы эти достаточно трудоемки и дороги.

Однако для врачей первичного звена здравоохранения необходимо было разработать и предложить диагностические критерии, облегчающие скрининг таких пациентов в условиях амбулаторной практики с применением методов, входящих в стандартные обследования.

Критерии диагностики МС ВНОК (2009): основной признак — центральный (висцеральный или абдоминальный) тип ожирения: окружность талии (ОТ) > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин; и дополнительные критерии — АГ (АД  $\geq$  130/85 мм рт.ст.), повышение уровня ТГ ( $\geq$  1,7 ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (> 3,0 ммоль/л), гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки

глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 вышеперечисленных дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС [2,3].

Существует достаточно доказательств тому, что повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ; это позволило экспертам выделить АГ при МС в качестве симптоматической формы, за исключением случаев, когда АГ возникла до появления признаков МС.

В Российских рекомендациях, в отличие от других, присутствует повышение уровня ХС ЛНП как один из критериев диагностики МС. В действительности, гипертриглицеридемия (ГТГ) и повышение ХС ЛНП являются наиболее характерными для МС показателями нарушения липидного обмена. При МС увеличивается объем висцерального жира, что увеличивает образование адипоцитами НЭЖК, которые через портальную вену попадают непосредственно в печень. Это в свою очередь приводит к синтезу ЛОНП, обогащенных ТГ [9]. ДЛП, развившаяся вследствие МС, характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеидов крови. Из количественных изменений липопротеидов наиболее характерными являются повышение уровня ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛОНП, которые являются основными носителями ТГ, а также снижение содержания ХС ЛВП [23].

У больных с МС нередко нарушен катаболизм ЛНП и имеет место увеличение их концентрации в плазме крови из-за того, что состояние ИР меняет конфигурацию апобелка В-100 и частицы ЛНП приобретают более низкую аффинность к ЛНП-рецепторам. Повышение уровня ХС ЛНП у больных с МС может быть обусловлено ростом концентрации ремнантных частиц (липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП)), которые также катаболизируются через апо-В/Е рецепторы. ИР повышает секрецию белка апо-В-100, который служит субстратом для сборки ТГ-богатых частиц — ЛОНП. При эффективном гидролизе ЛОНП конечным продуктом является повышенная концентрация ХС ЛНП, что также может быть одной из причин роста этого класса липопротеидов в плазме крови. У лиц с МС при повышении уровня ТГ из-за эффективной работы гликопротеина СЕТР по принципу «масса-действие» количество эфиров ХС в ЛОНП повышается, а в ЛВП — снижается. Большее количество ЛОНП приводит к большему количеству ЛНП также в результате эффективного гидролиза в каскаде ЛОНП-ЛПП-ЛНП. И, наконец, состояние ИР и МС нередко сопровождается вторичной гиперхолестеринемией (ГХС) из-за накопления висцерального жира, повышенной МТ, т.е. в тех ситуациях, когда снижена активность ЛНП-рецепторов (термин *down-regulation* в англоязычной литературе) [13].

В основе Российских рекомендаций лежит первичная профилактика ССЗ и СД. Краеугольным камнем в лечении ожирения и МС являются немедикаментозные методы, такие как правильное питание, повышение физической активности (ФА), отказ от вредных привычек, т.е. формирование ЗОЖ. Эффективность таких мероприятий доказана результатами многочисленных рандомизированных международных и российских исследований. Эти принципы в полной мере согласуются с планами национального проекта Здоровье, направленными на оздоровление нации.

Министр здравоохранения и социального развития РФ Голикова Т.А. в связи с этим сказала: “Перед нами стоит достаточно сложная задача — ввести здоровье в систему общественных и персональных ценностей, если хотите, сформировать моду на здоровье”. Согласно ее словам, в рамках этого направления Минздравсоцразвития предполагает провести масштабную информационную кампанию, направленную на борьбу с табакокурением и алкоголизмом и на формирование ЗОЖ. “На базе информационно-разъяснительной кампании будут приниматься и другие меры, такие как образование населения, пропаганда и социальная реклама, организация специальных акций, инициирование социальных групп и общественных организаций, работающих на формирование здорового образа жизни,” — отметила глава Минздравсоцразвития.

Набирает темпы работа по внедрению в жизнь принципов ЗОЖ с привлечением телевидения, радио, прессы, ученых, врачей. Эксперты крупных общественных медицинских организаций, таких как ВНОК, РМОАГ, Российская ассоциация эндокринологов, Российская ассоциация по менопаузе, Российская ассоциация гинекологов-эндокринологов и другие медицинские организации активно разрабатывают, непрерывно совершенствуют и внедряют в практику образовательные программы для врачей и населения, включающие лекционные мероприятия, мастер-классы, печатную продукцию. В 2010 г. к этой работе подключилась партия “Единая Россия”, которая планирует провести акцию “Здоровое сердце” более чем в 30 городах России. Эта акция также посвящена привлечению внимания населения и практических врачей к выявлению ФР ССЗ и борьбе с ними. Основными целями повышения медицинских знаний у больных являются помощь больным и членам их семей в понимании природы заболевания и целесообразности того или иного вида лечения, убеждение больных в необходимости сотрудничества с врачами, обучение самоконтролю, поддержанию или даже улучшению КЖ. Процесс обучения больных ВОЗ предлагает рассматривать как важное дополнение к фармакологической и другим видам терапии. Крайне важно разработать и внедрить в практику проведение скрининга среди на-

селения страны для как можно более раннего выявления ФР ССЗ или заболеваний на ранних стадиях их развития. Возможно, на примере проекта "Экспедиция «Здоровое сердце»", это могут быть мобильные бригады медицинских работников и экспресс-лабораторий, которые будут выезжать на предприятия, в учебные заведения и другие организации, либо иные формы диспансеризации.

Только все эти меры в полном объеме: повышение уровня знаний врачей и населения, диспансеризация, своевременное лечение и профилактика ССЗ – помогут улучшить положение с заболеваемостью и смертностью в РФ.

За последние годы благодаря внедрению в жизнь национального проекта «Здоровье» уже отчетливо просматриваются позитивные сдвиги в состоянии здоровья населения России. Намечилась четкая тенденция к снижению смертности от МИ и ИМ. В 2009 г. впервые с середины 90-х годов население России не уменьшилось, а даже выросло на 27 тыс. человек. Если с 1996 г. в России умирали от 100 тыс. до 1,1 млн. человек в год, то, по данным Росстата, в 2009 г. россиян стало не меньше, а больше, и численность населения составила 141 млн. 927 тыс. человек. На 3% снизилась ОС при почти аналогичном повышении рождаемости.

Во время активных действий по оздоровлению населения России, борьбы с ФР ССЗ, в частности одним из опаснейших из них – ожирением, в печати появляется статья американских экспертов с предложением изменить критерии МС [24]. В работе предложено исключить ожирение из разряда основного критерия МС, оставляя его в перечне симптомов. Обоснованием для такого предложения послужило отсутствие точных критериев ОТ как показателя висцерального типа ожирения у представителей разного этноса. При этом в тексте эксперты указывают на основополагающую роль висцерального ожирения в развитии МС и его ССО. В настоящее время используются средние европейские, азиатские, американские и другие критерии ОТ, которые несущественно отличаются друг от друга. Конечно, необходимо проводить крупномасштабные исследования для определения более точных критериев и пограничных значений висцерального ожирения и остальных проявлений МС непосредственно для населения России. Однако на проведение таких исследований требуется время в несколько десятилетий, а это чревато потерями большого числа человеческих жизней. Изменения критериев МС, предлагаемые американскими специалистами, с одной стороны, не столь существенны для ученых, владеющих этой проблемой, с другой стороны, для практикующих врачей в реальном времени необходимы конкретные рекомендации. В противном случае это может исказить значимость такого грозного ФР,

как висцеральное ожирение. В то время, когда, наконец-то, приходит осознание как со стороны практических врачей, так и со стороны населения угрожающей здоровью опасности ожирения, было бы тактической ошибкой принижать значимость висцерального ожирения и его роли в развитии ССЗ и повышенной смертности от них. Это неоправданно и с патогенетической точки зрения.

Российские эксперты не считают обоснованным включение СД-2 в перечень компонентов МС в отличие от рекомендаций Американской Ассоциации Сердца /Национального Института Сердца, Крови и Легких (АНА/NHLBI). Это связано с тем, что понятие «синдром» означает совокупность симптомов с общим патогенезом (БМЭ). Что касается СД-2, то его нельзя отнести к симптому, поскольку он является самостоятельным серьезным заболеванием со своими этиологией и патогенезом, с частую необратимым изменением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Ведущие российские и зарубежные специалисты, изучающие проблему МС, рассматривают его как стадию, предшествующую атеросклерозу и СД-2. Это положение нашло подтверждение в целом ряде клинических и экспериментальных исследований. В свою очередь, атеросклероз и СД-2 служат одними из главных причин фатальных ССЗ и преждевременной смерти. В то же время, при своевременной и адекватно подобранной терапии практически все патогенетические проявления МС являются обратимыми. Таким образом, в основе выделения МС в отдельную нозологию лежит принцип первичной профилактики СД, атеросклероза и их последствий. И только при таком видении проблемы обоснованно само определение понятия МС.

Российские эксперты к МС относят критерии, принятые ВНОК в 2007 г. и скорректированные в 2009 г., где центральным признаком является висцеральное ожирение. Принятые критерии вполне обоснованы и корректны с учетом их патогенеза, а также особенностей системы здравоохранения, социально-экономической и политической ситуации в стране. Ничто не мешает пользоваться средними значениями ОТ для европеоидной расы до тех пор, пока не будут установлены нормативы этого показателя для населения России. Российские рекомендации по диагностике и лечению МС – важный инструмент для врачей первичного звена здравоохранения, позволяющий своевременно диагностировать МС и принимать все необходимые меры его лечения и профилактики.

Во всем мире треть смертей ежегодно приходится на ССЗ. Более 50% летальных исходов и случаев инвалидности, связанных с этой патологией, могли бы быть предотвращены при должном внимании со стороны врачей и самих пациентов к ФР. Эксперты по МС надеются, что разработанные и предложенные критерии

и алгоритм диагностики МС для учреждений системы здравоохранения РФ различного уровня (от первичного звена до специализированных лечебно-диагностических центров) позволят осуществлять своевременную диагностику МС. При условии своевременно начатой

и адекватно подобранной терапии и внедрения мероприятий по изменению образа жизни пациентов можно ожидать значительного снижения частоты развития ССО, СД-2 и улучшения КЖ населения России.

## Литература

1. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;(5 приложение):5-32.
2. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;(6 приложение 2):5-32
3. Purnell J.Q., Brunzell J.D. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistans syndrome. *Curr Opin Lipidol* 1997;8(1):17-22.
4. Stevens J., Cai J., Pamuk E.R., et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998;338:1-7.
5. Lapidus L., Bengtsson C., Larsson B. et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1257-61.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
7. Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J. et al. Regional distribution of body fat, plasma insulin, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
8. Sims E.A., Danforth E. Jr., Horton E.S. et al. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973;29:457-96.
9. Piatti P.M., Monti L.D., Pacchioni M. et al. Forearm insulin-and-non-insulin mediated glucose uptake and muscle metabolism in man: role of free fatty acids and blood glucose levels. *Metabolism* 1991;40:926-33.
10. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose-fatly acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-9.
11. Evans D.J., Murrey R., Kisselbah A.H. Relationship between skeletal muscles insulin resistance, insulin mediated glucose disposal, and insulin binding. Effects of obesity and body fat topography. *J Clin Invest* 1984;74(4):1515-25.
12. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity — indused insulin resistance in mice lacking TNF alpha function. *Nature* 1997;389:610-4.
13. Dietschy J.M., Turley S.D., Spady D.K. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993;34:1637-59.
14. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympatoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
15. Frazee E., Donner C.C., Swislocki A.L. et al. Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:807-11.
16. Flier J.S. Leptin resistance and obesity. Presented at the 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. June 13, 2000; San-Antonio, Texas.
17. Randle P.J., Priestman D.A., Mistry S.C., Halsall A. Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal. *J Cell Biochem* 1994;55 Suppl:1-11.
18. Ferrari P., Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990;8:491-500.
19. DeFronzo R.A., Goldberg M., Agus Z.S. The effect of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976;58:83-90.
20. DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R. et al. The effect of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
21. Kamide K., Hori M.T., Zhu J.H. et al. Insulin-mediated growth in aortic smooth muscle and the vascular rennin-angiotensin system. *Hypertension* 1998;32:482-7.
22. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L. et al. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999;21:22-9.
23. Laakso M. Epidemiology of diabetic dislipidemia. *Diabetes Rev* 1995;3:408-22.
24. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.

## ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ О ВОЗМОЖНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КЛОПИДОГРЕЛА. КАКОЙ ДОЛЖНА БЫТЬ СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ?

С.Ю.Марцевич\*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

**Предупреждение Американской ассоциации кардиологов о возможной неэффективности клопидогрела. Какой должна быть современная терапия антиагрегантами?**

С.Ю.Марцевич\*

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

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Обсуждается предупреждение Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов о возможности неэффективного лечения клопидогрелом. Рассматриваются причина данной резистентности к терапии клопидогрелом и возможные пути ее преодоления.

**Ключевые слова:** клопидогрел, генетический полиморфизм CYP2C19, антиагрегантная терапия.

**РФК 2010;6(4):607-609**

**ACC/ANA clopidogrel clinical alert. What must be modern antiplatelet therapy?**

S.J. Martsevich\*

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

Chair of Evidence Based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The ACC/ANA clopidogrel clinical alert about the possibility of ineffective treatment with clopidogrel is discussed. The reason of this resistance to clopidogrel therapy and possible ways to overcome it is considered.

**Key words:** clopidogrel, genetic CYP2C19 polymorphism, antiplatelet therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):607-609**

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

В самом конце июня 2010 г. Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов издали совместный документ для практических врачей, предупреждающий о возможности неэффективного лечения одним из самых широко используемых в настоящее время антиагрегантов — клопидогрелом [1]. Этот препарат, относящийся к группе тиенопиридинов, обладает выраженным антиагрегантным действием и назначается, как правило, в комбинации с аспирином (так называемая двойная антиагрегантная терапия). Он фактически стал стандартом лечения у больных с высоким риском тромботических осложнений, в первую очередь во время и после острого коронарного синдрома, а также после проведения инвазивных коронарных вмешательств с установкой стентов. В настоящее время клопидогрел принимают огромное количество больных: уже в

2006-2008 гг. он занимал третье место по объему продаж среди всех лекарств в США. Учитывая огромный авторитет Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов не только в США, но и во всем мире, можно только догадываться, к каким последствиям приведет знакомство с этим документом практических врачей и принимающих клопидогрел пациентов.

Фактически, цитируемый документ стал комментарием к внесенному FDA в марте 2010 г. исправлению в инструкцию по применению клопидогрела. Поводом для этого, как ни странно, послужило небольшое исследование, выполненное на 40 здоровых добровольцах. Последнее продемонстрировало увеличенную агрегацию тромбоцитов у лиц с генетически детерминированной нарушенной функцией фермента CYP2C19, превращающего клопидогрел в фармакологически активное вещество. Эта инструкция информирует врачей и больных, которым назначается антиагрегантная терапия клопидогрелом, о возможной неэффективности этого препарата вследствие особенностей его метаболизма у лиц с генетически измененными ферментами,

*Сведения об авторах:*

**Марцевич Сергей Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

способствующими превращению клопидогрела. В таких случаях советуется либо назначать вместо клопидогрела другие антиагреганты, либо назначать клопидогрел в увеличенных дозах (как нагрузочных, так и разовых). Отмечается, однако, что хотя такая схема лечения и усилит антиагрегантное действие препарата, нет никаких подтверждений тому, что она даст благоприятный долговременный результат в отношении влияния на исходы заболевания.

Документ Американской ассоциации кардиологов достаточно подробно комментирует решение FDA и анализирует многочисленные имеющиеся на сегодняшний день доказательства возможной неэффективности клопидогрела. Действительно, дополнительный анализ результатов ряда крупных рандомизированных контролируемых исследований, а также ряда крупных когортных исследований дает основания выделить подгруппы больных, у которых применение клопидогрела не предотвращает тромботических осложнений. Так, например, субисследование, проведенное в рамках известнейшего исследования TRITON-TIMI 38, отметило увеличение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у больных с CYP2C19\*2 полиморфизмом, получающих клопидогрел, на 53% (по сравнению с больными без полиморфизма) [2].

Обсуждается вопрос, реально ли в настоящее время выявлять больных с особенностями метаболизма клопидогрела, которые могут оказаться в дальнейшем нечувствительны или малочувствительны к терапии клопидогрелом. Одним из путей является проведение генотипирования у всех больных, которым назначается клопидогрел, с целью выявления лиц с так называемым генетическим полиморфизмом. Эта проблема неоднократно обсуждалась и ранее [3]. Очевидно, что предсказательная точность такого теста в настоящее время неясна, как неясна и возможность его широкого применения в практической медицине. Кроме того, генотипирование не решит проблему еще и потому, что генетический полиморфизм определяет далеко не все случаи нечувствительности к клопидогрелу (по мнению некоторых авторов, этим объясняется не более 12-20% случаев нечувствительности к препарату) [1].

Один из возможных путей преодоления нечувствительности к клопидогрелу заключается в использовании увеличенных доз этого препарата (как нагрузочных, так и ежедневных). Действительно, в ряде исследований продемонстрировано, что нагрузочные дозы клопидогрела в 600 и даже 900 мг и последующие поддерживающие дозы в 150 мг в целом лучше подавляют агрегацию тромбоцитов, чем стандартные дозы этого препарата [4]. Однако исследований по применению таких схем приема клопидогрела именно у резистентных к нему больных немного, а данные о долгосрочных преимуществах в эффективности и вовсе от-

сутствуют.

Намного более перспективным, по-видимому, является использование вместо клопидогрела других препаратов из группы антиагрегантов, среди которых называют в первую очередь прасугрел. Данный препарат, как и клопидогрел, относится к группе тиенопиридинов, но, в отличие от клопидогрела, быстрее метаболизируется в печени. Преимущества прасугрела перед клопидогрелом во влиянии на отдаленные исходы (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт) были доказаны в упоминавшемся выше исследовании TRITON-TIMI 38 [2]. Еще более перспективным, по-видимому, является применение тикагрелора — антиагреганта, не относящегося к группе тиенопиридинов, который является обратимо действующим антагонистом связывания P2Y<sub>12</sub> рецепторов. Тикагрелор в отличие от клопидогрела не является пролекарством, его фармакокинетика в значительно меньшей степени зависит от индивидуальных особенностей больного. Крайне важно, что тикагрелор в недавно проведенном исследовании PLATO доказал преимущества перед клопидогрелом во влиянии и на показатели смертности [5].

Документ Американской ассоциации кардиологов фактически не дает конкретного совета практически врачу. Он лишь подводит итог накопившимся сведениям и призывает максимально соблюдать современные клинические рекомендации, определяющие показания к терапии антиагрегантами, предупреждая, однако, что такая терапия с использованием клопидогрела в ряде случаев может не дать желаемого эффекта. На сегодняшний день у практического врача нет никакого инструмента ни для выявления лиц, нечувствительных к терапии антиагрегантами, ни для контроля за эффективностью этой терапии. Это связано с тем, что до сих пор нет общепринятых стандартизованных методов определения агрегации тромбоцитов в клинической практике. Фактически, назначая эти препараты, мы ориентируемся только на данные доказательной медицины, очевидно, свидетельствующие о том, что их применение способно существенно снизить риск смерти и других осложнений, связанных с тромбообразованием. При использовании новых препаратов с позиции доказательной медицины можно ожидать более выраженного эффекта в отношении улучшения прогноза заболевания.

От себя отметим, что проблема резистентности к терапии антиагрегантами не нова, она хорошо изучена на примере родоначальника этих препаратов — аспирина [6,7]. Считалось, что применение клопидогрела решит большинство проблем, связанных с терапией аспирином, однако оказалось, что многие недостатки аспирина присущи и клопидогрелу. Тем не менее, на сегодняшний день есть все основания считать, что

уже появившиеся на рынке новые антиагреганты, в первую очередь прасугрел и тикагрелор, позволят сделать терапию еще более эффективной и не менее безопасной. Поводом для такого оптимизма служат, в первую очередь, данные уже завершенных контролируемых исследований (TRITON-TIMI 38 и PLATO) [2,5,8].

Неясно, потребуются ли в дальнейшем полностью отказаться от применения клопидогрела (как это случилось с его предшественником тиклопидином) или за ним сохранится определенная ниша в терапии антиагрегантами (как это случилось с аспирином, от широкого использования которого никто отказываться не собирается). Неясно также, насколько реально в настоящее время использовать новые препараты-антиагреганты по финансово-экономическим соображениям.

Ситуация с лечением антиагрегантами может по-разному складываться в разных странах. На рынке в США клопидогрел до сих пор представлен только оригинальным препаратом (Плавикс), переход на новые оригинальные препараты (из них в настоящее время в США зарегистрирован только прасугрел – Эффиент; регистрация тикагрелора только ожидается) сильно не скажется на стоимости лечения. Принципиально иная ситуация в России: здесь в последнее время активно появляются дженерики клопидогрела, стоимость лечения

которыми существенно меньше, чем стоимость лечения оригинальным препаратом (хотя неоднократно высказывались сомнения, все ли эти дженерики в полной мере копируют свойства оригинального препарата). Прасугрел и тикагрелор должны быть зарегистрированы в России в самом обозримом будущем. Поэтому возникает вполне понятный вопрос: чем будут реально лечиться многочисленные российские больные? Доказанно более эффективными (но и значительно более дорогими) современными антиагрегантами или доказанно менее эффективными, но при этом значительно более дешевыми препаратами клопидогрела в виде дженериков?

На решение вопроса о том, какой будет реальная клиническая практика в ближайшее время, могут повлиять как чисто административные решения (как это сделала FDA в США), так и в определенной степени мнения специалистов в соответствующей области. Наверняка следует ожидать и резкого обострения информационных войн между различными фармацевтическими компаниями, заинтересованными в реализации соответствующих лекарственных препаратов. Хотелось бы, чтобы все эти события пошли на пользу реальным больным, нуждающимся в современной эффективной и безопасной терапии, предупреждающей развитие тромбозов.

## Литература

- Holmes D., Dehmer G., Kaul S. et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):321-41.
- Montalescot G., Wiviott S., Braunwald E. et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723-731.
- Storey R. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009; 373(9660): 276-278.
- Hulot J.S., Wuerzner G., Bachelot-Loza C. et al. Effect of an increased clopidogrel maintenance dose or lansoprazole co-administration on the antiplatelet response to clopidogrel in CYP2C19-genotyped healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2010;8(3):610-3.
- Cannon C., Harrington R., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375(9711): 283-293.
- Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7637):195-8.
- Gasparyan A.Y., Watson T., Lip G.Y. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(19): 1829-1843.
- Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010; 375(9711): 263-265.

Поступила 17.08.2010  
Принята в печать 17.08.2010

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

## ПЕРЕСМОТРЕННОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ CONSORT О СТАНДАРТАХ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИСПЫТАНИЙ: РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн,  
П.К. Гёче, Т. Ланг от группы CONSORT

(Douglas G. Altman, Kenneth F. Schulz, David Moher, Matthias Egger, Frank Davidoff, Diana Elbourne,  
Peter C. G. Tzsche, Thomas Lang, for the CONSORT Group)

Перевод Н. Чипигиной

В настоящее время существуют многочисленные доказательства, свидетельствующие о недостаточном качестве отчетов о результатах рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Недавно проведенные методологические исследования указывают на то, что недостатки отчетной документации и дизайна сопряжены с систематическими ошибками при оценке эффектов лечения. Такие систематические ошибки наносят серьезный ущерб РКИ, главным отличительным достоинством которых является именно устранение систематических ошибок. Систематические ошибки при РКИ отражают недостатки научного подхода, а это, в свою очередь, несет угрозу нарушения надлежащих этических норм.

Для улучшения качества представления результатов РКИ группой ученых и редакторов было разработано заявление CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials – Единые стандарты представления результатов испытаний). В заявлении представлены перечень вопросов и схема проведения РКИ, которые могут быть использованы авторами при составлении отчетов о результатах. Многие ведущие медицинские журналы и крупные международные редакционные группы признали стандарты CONSORT. Эти стандарты облегчают критическую оценку и интерпретацию полученных результатов, обеспечивая авторов руководством, как улучшить отчеты об испытаниях.

Цель этой разъясняющей и уточняющей статьи – способствовать более широкому применению, пониманию и распространению стандартов CONSORT. В ней дается разъяснение смысла и обоснование применения каждого из пунктов, включенных в перечень вопросов. Для большинства пунктов приводится хотя бы один пример правильного представления результатов и, при возможности, библиографические ссылки на соответствующие эмпирические исследования. Также включены несколько примеров блок-схем проведения РКИ.

Заявление CONSORT как разъясняющий и уточняющий документ, а также соответствующий веб-сайт (<http://www.consort-statement.org>) должны быть полезными источниками для усовершенствования отчетов о результатах рандомизированных испытаний.

Ann Intern Med. 2001;134:663-694

[www.annals.org](http://www.annals.org)

«Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) – превосходная технология, пригодная для широкого применения, но, как и все остальное, имеющая свои недостатки. Когда людям приходится проводить наблюдения, всегда существует вероятность систематических ошибок» [1].

При хорошем планировании и правильно выполненной рандомизации контролируемые испытания обеспечивают наилучшие доказательства эффективности лечебных вмешательств\*, но при неадекватных методологических подходах такие испытания ассоциированы с преувеличенными оценками эффектов лечения [2-5]. Систематическое отклонение\* результатов при плохой структуре испытания и недостаточном качестве отчетов может привести к принятию ошибочных решений на всех уровнях оказания медицинской помощи: от лечения конкретного пациента до разработки национальной политики в области здравоохранения.

Критическая оценка качества клинических испытаний возможна только при условии, если в опубликованных отчетах представлены точные и подробные описания структуры, выполнения и анализа данных РКИ. Однако такие отчеты, отнюдь не являясь прозрачными,

часто представляют неполную информацию о РКИ [6-9], что усугубляет проблемы, возникающие из-за плохой методологии [10-15].

### Неполное и неточное представление результатов в отчетах

Во многих обзорных статьях были отмечены недостатки опубликованных отчетов о результатах клинических испытаний. Например, информация о том, применялся ли слепой метод при оценке исходов, была представлена лишь в 30% из 67 отчетов о РКИ, опубликованных в четырех ведущих медицинских журналах в 1979 и 1980 годах [16]. Аналогично, только в 27% из 45 отчетов, опубликованных в 1985 году, было дано определение первичной конечной точки\* испытания [14], и только в 43% из 37 испытаний с отрицательными результатами, опубликованных в 1990 году, сообщалось о расчете размера выборки\* [17]. Отчеты о РКИ не только часто бывают неполными, но иногда и неточными. Из 119 сообщений, в ко-

\*Определение терминов, помеченных звездочкой, дано в «Словаре терминов» в конце статьи

торых утверждалось, что данные обо всех участниках\* были включены в окончательный анализ в составе тех групп, к которым они были исходно предписаны (анализ «intention to treat» — «анализ, проводимый из допущения, что все больные получили предписанное вмешательство»\*), в 15 (13%) пациентов исключали или не анализировали всех пациентов в соответствии с исходным распределением [18]. Во многих обзорах было также показано, что недостатки часто встречаются в отчетах о результатах РКИ, опубликованных в специализированных журналах [19-29], а также в журналах, изданных не на английском языке [30, 31].

Правильная рандомизация\* устраняет систематические ошибки\* и является ключевым компонентом высококачественных РКИ [32]. Успешная рандомизация возможна при двух условиях: генерации\* непредсказуемой последовательности распределения участников и маскировании\* этой последовательности от исследователей, которые проводят включение больных (таблица 1) [2, 21]. К сожалению, информация о ме-

**Таблица 1. Распределение участников по группам лечения. Принципы и преимущества рандомизации**

Метод, используемый для распределения участников испытания в группы лечения или других вмешательств, является критически важным аспектом структуры клинического испытания. Рандомизация (случайное распределение)\* считается предпочтительным методом, который уже более 50 лет успешно применяется при клинических испытаниях [33]. Рандомизация имеет три основных преимущества [34]. Во-первых, исключает систематическую ошибку, связанную с отбором участников в группы лечения. Сравнение лечебных воздействий без рандомизации может стать предвзятым из-за предпочтительного отбора (сознательно или нет) определенных больных для проведения определенного варианта лечения. Во-вторых, случайное распределение облегчает маскирование вмешательств\* от исследователей, участников и экспертов, оценивающих исходы, например, путем использования плацебо, что уменьшает вероятность возникновения систематических ошибок после назначения лечения [35]. В-третьих, рандомизация позволяет применить теорию статистической вероятности, чтобы выразить степень правдоподобия того, что любые различия в частоте клинических исходов\* между группами носят лишь случайный характер [36]. Предотвращение систематических ошибок, связанных с отбором и воздействием сопутствующих вмешивающихся факторов\*, является наиболее важным преимуществом рандомизации [37].

Успешная рандомизация на практике зависит от двух взаимосвязанных аспектов: адекватной генерации непредсказуемой последовательности распределения участников в группы и маскирования этой последовательности до назначения вмешательства [2, 21]. Ключевой вопрос заключается в том, известна или предсказуема эта система распределения для лиц, участвующих в отнесении участников к той или иной группе сравнения\* [38]. Поэтому система распределения по видам лечения должна быть построена таким образом, чтобы лица, проводящие включение пациентов, не знали заранее о том, какое лечение получит следующий больной — это называется сокрытием распределения\* [2, 21]. Правильное сокрытие отнесения участников в группы вмешательства является защитой, не позволяющей узнать предстоящие пациентам варианты воздействий, тогда как эффективная случайная последовательность предотвращает безошибочное прогнозирование будущих назначений, основанное на информации о предшествующих назначениях.

тодах, использованных для распределения больных по группам вмешательства, как правило, представляется недостаточно. Например, анализ 206 сообщений, которые были опубликованы в журналах по акушерству и гинекологии как рандомизированные контролируемые испытания, показал, что по меньшей мере 5% из них не были по-настоящему рандомизированными [21]. По-видимому, эта оценка является заниженной, так как в большинстве современных публикаций не содержится адекватной информации о методе распределения участников [19, 21, 23, 25, 30, 39].

### Совершенствование представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний: заявление CONSORT

DerSimonian et al. [16] предположили, что "редакторы журналов могли бы значительно улучшить публикации результатов клинических испытаний, предоставив авторам перечень пунктов, строгого изложения которых они ожидают". В начале 90-х годов двумя группами редакторов журналов, исследователей и специалистов по методологии были независимо опубликованы рекомендации по составлению отчетов об испытаниях [40, 41]. Позднее была опубликована редакционная статья D.Rennie [42], в которой он призвал эти две группы встретиться и разработать единые рекомендации. Результатом этого стало заявление CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials — Единые стандарты представления результатов испытаний) [43].

Заявление CONSORT (или просто CONSORT для удобства изложения) включает в себя перечень основных вопросов, которые должны быть отражены в отчетах о результатах РКИ, и схему документального представления динамики числа участников на разных этапах испытания (схема проведения исследования). Заявление CONSORT ориентировано, в первую очередь, на испытания с двумя параллельными группами сравнения, но большинство его положений также применимы и для исследований с другой структурой, таких как исследования эквивалентности, факторные, кластерные, а также перекрестные испытания. В настоящее время готовятся модификации перечня стандартов CONSORT для представления результатов испытаний с этими и другими вариантами дизайна.

Цель CONSORT — облегчить критическую оценку и интерпретацию РКИ путем обеспечения авторов руководством о том, как улучшить представление результатов их исследований. Кроме того, рецензенты и редакторы журналов могут использовать CONSORT для облегчения выделения исследований, отчеты о которых трудно интерпретировать или в отчетах которых имеется большая вероятность систематических ошибок. Од-

нако это не означает, что стандарты CONSORT должны использоваться в качестве инструмента оценки качества исследований. Скорее, содержание заявления CONSORT нацелено на повышение достоверности\* и обобщаемости (применимости)\* результатов испытаний (иначе — внутренней и внешней валидности\* испытаний). В отчеты также должны быть включены многие разделы, прямо не указанные в перечне CONSORT, например, информация об одобрении исследования этическим комитетом, получении информированного согласия от участников, наличии Комитета по защите данных и мониторингу, а также источниках финансирования. Кроме того, должны быть представлены надлежащим образом и другие аспекты испытаний, такие как информация, необходимая для анализа эффективности затрат [44-46] и оценки качества жизни [47].

### Пересмотренное заявление CONSORT: разъяснения и уточнения

С момента публикации в 1996 году стандарты CONSORT признаны большим числом журналов [48-51] и рядом сообществ редакторов, включая Международный комитет редакторов медицинских журналов, известный как Ванкуверская группа (Vancouver Group) [52]. Накапливается все больше доказательств того, что с введением стандартов CONSORT улучшилось качество сообщений о результатах РКИ [53, 54]. Однако CONSORT — это продолжающийся проект, и стандарты периодически пересматриваются [3]. Вариант заявления CONSORT 1996 года вызвал много замечаний и некоторую долю критики [43]. Так, С.Л. Meinert [55] указал, что в документе недостаточно ясно определены используемые термины, а информация о числе участников, представленная в схеме проведения РКИ, является неполной. Работа по пересмотру стандартов CONSORT началась в 1999 году, обновленный перечень вопросов приведен в таблице 2, а пересмотренная блок-схема проведения РКИ — на рисунке 1 [56-58].

Во время работы над обновленным вариантом стало очевидным, что разъяснение и уточнение основных принципов CONSORT поможет исследователям и другим лицам при написании или оценке отчетов об испытаниях. В данной статье будут рассмотрены логическое обоснование и научная основа каждого из пунктов перечня (таблица 2) с примерами правильного представления результатов РКИ в ранее опубликованных отчетах (дополнительные примеры см. на сайте [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)). В этих примерах для упрощения были удалены ссылки авторов на другие публикации; однако при необходимости источники информации всегда должны цитироваться, как, например, для поддержки методологических подходов, еще не получивших распространения. При возможности в статье представляются результаты соответствующих темати-

ке эмпирических исследований. Более широкое обсуждение методологических аспектов предлагается во множестве превосходных книг о клинических испытаниях [59-61].

Для удобства изложения в статье используются термины "лечение" и "больной", хотя нельзя не признать, что не все вмешательства, оценивающиеся в РКИ, формально являются лечением, и не все участники испытаний являются больными.

### Перечень вопросов

#### Название и резюме

**Пункт 1.** Каким способом участники были распределены в группы вмешательства (например, «случайным распределением», «рандомизированно», «в случайном порядке»)

#### Примеры

Название: «Уменьшение курения с помощью ингаляционной заместительной никотинотерапии: двойное слепое рандомизированное клиническое испытание с оценкой эффективности и безопасности» [62].

Резюме: «Структура исследования: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание» [63].

#### Разъяснение

Возможность найти соответствующую публикацию в электронной базе данных зависит в значительной степени от того, как она была проиндексирована. Публикация может быть не внесена в базу данных MEDLINE Национальной медицинской библиотеки как отчет о РКИ, если авторы не сообщают об этом явно. Для обеспечения надлежащей индексации исследования как РКИ авторы должны четко указать в резюме своего сообщения, что участники испытания были распределены в группы сравнения рандомизированно. Возможны следующие формулировки: «участники были случайно распределены в группы...», «выбор лечения был рандомизированным» или «участники были отнесены к группам вмешательства с помощью случайного распределения». Для обеспечения быстрой идентификации публикации как отчета о РКИ также настоятельно рекомендуется использовать термин «рандомизированное» в её названии.

В середине 90-х годов электронный поиск в базе данных MEDLINE позволял получить лишь около половины всех РКИ, имеющих отношение к определенной теме [64]. Этот недостаток был устранен, в частности, благодаря работе Кокрановского сотрудничества, участниками которого к 1999 году было выявлено почти 100 000 РКИ, которые ранее не были проиндексированы в качестве РКИ в MEDLINE. Индексация этих публикаций была соответственно изменена [65]. Следование этим рекомендациям должно улучшить точность индексации медицинских публикаций в будущем.

Таблица 2. Перечень вопросов, которые должны быть включены в отчет о результатах рандомизированного испытания [56-58]

Раздел или тема отчета	Номер пункта	Описание вопросов	Страница
Название и резюме	1	Каким способом участники были распределены в группы вмешательства (например: «случайным распределением», «рандомизированно», «в случайном порядке»)	
Введение			
Актуальность	2	Научные предпосылки и обоснование целесообразности исследования	
Методы			
Участники	3	Критерии включения участников, условия и место проведения испытания и получения данных	
Вмешательства	4	Точное описание вмешательств, которые были запланированы в каждой из групп, как и когда они проводились	
Цели	5	Конкретные цели исследования и проверяемые гипотезы	
Исходы	6	Четкое определение первичных и вторичных исходов, критериев их оценки и, если возможно, любых методов, применявшихся для повышения точности оценки (например: многократных измерений, обучения исследователей, оценивающих клинические исходы)	
Размер выборки	7	Как был рассчитан размер выборки и, если необходимо, обоснование всех промежуточных анализов и правил прекращения исследования	
Рандомизация			
Генерация случайной последовательности	8	Метод генерации случайной последовательности распределения включая детальное определение любых особенностей ограниченной рандомизации (например: рандомизации внутри блоков, стратифицированной рандомизации)	
Соккрытие распределения	9	Способ технического обеспечения применения случайной последовательности распределения (например: получение указаний в пронумерованных контейнерах или по централизованной телефонной связи) с уточнением, была ли случайная последовательность скрытой до назначения вмешательства	
Выполнение распределения	10	Кто проводил генерацию случайной последовательности распределения, кто включал участников в исследование, кто распределял участников в соответствующие группы	
Ослепление (маскирование) вмешательства	11	Применялся слепой метод или маскирование вмешательств в отношении участников, медицинского персонала, назначавшего лечение, и исследователей, оценивающих клинические исходы, и как оценивалась эффективность ослепления	
Методы статистического анализа	12	Статистические методы, применявшиеся при сравнении групп по первичным исходам; статистические методы, применявшиеся при вспомогательном анализе данных, например, при анализе в подгруппах или скорректированном анализе	
Результаты			
Динамика распределения участников	13	Динамика распределения участников на каждом этапе исследования (рекомендуется представлять в виде схемы проведения исследования) с указанием в каждой группе числа рандомизированно распределенных участников; числа участников, получавших запланированное лечение; числа пациентов, которые завершили исследование согласно протоколу; числа участников, данные о которых были включены в анализ первичных исходов. Описание отклонений от запланированного протокола исследования с их обоснованием	
Набор больных	14	Определение дат начала и конца периодов включения и наблюдения больных	
Исходные данные	15	Исходные демографические и клинические характеристики участников в каждой из групп	
Число участников, данные которых были включены в анализ	16	Число участников в каждой из групп, данные которых были включены в анализ любого вида (в знаменателе), а также информация о том, проводился ли анализ в соответствии со случайным распределением в группы лечения («intention to treat»). По возможности следует представлять абсолютное число участников (т.е. 10 из 20 больных, а не 50% больных)	
Исходы и оценка эффекта	17	Итоговый результат для каждого из основных и дополнительных клинических исходов в каждой группе, а также рассчитанный размер эффекта и точность его оценки (например, 95% доверительный интервал)	
Дополнительный анализ	18	Разрешение вопросов, связанных с множественностью влияний путем представления любых других (кроме основного) видов проведенного анализа, включая анализ в подгруппах и скорректированный анализ с указанием, какие виды дополнительного анализа были запланированы, а какие было решено провести уже в ходе исследования	
Неблагоприятные эффекты	19	Все неблагоприятные или побочные эффекты, зарегистрированные в каждой из групп вмешательства	
Обсуждение			
Интерпретация полученных результатов	20	Интерпретация полученных результатов с учетом выдвинутой гипотезы исследования, источников потенциальных систематических ошибок, или погрешностей, или проблем, ассоциированных с множественностью анализов или исходов	
Обобщаемость результатов исследования	21	Обобщаемость (внешняя валидность, применимость) результатов испытания	
Итоговая интерпретация доказательств	22	Общая интерпретация результатов в связи с имеющимися современными доказательствами	

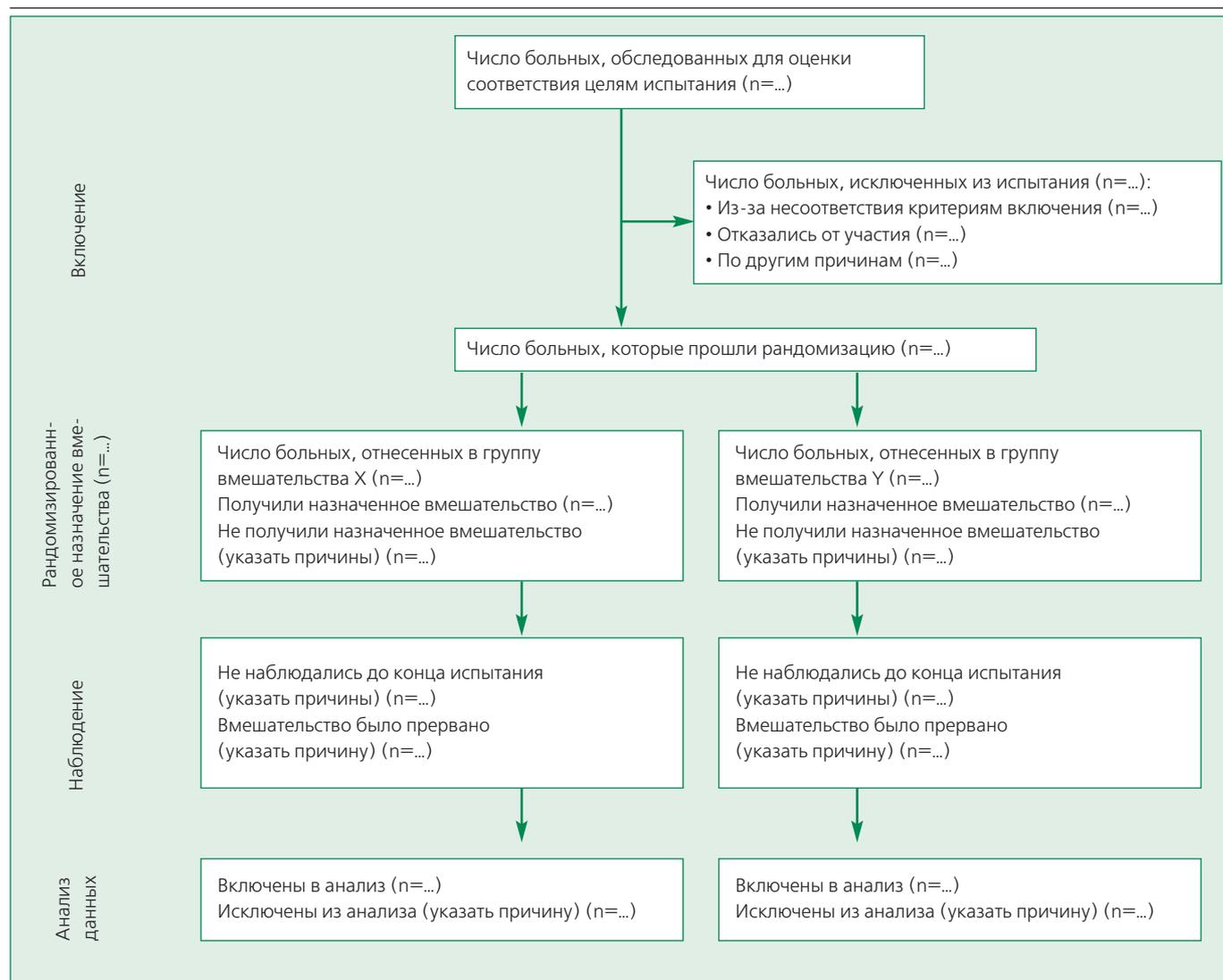


Рисунок 1. Схема проведения РКИ, пересмотренная CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials — Единые стандарты представления результатов испытаний). Рекомендуемый эталон графического представления динамики распределения участников на всех стадиях рандомизированного исследования [56-58]

При необходимости сжато изложить содержание статьи рекомендуется использовать структурированные тезисы, которые обеспечивают читателям стандартизованную информацию по разделам, касающимся структуры, проведения и анализа данных испытания [66]. Некоторые исследования показали, что структурированные тезисы имеют более высокое качество по сравнению с традиционными описательными [67] и облегчают читателям получение информации [68].

## Введение

**Пункт 2.** Научные предпосылки и обоснование целесообразности исследования

### Пример

«Туннельный синдром запястного канала обусловлен компрессией срединного нерва в запястном канале и является частой причиной боли в руке, особенно у женщин. Местное введение кортикостероидов является одним из рекомендованных вариантов лечения

этого синдрома.

Одна из методик заключается в инъекции кортикостероидов проксимальнее запястного канала (но не в сам канал). Обоснованием для введения препаратов в этом месте служит то, что на ладонной стороне предплечья рядом с запястьем нередко наблюдается отек, который может способствовать сдавливанию срединного нерва. Кроме того, при инъекции кортикостероидов в этом месте риск повреждения срединного нерва меньше, чем при введении в узкий запястный канал. Целесообразность использования лигнокаина (лидокаина) вместе с кортикостероидами имеет двойственное обоснование: инъекция становится безболезненной, а снижение чувствительности после инъекции подтверждает правильность выполнения процедуры.

В ходе двойного слепого рандомизированного испытания было изучено, во-первых, исчезают ли симптомы заболевания после введения кортикостероидов

проксимальнее запястного канала, и во-вторых, у какой части больных при последующем наблюдении после такого лечения не было рецидива симптомов заболевания» [69].

**Разъяснение**

Как правило, раздел «Введение» состоит из свободно изложенного неструктурированного текста, в котором авторы объясняют научные основы или смысл исследования, а также научное обоснование его целесообразности. Обоснованием может быть необходимость разрешения научного медицинского вопроса (например, сравнения биодоступности двух лекарственных форм препарата или оценки возможного влияния препарата на функцию почек) или потребность практической медицины (например, разработка клинических рекомендаций к практическому применению путем сопоставления клинических эффектов двух альтернативных методов лечения). Авторы должны привести все имеющиеся доказательства преимущественного эффекта любого активного вмешательства, включенного в испытание. Кроме того, во введении следует предложить правдоподобное объяснение возможного механизма действия исследуемого вмешательства, особенно если ранее оно применялось редко или вообще не применялось [70].

В Хельсинкской декларации говорится, что биомедицинские исследования с участием людей должны ос-

новываться на глубоком знании научной литературы [71]. Это означает, что неэтично подвергать людей неоправданному риску при испытании. Показано, что некоторые клинические испытания были ненужными, поскольку вопросы, которые в них рассматривались, уже были решены или могли быть решены при систематическом обзоре существующей литературы [72]. Таким образом, во введении должна быть обоснована необходимость в проведении нового испытания. В идеале, введение должно содержать ссылку на систематический обзор предыдущих аналогичных испытаний или указание на отсутствие таких испытаний [73].

В первой части введения авторы должны описать проблему, которая вызвала необходимость исследования. Характер, масштаб и серьезность этой проблемы должны обеспечить предпосылки и веские основания для проведения исследования. Такая информация часто отсутствует в отчетах о РКИ. Далее авторы должны кратко описать подходы, которые были предприняты к широкому изучению данной проблемы. Также может быть целесообразным во введении сформулировать цели\* испытания (пункт 5).

*(Продолжение в следующем номере)*

*Со списком литературы можно ознакомиться на сайте*

*<http://www.consort-statement.org>*

*или запросить в издательстве по адресу: [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)*

## ПРАВИЛА предоставления и публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4 от 18.12.06), Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

### 1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

**110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.**

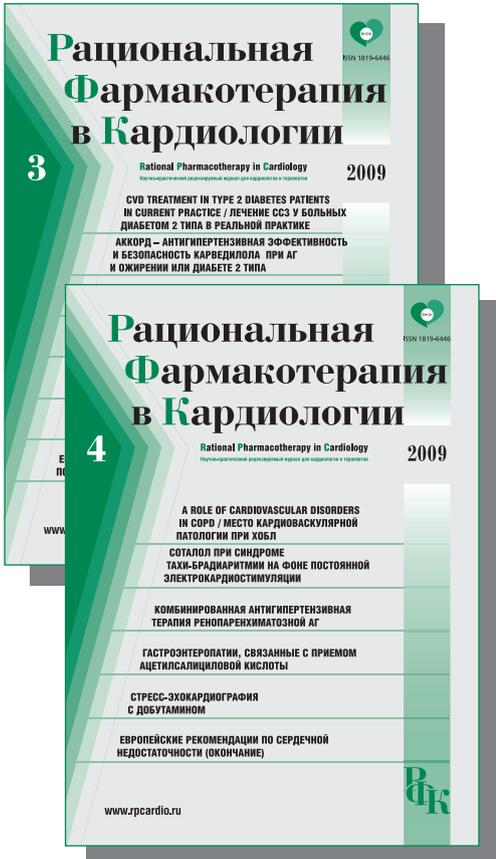
**Тел.: (495) 625-37-49;**

**или по электронному адресу: E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru, rpc@sticom.ru**

- Статью (или сопроводительное письмо) должны подписать все авторы. В случае передачи статьи в Редакцию по электронной почте к отправлению должна быть приложена сканированная копия первой страницы статьи (или сопроводительного письма) с подписями авторов.
- Вначале пишутся название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, их должности, полное название всех учреждений, из которых вышла статья, с обязательным указанием полного почтового адреса (с индексом) также для всех учреждений.
- В обязательном порядке следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон, адрес электронной почты (e-mail). При опубликовании статьи данный автор будет указан как ответственный за переписку с читателями.
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.
- Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материал и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
- Все статьи, основанные на описании результатов оригинальных исследований с участием людей, должны содержать сведения о получении исследователями информированного согласия больных, соответствии исследования требованиям Хельсинкской декларации и одобрении протокола исследования локальным Этическим комитетом.
- Статья должна быть напечатана шрифтом 12 pt на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.
- Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте.
- Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
- К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной

литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

- Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
- Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. **Список литературы следует составить в порядке цитирования авторов.**
- В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.». Примеры оформления библиографического списка: Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. J Am Coll Cardiol 1984;4:1222-30. Алексеева Н.П., Белова Е.В., Ларин В.Г. и др. Возможность использования небиволола у женщин с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Кардиология 2003;(10):72-5.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
- Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редакция может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редакция оставляет за собой право проводить направленные авторам для сокращения и исправления статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
- Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обнародования произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.
- Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования на территории Российской Федерации и за ее пределами.
- Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
- Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
- За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.
- Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
- Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- В случае публикации материала в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения выдать каждому автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Для этого в направлении в редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



## Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 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.

2010

### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(номер счета получателя платежа)  
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716  
БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Кассир \_\_\_\_\_

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

### Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(номер счета получателя платежа)  
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716  
БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Кассир \_\_\_\_\_

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_



## ПОДПИСКА НА 2010 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 2010 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
  - по почте: 107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;
  - по электронной почте (сканированные копии документов): [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru).

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

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

### Информация о плательщике:

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

### Информация о плательщике:

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

«Издательство "РИФ"»  
На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

### Анкета читателя



Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки:  Индивидуальный  Для предприятий и организаций

# Защищая сосуды, пролеживает жизнь



## ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28



**ХАРТИЛ** (рамиприл). **Форма выпуска.** Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** **Артериальная гипертензия:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней):** начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Недиабетическая или диабетическая нефропатия:** начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина - менее 20 мл/мин.

РУ № ЛС-000346

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru





# ДИРОТОН®

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

**ВВ!** Не метаболизируется в печени

**ВВ!** Не проникает в жировую ткань

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

**ВВ!** Фармакоэкономические преимущества при использовании



## МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

**Препарат выбора**

**для лечения гипертонии**

**и сердечной недостаточности**

Рег. удостоверение П №011426/01 МЗ и СР РФ от 12.07.2004



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (Венгрия) г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru