

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446

4

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2006

**ИНГИБИТОРЫ АПФ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ**

**КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ**

**ИНГИБИТОРЫ АПФ И САРТАНЫ:  
ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО РИСКА**

**АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ  
В ЛЕЧЕНИИ АГ У БЕРЕМЕННЫХ**

**ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ИНФАРКТА МИОКАРДА**

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХСН:  
ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ**

РФК

# Индап®

Индапамид, капс. 2,5 мг

## Победитель во всех номинациях



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

**БЕЗОПАСНОСТЬ**

**КАЧЕСТВО**

**ЦЕНА**



**Индап  
включен  
в Федеральный  
льготный  
список  
(ДЛО)\***

### Эффективная терапия артериальной гипертензии

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

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

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

\* Приказ № 2578-Пр/05 от 15.11.2005 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр  
профилактической медицины Росздрава



При поддержке  
Всероссийского научного  
общества кардиологов



Столичная Издательская Компания

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

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2006; т.2, №4

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

Оганов Р.Г.

### Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.  
Ольбинская Л.И.  
Шальнова С.А.

### Ответственные секретари (научные редакторы)

Дмитриева Н.А.  
Кутишенко Н.П.

Александров Ан. А. (Москва)  
Аничков Д.А. (Москва)  
Ахмеджанов Н.М. (Москва)  
Бойцов С.А. (Москва)  
Васюк Ю.А. (Москва)  
Гиляревский С.Р. (Москва)  
Довгалевский П.Я. (Саратов)  
Задюченко В.С. (Москва)  
Закирова А.Н. (Уфа)  
Кательницкая Л.И. (Ростов на Дону)  
Конради А.О. (Санкт-Петербург)  
Кухарчук В.В. (Москва)  
Лопатин Ю.М. (Волгоград)  
Латфуллин И.А. (Казань)  
Мартынов А.И. (Москва)  
Матюшин Г. В. (Красноярск)  
Небиеридзе Д.В. (Москва)  
Никитин Ю.П. (Новосибирск)  
Перова Н.В. (Москва)  
Поздняков Ю.М. (Жуковский)  
Савенков М.П. (Москва)  
Сулимов В.А. (Москва)  
Фишман Б.Б. (Великий Новгород)  
Фомина И.Г. (Москва)  
Чазова И.Е. (Москва)  
Шалаев С.В. (Тюмень)  
Якусевич В.В. (Ярославль)

### Адрес редакции:

101990 Москва, Петроверигский пер., 10. Тел. (495) 925-37-49  
E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

### Издатель:

ООО «Столичная издательская Компания»  
107076, Москва, Стромынка, 19-2  
совместно с ООО «Компания «ДинаЛ»  
119331, Москва, пр-т Вернадского, 29, оф. 220  
Тел: (495) 585-44-15 (размещение рекламы)  
E-mail: rpc@sticom.ru, prepress@sticom.ru

### Отпечатано:

Типография ООО «ТПК «Центробланк»  
Москва, ул. Болотниковская, д. 11, корп. 1.

© РФК, 2006

© ООО «Столичная издательская Компания», 2006

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации (<http://vak.ed.gov.ru>) от 30.11.2006 утвержден новый (вступающий в действие с 1 января 2007) Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.  
Журнал «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» включен в указанный Перечень.

## СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА ..... 3

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Постменопаузальный метаболический синдром:  
пути коррекции дисбаланса вегетативной нервной системы  
комбинацией ингибитора АПФ и статина**  
И.В. Логачева, Е.Н. Шустова, Е.В. Кулинич ..... 4

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента:  
уменьшение ремоделирования сердца и улучшения функции  
эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией**  
К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц, А.А. Николаева, И.М. Гичева ..... 12

**Клиническая эффективность монотерапии индапамидом  
у больных гипертонической болезнью I-II степени**  
Е.Ю. Туркасова, Е.М. Идрисова, Т.Г. Волкова, Е.В. Воробьева, Р.С. Карпов ..... 18

**Отчет по результатам открытой многоцентровой научно-практической  
программы «ПРИОРИТЕТ» (ПектРол – качество жизни больных  
стабильной стенокардией на фоне Терапии пролонгированной  
формой изосорбида-5-мононитрата)**  
От имени исследовательской группы. Ю. А. Карпов ..... 25

**Влияние зналаприла на функцию эндотелия  
у больных ишемической болезнью сердца**  
Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева ..... 30

**Суточные изменения центральной гемодинамики у больных хронической  
сердечной недостаточностью с ночными приступами одышки**  
С.А. Довголис, И.Г. Фомина ..... 36

### ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть**  
В.В. Якусевич ..... 41

**От исследования «НОРЕ» к исследованию «ONTARGET»: «надежда»  
достичь «цель» - улучшить прогноз у больных высокого риска**  
Ю.М. Лопатин ..... 47

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: ежеквартально.

Подписной индекс Роспечати:

20168 - для индивидуальных подписчиков. 20169 - для предприятий и учреждений

Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии при беременности Р.И. Стрюк .....	53
<b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>	
Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак .....	58
«Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук, Е.Л. Школьник, М.К. Серова .....	63
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ</b>	
Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией Рабочая группа по ведению больных стабильной стенокардией Европейского общества кардиологов .....	71
Новые возможности в лечении стабильной стенокардии: рекомендации Европейского общества кардиологов 2006 г. Ю.А. Карпов .....	94
<b>НОВОСТИ, ИНФОРМАЦИЯ</b>	
Информация ВАК .....	98
Научно-образовательный форум «Кардиология 2007» .....	100
VII Всероссийская научная конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» .....	101

## Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2006; v.2, N 4

### CONTENTS

Editorial .....	3
-----------------	---

### ORIGINAL STUDIES

Postmenopausal metabolic syndrome: correction of autonomic nervous system disbalance with combination of ACE-inhibitor and statin I.V. Logacheva, E.N. Shustova, E.V. Kulnich .....	4
--	---

Angiotensin converting enzyme inhibitors: decrease in heart remodeling and improvement in function of endothelium in patients with arterial hypertension. K.Yu. Nikolaev, G.I. Lifshits, A.A. Nikolaeva, I.M. Gicheva .....	12
--	----

Clinical efficacy of monotherapy with indapamide in patients with arterial hypertension of the I-II degrees E.Yu. Tourkassova, T.G. Volkova, E.M. Idrissova, E.M. Vorobyeva, R.S. Karpov .....	18
---	----

Report on open multicentral research program "PRIORITY" in clinical practice (Pektrol – quality of life in patients with stable angina pectoris treated with isosorbide-5-mononitrate in long-acting presentation) On behalf of research group. Yu.A.Karpov .....	25
--	----

Effects of enalapril on endothelium function in patients with ischemic heart disease L.I. Katelnizkaya, L.A. Chaisheva .....	30
---	----

Daily changes of central hemodynamics in patients with chronic heart failure with night-time dyspnoea attack. S.A. Dovgolis, I.G. Fomina .....	36
---	----

### POINT OF VIEW

Qualitative drug: what should it look like? V.V. Iakusevich .....	41
--	----

From «HOPE» trial to «ONTARGET» trial: the «hope» to reach the «target» - to improve prognosis in high risk patients Yu.M. Lopatin .....	47
---	----

Calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension during pregnancy R.I. Striuk .....	53
---	----

### CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction E.V. Konstantinova, A.V. Magnitskiy, N.A. Schostak .....	58
---	----

“Cytokine” model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients U.A. Vasuk, O.P. Dudarenko, E.N. Uschuk, E.L. Scholnik, M.K. Serova .....	63
--	----

### THERAPY GUIDELINES

Guidelines on the management of stable angina pectoris The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology .....	71
--	----

New opportunities in therapy of stable angina: Guidelines of the European Society of Cardiology, 2006 Yu. A. Karpov .....	94
--	----

### NEWS, INFORMATION

Higher Certifying Commission News .....	98
Scientific educational Forum “Cardiology 2007” .....	100
VII All-Russian scientific Conference “Rehabilitation and secondary prevention in cardiology” .....	101



## Уважаемые коллеги !

Перед вами четвертый в 2006 г. номер научно-практического рецензируемого журнала для кардиологов и терапевтов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». Как и прежде, основная направленность номера – актуальные вопросы терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Мы публикуем результаты исследований лекарственных средств, представляем точку зрения ведущих кардиологов страны по различным клиническим проблемам, знакомим вас с международными рекомендациями по лечению.

Номер открывается статьей И.В.Логачевой и др., в которой оценивается эффективность лечения комбинацией ингибитора АПФ и статина женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом. Показано, что комбинация этих препаратов оказывает не только антигипертензивное и гиполипидемическое действие, но и влияет на ремоделирование сердца, а также устраняет дисбаланс вегетативной нервной системы.

В исследовании, проведенном К.Ю.Николаевым и др. в условиях поликлиники, продемонстрирована способность ингибитора АПФ эналаприла уменьшать сердечное ремоделирование и гипертрофию левого желудочка.

В статье Е.Ю.Туркасовой и др. приводятся результаты открытого несравнительного изучения одного из дженериков индапамида – акрипамида у больных артериальной гипертензией. Продемонстрированы клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата.

В статье Ю.А.Карпова, выступающего от имени группы исследователей многоцентровой программы «ПРИОРИТЕТ», сообщается о клиническом изучении новой лекарственной формы изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией напряжения.

В работе Л.И.Кательницкой и Л.А.Хаишевой показано, что добавление ингибитора АПФ эналаприла к лечению больных ИБС способно улучшить клиническое течение заболевания и уменьшать количество эпизодов ишемии миокарда.

В статье С.А.Довголис и И.Г.Фоминой продемонстрировано, что у больных с декомпенсацией хронической сер-

дечной недостаточности изменение сердечного индекса, оцененное с помощью инвазивного метода, зависит от исходного типа гемодинамики.

Рубрика «Точка зрения» открывается статьей В.В.Якусевича «Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть», в которой представлены очень важные для практического врача понятия, связанные с оценкой различных показателей качества используемых лекарств, в первую очередь препаратов-дженериков. В статье Ю.М.Лопатина анализируется клиническая значимость крупных рандомизированных исследований, в которых ставилась задача снизить риск сердечно-сосудистых осложнений с помощью ингибиторов АПФ. Р.И.Стрюк затрагивает очень важную проблему лечения артериальной гипертензии у беременных. Отмечается, что эффективными, безопасными антигипертензивными препаратами в этом случае являются дигидропиридиновые антагонисты кальция.

Е.В. Константинова и др. приводят краткие, но четкие сведения об эффективности тромболитика при остром инфаркте миокарда, показаниях и противопоказаниях к проведению этой процедуры. В статье Ю.А.Васюка и др. описывается иммуновоспалительная концепция патогенеза хронической сердечной недостаточности и высказывается мнение о необходимости разработки новых подходов ее коррекции с применением модуляторов цитокиновой системы.

В этом номере журнала мы продолжаем традицию публикации новых международных рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний и приводим текст «Рекомендаций по ведению больных стабильной стенокардией» Европейского общества кардиологов, утвержденных летом 2006 г. Этот крайне важный для практического врача документ, основанный на данных доказательной медицины, предлагает врачу четкий алгоритм действий при назначении лечения больному хронической ишемической болезни сердца. Публикуется и комментарий к этому документу, написанный профессором Ю.А.Карповым.

Обращаю внимание читателей и авторов, что журнал Рациональная фармакотерапия в кардиологии включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией.

В заключение хотел бы поздравить всех читателей нашего журнала с наступающим новым 2007 г. и пожелать им здоровья, благополучия и успехов в работе.

С уважением,

Главный редактор  
Академик РАН, профессор Р.Г. Оганов

## ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КОМБИНАЦИЕЙ ИНГИБИТОРА АПФ И СТАТИНА

И.В. Логачева, Е.Н. Шустова, Е.В. Кулинич

Ижевская государственная медицинская академия, Республиканский клинично-диагностический центр

**Постменопаузальный метаболический синдром: пути коррекции дисбаланса вегетативной нервной системы комбинацией ингибитора АПФ и статина**

И.В. Логачева, Е.Н. Шустова, Е.В. Кулинич

Ижевская государственная медицинская академия, Республиканский клинично-диагностический центр

**Цель.** Изучить динамику показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) и ремоделирования сердца в ответ на комбинированную терапию фозиноприлом и симвастатином при постменопаузальном метаболическом синдроме (МС).

**Материал и методы.** У 95 женщин в динамике (через 12 месяцев терапии фозиноприлом и симвастатином) оценивали показатели вариабельности сердечного ритма (во временной и спектральной области) и ремоделирования сердца при помощи Холтеровского мониторирования ЭКГ и Эхо-КГ.

**Результаты.** Лечение фозиноприлом привело к снижению АД, уменьшению ремоделирования сердца и неомогенности миокарда, которые сопровождались повышением ВСР с активацией парасимпатических влияний на сердце. Симвастатин благодаря выраженному гиполипидемическому и плейотропному эффекту потенцировал позитивное влияние фозиноприла на уменьшение гипертрофии левого желудочка и электрической неоднородности миокарда, вегетативную модуляцию.

**Заключение.** При постменопаузальном МС использование препаратов, влияющих на различные компоненты МС (ингибиторы АПФ и статины), оказывает не только гипотензивное и гиполипидемическое действие, но уменьшает ремоделирование сердца и устраняет дисбаланс вегетативной нервной системы.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, фозиноприл, симвастатин, постменопаузальный синдром, метаболический синдром.

**РФК 2006; 4: 4-11**

**Postmenopausal metabolic syndrome: correction of autonomic nervous system disbalance with combination of ACE-inhibitor and statin**

I.V. Logacheva, E.N. Shustova, E.V. Kulnich

Izhevsk State Medical Academy, Republic Clinical and Diagnostic Centre

**Aim.** To study dynamics of the indices of heart rate variability (HRV) and heart remodeling in response on combined therapy with fosinopril and simvastatin in postmenopausal metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** 95 women were dynamically examined (before and after 12 months of therapy with fosinopril and simvastatin) to assess heart rhythm variability (time and spectral domains) and remodeling with Holter ECG monitoring and echocardiography.

**Results.** Fosinopril has resulted in blood pressure decrease, reduction in heart remodeling and myocardial heterogeneity, which accompanied HRV rise with increase in parasympathetic activity. Simvastatin potentiated fosinopril positive effects on left ventricular hypertrophy, myocardial electric heterogeneity and autonomic modulation due to its prominent hypolipidemic and pleiotropic effect.

**Conclusion.** In patients with postmenopausal MS medicines, which modified different elements of MS (ACE inhibitor and statin), not only have antihypertensive and hypolipidemic action, but also reduce the heart remodeling and improve the autonomic nervous system balance.

**Key words:** heart rate variability, fosinopril, simvastatin, postmenopausal syndrome, metabolic syndrome.

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 4-11**

Постменопаузальный период довольно часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями липидного обмена [1, 2]. Установлено, что у 53-58% женщин повышение артериального давления совпадает с наступлением половой инволюции [3]. В качестве основной причины роста риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в постменопаузальном периоде у женщин рассматривается эстрогенный дефицит, особую актуальность приобретает проблема метаболических нарушений, обусловленная наступлением менопаузы [4, 5]. У женщин в пери- и постменопаузе намного чаще регистрируется избыточная масса тела и андройдное ожирение, с которым тесно связано развитие инсулинорезистентности. Подобные факторы высокого риска ССЗ объединяет "метаболический синдром" (МС), включающий абдоминальное ожирение, снижение чувстви-

тельности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, дислипидемию [6-8].

Ведущая роль в развитии патогенетических механизмов АГ принадлежит вегетативной нервной системе (ВНС). Дисбаланс ВНС является важным механизмом формирования АГ и ее осложнений. Количественно охарактеризовать активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС вполне возможно при помощи анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [9].

В настоящее время процесс ремоделирования сердца, в частности, наличие гипертрофии левого желудочка, рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска, который ассоциируется с ростом сердечно-сосудистой смертности в популяции [10]. Нарушение диастолической функции

левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ – наиболее ранний предвестник гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза, обуславливающего повышение ригидности стенки ЛЖ [11,12]. Результаты исследований последних лет подтверждают, что именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам, причем риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ прямо пропорционален степени ГЛЖ [13-16]. Предполагается, что эпизоды внезапной смерти у больных артериальной гипертензией, особенно при ГЛЖ, связаны как с наличием желудочковых аритмий, так и со снижением показателей ВСР [17]. Установлено наличие достоверной связи между фактами нарушения сердечного ритма, типом ремоделирования ЛЖ и риском развития АГ [18]. В связи с изложенным изучение периферической автономной регуляции тонуса сосудистой стенки у больных АГ желательнее осуществлять в тесном взаимодействии с параметрами ремоделирования ЛЖ. В отечественной и зарубежной литературе имеются ограниченные данные, посвященные изучению ВСР у больных АГ [19]. Отсутствуют исследования по изучению влияния комбинированной терапии фозиноприлом и симвастатином на диастолическую функцию ЛЖ у женщин с АГ. Нам не встретились также публикации, посвященные изучению влияния сочетанного применения ингибитора АПФ и статина на периферическую автономную симпато-парасимпатическую регуляцию тонуса сосудистой стенки у женщин с постменопаузальным МС.

Цель исследования состояла в изучении динамики показателей вариабельности сердечного ритма и ремоделирования левого желудочка в связи с применением комбинации фозиноприла и симвастатина при постменопаузальном метаболическом синдроме.

## Материалы и методы

В рамках открытого контролируемого исследования наблюдали 95 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с умеренной (систолическое артериальное давление – САД и диастолическое АД – ДАД  $\geq 160/100$  мм рт. ст.) и тяжелой (САД и ДАД  $\geq 180/110$  мм рт. ст.) степенью гипертензии, абдоминальным ожирением, давностью заболевания более 11 лет (табл. 1). У всех женщин диагностирована менопауза. В исследование включались пациентки, соответствующие критериям метаболического синдрома [20].

Больные I группы (Ф) – 32 человека – принимали фозиноприл (моноприл, фирма «Bristol – Myers Squibb», США) в титруемой дозе от 10 до 40 мг. При АГ 2-й степени титрование дозы фозиноприла начинали с 10 мг однократно в сутки в утренние часы, одновременно назначали гипотиазид 12,5 мг. При исходном

АД, соответствующем 3-й степени гипертензии, начальная суточная доза фозиноприла составляла 20 мг и гипотиазид 12,5 мг. Если через 2 нед после приема препарата САД и ДАД снижалось менее чем на 10 и 5 мм рт.ст., дозу фозиноприла увеличивали до 20 (при 2-й степени АГ) и 40 мг (при 3-й степени АГ) в сутки (в 2 приема утром и вечером). Во II группе (ФС) – 30 человек назначали комбинированную терапию фозиноприлом в сочетании с симвастатином (вазилеп, фирма «KRKA», Словения) в дозах 10–20 мг/сут. Начальная доза симвастатина составляла 10 мг/сут, если через 4 нед уровень общего ХС превышал 6,2 ммоль/л, его доза была увеличена до 20 мг/сут. III группа сравнения (С) – 33 человека, получала стандартную терапию АГ, не включающую иАПФ и статины, больным назначали нифедипин ретард 20–40 мг/сут. В качестве базисной терапии больным всех 3 групп назначали гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сут. Длительность терапии составляла 12 мес.

С целью изучения симпатического и парасимпатического влияния на синусовый узел сердца проведен суточный мониторинг ЭКГ (Холтеровское мониторирование – ХМ) на аппарате системы Кардиотехника 4000, фирмы «ИНКАРТ», Санкт-Петербург.

Определяли показатели ВСР во временной области: SDNN – среднее квадратическое отклонение, отражающее общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС); RMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов – активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50% – процент последовательных интервалов, отличающихся более чем на 50 мс – показатель степени преобладания парасимпатического

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	I группа (Ф) n=32	II группа (ФС) n=30	III группа (С) n=33
Возраст, лет	54,4±1,3	53,7±1,5	53,3±1,8
Длительность АГ, лет	12,5±1,5	12,8±1,6	11,9±1,7
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,3±0,7	34,5±0,7	34,2±0,9
Окружность талии, см	100,7±1,6	101,1±1,6	99,9±1,9
Отношение окружности талии к окружности бедер, см	0,99±0,02	0,98±0,02	0,98±0,02
Систолическое АД, мм рт. ст.	180,3±3,3	179,5±3,3	181,9±4,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	101,7±1,3	100,5±1,2	101,1±1,8
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,4±0,1	6,4±0,1	6,3±0,2
Примечание. Различия между показателями в группах статистически незначимы (p>0,05).			

звена регуляции над симпатическим (относительное значение); SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты – отражает активность симпатического отдела ВНС.

Изучались показатели ВСР в спектральной области: TP – общая мощность спектра – суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем; HF – мощность волн высокой частоты – отражает относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции; LF – мощность волн низкой частоты – отражает относительный уровень активности вазомоторного центра; LF/HF – индекс централизации, отражающий вагусно – симпатический баланс; VLF – мощность волн очень низкой частоты – относительный уровень активности симпатического звена регуляции. Таким образом, HF отражал тонус парасимпатического, а LF, LF/HF и VLF – симпатического отдела ВНС.

В ходе исследования показатели внутрисердечной гемодинамики изучались с помощью ЭхоКГ и доплерЭхоКГ, которые проводились на аппарате Эхо – сканер Sonos – 100 GF (датчик Hewlett Packard 5,0 и 7,5 МГц), США по стандартной методике (в одно- и двухмерном режиме из парастернального и апикального доступов в положении пациентов «лежа»). Для оценки типа ремоделирования (геометрической перестройки) ЛЖ на основании показателей его длины и толщины по короткой оси рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле «Пен – куба» R. Devereux и N. Reichek (1977). Определение типа диастолической дисфункции проводилось по методике J.Moller и соавт. [21].

Изучение формулы липидного спектра проводилось ферментным методом на автоматическом анализаторе «Cobas Mira» (Швейцария) с помощью стандартных наборов реактивов.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «Microsoft XL». Данные представлены в виде  $M \pm m$ ,

где  $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий  $t$  Стьюдента, для определения статистически достоверных различий параметров в группах сравнения принималась поправка Бонферони. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Парную взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определяли методом корреляционного анализа Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования свидетельствовали о положительной динамике артериального давления и основных клинических показателей у женщин с АГ и комплексом метаболических нарушений на фоне терапии иАПФ и статином. Так, целевой уровень АД (через 6 нед терапии) регистрировался у 65,6 и 76,7% женщин в I и II группах и у 54,5% больных в группе сравнения. Через 12 мес терапии наблюдалось достоверное снижение САД (на 23,1%; 24,2% и 20,2% соответственно в I – III группах больных, см. рис. 1).

Всем женщинам до и на фоне курсовой терапии проводили Холтеровское мониторирование ЭКГ. Исходно отмечалось снижение общей вариабельности сердечного ритма (SDNN 128,9 – 131,6 мс) и увеличение отношения LF/HF (2,92 – 3,07), что косвенно свидетельствовало о преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы (табл. 2). После курсовой терапии фозиноприлом и его комбинации с симвастатином отмечалось достоверное увеличение общей ВСР в I группе на 13,8% ( $p < 0,05$ ); II группе – на 16,8% ( $p < 0,001$ ); в группе сравнения изменения были незначимы. Важно отметить, что в I группе на фоне лечения фозиноприлом и во II группе отмечалось увеличение SDNNi ( $p < 0,05$ ) как показателя, отражающего парасимпатический тонус, также наблюдалась тенденция к увеличению RMSSD и рNN50%, указывавшее на повышение активности парасимпатической нервной системы. В группе сравнения на фоне приема нифедипина изменений ве-

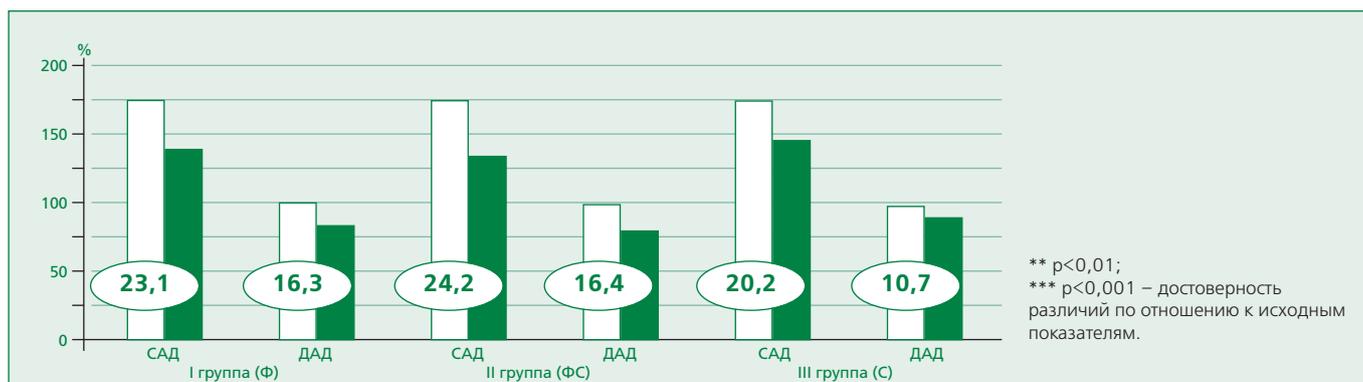


Рис. 1. Динамика артериального давления (%) в процессе 12-месячной терапии

личин во временной области не наблюдалось, а в спектральной отмечалась тенденция к увеличению показателей, отражающих активность симпатической нервной системы (VLF и LF), в то время как отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра (LF/HF – вагосимпатическое равновесие) увеличилось на 27,4% ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2).

После курсового приема фозиноприла в I группе отмечалась тенденция к уменьшению отношения LF/HF и увеличение высокочастотной части спектра (HF;  $p < 0,05$ ). Комбинация фозиноприла с симвастином сопровождалась достоверным уменьшением LF/HF на 18,3% и увеличением HF на 30,4%.

Анализируя динамику показателей геометрии сердца у женщин с постменопаузальным МС необходимо заметить, что во всех исследуемых группах преобладали женщины с концентрической гипертрофией: относительная толщина стенок левого желудочка ОТСЛЖ  $> 0,45$ ; индекс ММЛЖ  $> 110$  г/м<sup>2</sup> (табл. 3). В процессе 12-месячной курсовой терапии в I и II группах отмечалось уменьшение КСР и КДР ( $p < 0,05$ ). Одновременно с уменьшением систолического и диастолического размеров ЛЖ в группах при использовании ингибитора АПФ наблюдалось достоверное увеличение фракции выброса, уменьшение ОТСЛЖ и ММЛЖ. В группе сравнения указанные показатели не изменялись (табл. 4).

Исходно во всех 3 группах преобладающим оказался первый – «гипертрофический» тип диастолической дисфункции. Для «гипертрофического» типа ДД характерно соотношение E/A менее 1,0; удлинение IVRT более 90 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения (DTE) – более 220 мс. В

процессе наблюдения у женщин I и II групп с высокой степенью достоверности увеличилась скорость раннего диастолического наполнения – пик E ( $p < 0,001$ ), с одновременным уменьшением скорости позднего диастолического наполнения (пик A), что приблизительно соотношению пиковых скоростей E/A к нормальным величинам. Время изоволюметрического расслабления (IVRT) в I и во II группах уменьшилось на 19,9 и 21,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). Одновременно зарегистрировано снижение DTE в группе больных, получавших фозиноприл и его сочетание с симвастином (см. табл. 4). В группе сравнения показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ, изменялись незначительно. Проведенный корреляционный анализ между основными показателями диастолической функции и рядом параметров, отражающих процесс ремоделирования, установил сильную обратную связь между соотношением E/A и ОТСЛЖ ( $r_I = -0,88$ ;  $r_{II} = -0,82$ ;  $p < 0,001$ ), индексом ММЛЖ ( $r_I = -0,61$ ;  $r_{II} = -0,50$ ;  $p < 0,001$ ) и сильную прямую связь с фракцией выброса ЛЖ ( $r_I = 0,55$ ;  $r_{II} = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что регресс ММЛЖ у женщин в высокой степени коррелировал со степенью снижения среднего АД ( $r_I = 0,70$ ;  $r_{II} = 0,77$ ;  $p < 0,001$ ).

Признаки гипертрофии ЛЖ по ЭхоКГ регистрировались у 80 – 84,8% больных, т.е. изначально констатированы предпосылки возможной негомогенности миокарда. Помимо того, во всех группах больных исходные показатели дисперсии интервала QT (QTd) и скорректированной дисперсии (QTdc) превышали аналогичные показатели у здоровых лиц (в норме QTd не должна превышать 50 мс, а QTdc – 60 мс). При ана-

Таблица 2. Вариабельность сердечного ритма под влиянием курсовой терапии

Параметры	I группа (Ф), n=32			II группа (ФС), n=30			III группа (С), n=33		
	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%
<b>Временной анализ</b>									
SDNN, мс	131,6±6,1	149,7±5,5 *	+13,8	129,4±4,7	151,1±5,1***	+16,8	128,9±6,2	135,7±5,4	+5,3
SDNNi, мс	45,0±2,2	51,7±1,5 *	+14,9	43,8±2,3	50,1±1,7*	+14,4	44,5±2,1	45,1±1,8	+1,3
pNN50, %	5,7±1,4	7,1±1,2	+24,6	5,9±1,6	7,8±1,4	+32,2	5,7±1,3	5,9±1,2	+3,5
RMSSD, мс	23,5±2,3	27,6±1,9	+17,4	21,9±2,1	28,9±1,8	+31,9	22,6±1,2	23,5±1,3	+4,0
<b>Спектральный анализ</b>									
VLF, мсВ	1219,1±72,2	1228,8±67,3	+0,8	1185,7±67,2	1200,0±66,8	+1,2	1217,8±71,1	1312,8±65,4	+7,8
LF, мсВ	299,9±18,7	333,2±15,4	+11,1	306,0±20,4	346,5±17,2	+13,2	308,1±17,5	332,8±18,6	+8,0
HF, мсВ	108,1±8,8	129,2±7,5*	+19,5	106,7±9,0	139,1±6,8*	+30,4	105,3±7,9	89,4±6,5	-15,1
LF/HF	2,96±0,12	2,67±0,10	-9,8	3,07±0,14	2,51±0,06***	-18,3	2,92±0,09	3,72±0,11***	+27,4
TP, мсВ	1627,2±91,6	1691,2±84,6	+3,9	1598,4±90,6	1685,6±86,1	+5,5	1631,2±90,1	1735,0±81,6	+6,4
Примечание. * $p < 0,05$ ; *** $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к исходным показателям;									
Δ% - разность процентных значений через 12 мес по сравнению с исходным									

Таблица 3. Распределение женщин по типу ремоделирования сердца

Тип ремоделирования	I группа (Ф) n=32	II группа (ФС) n=30	III группа (С) n=33
	абс (%)	абс (%)	абс (%)
Нормальная геометрия	4 (12,5)	5 (16,7)	3 (9,1)
Концентрическое ремоделирование	2 (6,2)	1 (3,3)	2 (6,1)
Концентрическая ГЛЖ	19 (59,4)	16 (53,3)	20 (60,6)
Эксцентрическая ГЛЖ	7 (21,9)	8 (26,7)	8 (24,2)

лизе продолжительности QTd и QTdc в зависимости от степени АГ и геометрического варианта ЛЖ установлено наличие максимальных значений QTd ( $59,2 \pm 0,7$  мс) и QTdc ( $67,8 \pm 0,8$  мс) у женщин с АГ, соответствующей 3-й степени гипертензии, и концентрической гипертрофией ЛЖ (табл. 5). Через 12 мес наблюдения дисперсия интервала QT и скорректированная дисперсия QT наиболее значительно уменьшилась во II группе. Выявлена достоверная сильная связь между QTdc и индексом массы миокарда ЛЖ:  $r_I=0,72$ ;  $r_{II}=0,60$ ;  $r_{III}=0,68$  ( $p < 0,001$ ); QTdc и ОТСЛЖ:  $r_I=0,49$ ;  $r_{II}=0,47$ ;  $r_{III}=0,46$  ( $p < 0,001$ ). Отмечена прямая корреляция между QTdc и уровнем САД:  $r_I=0,64$ ;  $r_{II}=0,44$ ;  $r_{III}=0,51$  ( $p < 0,01$ ).

У женщин с АГ исходное снижение общей вариабельности сердечного ритма с преобладанием активности симпатического отдела ВНС и увеличение

дисперсии интервала QT сопровождалось наличием суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол (Холтеровское мониторирование ЭКГ). При корреляционном анализе выявлена достоверная прямая связь между числом экстрасистол и выраженностью ГЛЖ:  $r_I=0,52$ ;  $r_{II}=0,48$ ;  $p < 0,001$ ; ГЛЖ и удлинением интервала QT:  $r_I=0,58$ ;  $r_{II}=0,60$ ;  $p < 0,001$ . После приема фозиноприла (I) и его комбинации с симвастатином (II) отмечалось уменьшение парной и групповой суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии (на 15,5 и 19,5% соответственно), в группе сравнения данный показатель увеличился на 12,2%.

Исходно у больных всех групп регистрировалась дислипидемия (табл. 6). В процессе терапии фозиноприлом отмечалось улучшение липидного спектра, однако выраженный гиполипидемический эффект наблюдался после комбинированного лечения фозиноприлом и симвастатином (снижение общего ХС на 30,2%; ТГ – на 24%; ХС ЛПНП – на 42,6%; ИА – на 53,7% и увеличение ХС ЛПВП на 30,2%). В группе сравнения снижение уровня общего ХС на 4,3% было обусловлено, скорее всего, за счет соблюдения диеты с пониженной калорийностью.

Известно, что дисфункция вегетативной нервной системы (гиперреактивность симпатического звена и/или снижение активности парасимпатического отдела ВНС) нередко предшествует развитию АГ и ассоциируется с манифестацией сердечно-сосудистых осложнений [9,18]. Гиперсимпатикотония является определяющим моментом в патогенезе инсулиноре-

Таблица 4. Изменение внутрисердечной гемодинамики, показателей ремоделирования и диастолической функции ЛЖ в связи с медикаментозной терапией

Параметры	I группа (Ф), n=32			II группа (ФС), n=30			III группа (С), n=33		
	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%
КСР, мм	32,0±0,6	30,3±0,6 *	-5,3	32,1±0,6	29,9±0,5*	-6,9	31,6±0,7	31,1±0,6	-1,6
КДР, мм	51,5±0,6	49,7±0,6 *	-3,5	51,8±0,6	48,5±0,6 ***	-6,4	51,9±0,7	50,9±0,6	-1,9
ФВ, %	63,4±0,7	67,7±0,7 ***	+6,8	63,9±0,8	69,9±0,8 ***	+9,4	63,7±0,7	65,9±0,8	+3,5
ТМЖП, мм	11,1±0,2	10,6±0,2	-4,5	11,1±0,2	10,1±0,2 **	-9,0	11,2±0,3	11,0±0,2	-1,8
ТЗС ЛЖ, мм	11,7±0,2	10,9±0,2 **	-6,8	11,5±0,2	10,5±0,2 **	-8,7	11,6±0,2	11,4±0,3	-1,7
ОТСЛЖ, ед	0,44±0,004	0,43±0,003 *	-2,3	0,44±0,004	0,42±0,005**	-4,5	0,44±0,004	0,44±0,004	0
ММ ЛЖ, г	294,4±12,1	256,0±10,2 *	-13,0	294,7±12,5	233,8±10,3 ***	-20,7	293,7±11,9	277,8±11,1	-5,4
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	144,8±5,3	127,8±4,5 *	-11,7	144,6±5,4	121,5±4,8***	-16,0	145,3±5,5	138,9±4,6	-4,4
Пик E, см/с	48,5±1,4	58,1±1,4 ***	+19,8	48,9±1,5	60,5±1,5***	+23,7	49,7±1,3	53,1±1,4	+6,9
Пик A, см/с	74,8±1,5	68,3±1,3 **	-8,7	74,2±1,5	67,9±1,3 **	-8,5	75,3±1,4	71,7±1,3	-4,8
E/A	0,67±0,03	0,87±0,04***	+29,9	0,68±0,03	0,91±0,04***	+33,8	0,66±0,04	0,74±0,04	+12,1
IVRT, мс	112,0±2,6	89,7±2,2***	-19,9	111,8±2,6	87,8±3,2 ***	-21,5	112,1±2,8	104,5±2,9	-6,8
DTE, мс	223,5±4,8	203,2±5,0 **	-9,1	224,0±4,7	188,7±4,2***	-15,8	221,8±5,7	209,3±5,1	-5,6

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность различий по отношению к исходным показателям;  
Δ% - разность процентных значений через 12 мес по сравнению с исходным.

Таблица 5. Показатели величины дисперсии QTd и QTdc в зависимости от степени АГ и типа ремоделирования ЛЖ

Группы	QTd (мс)	QTdc (мс)
АГ 2 ст. КРЛЖ	53,3±0,6	61,3±0,6
АГ 2 ст. КГЛЖ	55,6±0,5	62,7±0,7
АГ 3 ст. КГЛЖ	59,2±0,7	67,8±0,8
АГ 3 ст. ЭГЛЖ	58,9±0,7	65,2±0,7

Примечание. КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

зистентности и МС [22,23]. В нашем исследовании при постменопаузальном МС исходные параметры ВСР также свидетельствовали о преобладании активности симпатической нервной системы. Одновременно регистрировалась увеличенная дисперсия интервала QT, которая рассматривается в настоящее время как один из существенных предикторов аритмий [24]. Важно заметить, что продолжительность QTd и QTdc зависела не только от степени высоты гипертензии, но и, что особенно важно, от типа ремоделирования ЛЖ. Наиболее неблагоприятным в этом отношении у женщин с МС явился концентрический и эксцентрический тип ГЛЖ. Литературные источники у больных АГ подтверждают зависимость вегетативного дисбаланса (снижение парасимпатического контроля) от выраженности ГЛЖ и массы миокарда [25]. По некоторым данным, гипертрофия ЛЖ, способствуя миокардиальному фиброзу, увеличивает число вставочных дисков и электропроводность миокардиальных волокон [19]. Кроме того, при ГЛЖ отмечается несбалансированный рост мышечной и нервной ткани, обуславливающий появление дополнительных очагов эктопической активности в ЛЖ [25]. В литературе появились данные, свидетельствующие о том, что у больных АГ с ГЛЖ главным маркером аритмогенного субстрата является нарушение наполнения ЛЖ ( $E/A < 1,0$ ) [11, 12, 26]. При

оценке результатов нашего исследования у женщин с постменопаузальным МС исходно определялся «гипертрофический» тип диастолической дисфункции с отношением E/A в пределах 0,66 – 0,68 ед, причем степень наполнения ЛЖ обратно коррелировала с ОТСЛЖ и ММЛЖ. Очевидно, увеличение массы миокарда ЛЖ сопровождается нарушением процессов реполяризации желудочков (рост дисперсии QT и QTdc), а также дальнейшим существенным изменением как временных, так и спектральных показателей ВСР. Сказанное подтверждалось корреляционным анализом, указывающим на наличие прямой связи между числом суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол и выраженностью ГЛЖ ( $p < 0,001$ ).

В литературе не обнаружено сведений, касающихся влияния иАПФ (а также их сочетания со статинами) на автономную регуляцию сердца у больных с постменопаузальным МС. В то же время у больных с ХСН данные о влиянии иАПФ на состояние вегетативного дисбаланса весьма противоречивы. По мнению ряда авторов, некоторые препараты из группы иАПФ улучшали параметры ВСР [27,28], однако в работах других исследователей такие результаты не были подтверждены [29]. Наши данные свидетельствуют о достоверном увеличении общей ВСР (SDNN), с увеличением показателей, отражающих парасимпатический тонус (SDNNi, RMSSD и pNN 50%) после курсовой терапии фозиноприлом. Сочетанная терапия иАПФ и статином также указывала на уменьшение симпатических и увеличение парасимпатических влияний на регуляцию ритма сердца. Подобное возможно объяснить с точки зрения не только влияния симвастатина на модуляцию липидного спектра, но и на наличие дополнительного положительного эффекта в отношении уменьшения ремоделирования сердца и ММЛЖ. Кроме того, фозиноприл и его комбинация с симвастатином оказывала благоприятное воздействие на характер наполнения ЛЖ, что в большей степени обуславливалось снижением системного АД (гемодинамическая разгрузка сердца), восстановлением диастолической функции и уменьшением струк-

Таблица 6. Показатели липидного спектра на фоне проводимой терапии

Показатель	I группа (Ф), n=32			II группа (ФС), n=30			III группа (С), n=33		
	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%
ХС, ммоль/л	6,9±0,1	6,3±0,2 *	-8,8	6,9±0,1	4,8±0,1 ***	-30,2	6,9±0,1	6,6±0,1	-4,3
ТГ, ммоль/л	2,6±0,1	2,3±0,1 *	-13,2	2,8±0,1	2,1±0,1**	-24,0	2,7±0,1	2,5±0,1	-4,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,85±0,03	0,93±0,03	+9,4	0,86±0,03	1,12±0,03 ***	+30,2	0,84±0,02	0,89±0,03	+5,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,9±0,1	4,4±0,1 *	-10,8	4,8±0,1	2,8±0,1 ***	-42,6	5,0±0,1	4,9±0,1	-2,8
Индекс атерогенности	7,5±0,4	6,0±0,2 ***	-20,4	7,5±0,4	3,5±0,2 ***	-53,7	7,2±0,2	6,5±0,2*	-10,6

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность различий по отношению к исходным показателям;  
Δ% - разность процентных значений через 12 месяцев по сравнению с исходным.

турно-геометрических нарушений ЛЖ. В то же время нельзя не отметить негативное влияние антагониста Са (III группа больных) на показатели ВСР, характеризующееся подавлением активности парасимпатических импульсов и повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. В этом плане полученные данные не противоречат другим литературным источникам [30-32].

### **Заключение**

Результаты анализа влияния фозиноприла (моноприла) на показатели ВСР у больных с постменопаузальным метаболическим синдромом демонстрируют улучшение вегетативной регуляции ритма сердца с повышением парасимпатического компонента нервной системы. Увеличение параметров ВСР ассоциируется не только со степенью снижения АД, но и с уменьшением ремоделирования сердца и неомогенности процессов реполяризации желудочков. Симвастатин (вазилип), благодаря выраженному ги-

полипидемическому и плеiotропному эффекту, потенцирует влияние фозиноприла в плане уменьшения гипертрофии левого желудочка и электрической неоднородности миокарда, увеличения общей вариабельности сердечного ритма и парасимпатической модуляции. При лечении постменопаузального метаболического синдрома желательнее учитывать неблагоприятное влияние ретардного нифедипина на показатели ВСР, проявляющиеся в подавлении активности парасимпатического отдела и повышении активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

Таким образом, при постменопаузальном метаболическом синдроме использование препаратов, влияющих на различные компоненты МС (иАПФ и статины), оказывает не только антигипертензивное и гиполлипидемическое действие, но уменьшает ремоделирование сердца и восстанавливает дисбаланс вегетативной нервной системы.

## Литература

1. Подзолков В.И., Хомицкая Л.Г., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2004; 3; 6: 290-294.
2. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? Gynecol. Endocrinol 1997; 11: 341-355.
3. American Heart Association: 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2001.
4. Stevenson J.Q., Crook D., Godsland I.F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 1993; 98: 83-90.
5. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Consilium medicum 2002 (экстравыпуск): 3-6.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Consilium medicum 2002;8;1:7-10.
7. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией. Тер. архив 1998; 70; 12: 19-23.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
9. Григориади Н.Е., Потешкина Н.Г., Туев А.В. Временной анализ вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией. Вестн. аритмологии 2002; 30: 54-57.
10. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N. Engl. J. Med. 1990; V.322; 22: 1561-1566.
11. Balogun M., Dunn F. Systolic and diastolic function following regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. J. Hypertension 1991; 9 (Suppl.5): 1-26.
12. Graettinger W.F., Brug R.J. Left ventricular diastolic function and hypertension. Cardiol. Clin. 1995; 13: 559-567.
13. Козина А.А., Васюк Ю.А., Ющук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия 2003; 9; 4: 124-127.
14. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердечная недостаточность 2002; 3; 4: 190-195.
15. Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты. Сердечная Недостаточность 2003; 4; 4: 187-189.
16. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as risk factor. J. Hypertension 1991; 9 (Suppl.2): 3-9.
17. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Оверлей; 2001, 196 с.
18. Konradi A.O., Zakharov D.V., Rudomanov O.G. et al. Spectral analysis of the heart rate variability in various types of the left heart ventricular remodeling in patients with hypertension. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk 2001; 3: 27-31.
19. Guzzeti S., Dassi S., Pecis M. et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. J. Hypertension 1991;9:831-838.
20. Grundy S., Brewer H., Cleeman J. et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2004; 109: 433-438.
21. Moller J.E., Sondergaard E., Poulsen S.N., Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36; 6: 1841-1846.
22. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. N.Engl. J. Med. 1996; 334: 374-381.
23. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4; 4: 85-90.
24. Stys A., Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. Clin. Cardiol. 1998; 21: 719-724.
25. Pluim B.M., Swenne C.A., Zwinderman A.H., et al. Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with training induced left ventricular hypertrophy. Heart, June 1, 1999; 81(6): 612 - 617.
26. Petretta M., Bianchi V., Marciano F., et al. Influence of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension. J. Hypertension 1995; V.13; 11: 1299-1306.
27. Задионченко В.С., Мартынова Л.Н., Тимофеева Н.Ю. и др. Вариабельность сердечного ритма в оценке прогрессирования сердечной недостаточности и эффективности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Сердечная недостаточность 2001; 2; 5: 214-216
28. Zhang Y., Song Y., Zhu J. et al. Effects of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1995; 76; 14: 1045-1048.
29. 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: 23-25.
30. Лопатин Ю.М., Киракозов Д.А., Стаценко М.Е. Вариабельность ритма сердца при лечении больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа антагонистами кальция пролонгированного действия. Кардиология 2003; 5:33-36.
31. The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. J. Hypertension 1994; 23; 2: 145-158.
32. Шестакова М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения. Сахарный диабет 1999; 3: 19-23.

# ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: УМЕНЬШЕНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

К.Ю.Николаев, Г.И.Лифшиц, А.А.Николаева, И.М.Гичева

Лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний  
Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

## **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: уменьшение ремоделирования сердца и улучшение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией**

К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц, А.А. Николаева, И.М. Гичева

Лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

**Цель работы.** Оценить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприла на уменьшение сердечного ремоделирования и улучшение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование был включен 41 больной АГ I-III степени тяжести. Часть пациентов получала эналаприл в средней дозе 10 мг в сутки. Определяли показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла, проводили анализ компьютерной электрокардиограммы по оригинальной методике.

**Результаты.** Лечение эналаприлом в течение 6 мес восстанавливало значительно нарушенную функцию эндотелия по результатам показателей сосудистой реактивности микроциркуляторного русла, а также приводило к уменьшению степени гипертрофии левого желудочка.

**Заключение.** Выявленные свойства позволяют рекомендовать ингибиторы АПФ для широкого применения у больных АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, сосудистая реактивность, эналаприл

**РФК 2006; 4: 12-17**

## **Angiotensin converting enzyme inhibitors: decrease in heart remodeling and improvement in function of endothelium in patients with arterial hypertension.**

K.Yu. Nikolaev, G.I. Lifshits, A.A. Nikolaeva, I.M. Gicheva

Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinic of Internal Medicine, Research Institute of Internal Medicine, Siberia Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

**Aim.** To estimate an effect of enalapril, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, on left ventricular hypertrophy and endothelium function in patients with arterial hypertension (HT).

**Material and methods.** 41 patients with HT of I-III grade were included into the study. A part of patients received enalapril in an average daily dose of 10 mg. Parameters of microcirculatory reactivity and computer electrocardiogram analysis according to original technique were studied.

**Results.** Microcirculatory indices showed that 6 month enalapril treatment resulted in significant improvement of disturbed function of vascular endothelium. Reduction of left ventricular hypertrophy also was demonstrated.

**Conclusion.** ACE inhibitors should be widely recommended in hypertensive patients due to their vascular and heart remodeling positive effects.

**Keywords:** arterial hypertension, endothelial function, vascular reactivity, enalapril

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 12-17**

Данные Фремингемского исследования показали прямую зависимость между артериальной гипертензией (АГ) и риском развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

Широкое распространение АГ (более 30% населения) и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений требует своевременной и адекватной терапии [1]. Однако в Российской Федерации контроль антигипертензивной терапии осуществляется недостаточно [2]. Кроме того, повышаются требования к идеальному антигипертензивному средству как препарату, способному при длительном применении эффективно снижать АД, улучшая (не ухудшая) перфузию органов, не изменяя гуморальные реакции и

электролитный обмен в организме и улучшая функцию эндотелия [3]. При этом медикаментозное лечение должно оказывать положительный субъективный эффект.

**Цель работы** состояла в оценке адекватности проводимой антигипертензивной терапии пациентам с АГ и вклада ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в уменьшение сердечного ремоделирования и улучшение функции эндотелия в данной группе пациентов.

**Материалы и методы.** В условиях городской больницы №19 Новосибирска проведено открытое параллельное исследование 41 пациента с АГ (23 мужчины (56,1%) и 18 женщин (43,9%). Средний

возраст пациентов составил  $48,93 \pm 2,26$  лет ( $M \pm m$ ). Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом больницы. Пациенты дали информированное согласие на обследование.

У больных определяли антропометрические показатели, измеряли систолическое и диастолическое АД, оценивали липидный профиль по общепринятым методикам. Степень АГ оценивали в соответствии с JNC 7 (2003) и национальными рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2004). Информация о проводимой по поводу АГ антигипертензивной терапии получена из амбулаторных карт пациентов и путём опроса последних.

Показатели сосудистой реактивности (СР) микроциркуляторного русла при введении вазоактивных веществ (ВАВ) определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02 с компьютерным интерфейсом (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия). Кожный кровоток исследовали в зоне Захарьина-Геда, на наружной поверхности предплечья, на 4 см выше шиловидных отростков. В участки кожи с зафиксированным одинаковым уровнем кровотока последовательно внутрикожно вводили вазодилаторные и вазоконстрикторные эндотелийзависимые вещества: 0,1 мл раствора гистамина ( $10^{-7}$  г/мл), 0,1 мл раствора ацетилхолина ( $10^{-3}$  г/мл) и 0,1 мл раствора адреналина ( $10^{-5}$  г/мл). Измерения показателей ЛДФ для каждого введенного ВАВ проводили в местах введения через 5 мин после инъекции, в течение 3 минутного периода. При интерпретации доплерограммы оценивали показатели микроциркуляции в зонах введения гистамина (ПМГ), ацетилхолина (ПМАц) и адреналина (ПМА). Все показатели выражали в перфузионных единицах (перф. ед.). Расчет величины СР микроциркуляторного русла в ответ на введение ВАВ проводили по формуле:  $((\text{ПМвав} - \text{ПМик}) / \text{ПМвав}) \times 100$ , где ПМвав – показатель микроциркуляции в зоне введения эндотелийзависимого ВАВ (гистамина, ацетилхолина или адреналина), а ПМик – показатель микроциркуляции исходного кровотока. Показатель СР в усл. ед. отражает степень изменения местного кровотока под влиянием ВАВ. Применяли расчётные показатели индексов сосудистой адаптации (ИСА): ИСА1, являющийся результатом отношения показателей СР к адреналину (СРА), к СР к гистамину (СРГ) и ИСА2 – отношение СР к адреналину, СР к ацетилхолину (СРАц). Данные индексы, основанные на соотношении вазопрессорных реакций к вазодилаторным, характеризуют состояние функции эндотелия периферических сосудов [4].

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) производили на цифровом электрокардиографе с компьютерным интерфейсом «Геолинк 12-01». Ранее авторами дан-

ного исследования был разработан новый метод обработки любого зарегистрированного линейного сигнала, позволяющий получать информацию о функциональной организации объекта, генерирующего этот сигнал, в частности сигнал ЭКГ (патент №2000101040, 2001 г.). В основе данной методики лежит построение «буквенной диаграммы» (Рис. 1) путем многократных площадей сопоставлений элементов ЭКГ на заданном интервале R-R-R. В рамках настоящего исследования мы ограничились использованием I стандартного отведения, так как при этом обеспечивается наиболее воспроизводимая диаграмма благодаря удовлетворительному вольтажу зубца R и его преобладанию над T-волной. При детекции гипертрофии левого желудочка и нарушении ритма мы пользовались показателем ZI I [5].

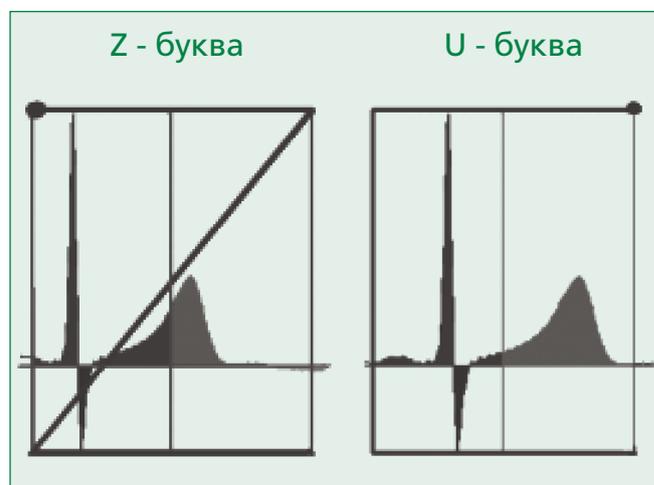


Рис.1. Построение «буквенной диаграммы»

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере «Celeron-900» с помощью статистической программы SPSS 10.05. Исследуемые переменные были протестированы на нормальность распределения с помощью визуальной оценки гистограмм. Применяли параметрические (t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону) и непараметрические методы статистики (корреляционный анализ по Спирмену). Для анализа сопряженности применялись критерии  $\chi^2$ , Пирсона и Фишера.

## Результаты и обсуждение

Распределение больных по степени АГ представлено на рис. 2

11 больных АГ (26,8%) курили. Стаж курения составлял  $14,67 \pm 2,67$  лет ( $M \pm m$ ), а количество выкуриваемых в день сигарет –  $10,09 \pm 1,84$ .

Показатели, полученные при обследовании больных АГ, были протестированы на нормальность распределения (табл. 1).



Рис. 2. Распределение больных по степени АГ. Большинство больных (82,9%) имели I и II степень АГ. У 4 больных (10,3%) выявлен сахарный диабет 2 типа.

Все показатели, кроме ИСА2, соответствовали критерию нормального распределения ( $p > 0,05$ ). Поэтому к показателю ИСА2 для статистической обработки в дальнейшем будут применяться непараметрические тесты, а к другим показателям параметрические.

Таблица 1. Результаты исследования клинических показателей, липидного спектра крови, СР и ЭКГ на нормальность распределения у больных АГ (тест Колмогорова –Смирнова)

Показатель	Z Колмогорова –Смирнова	p
Возраст	0,698	0,714
Рост	0,904	0,388
Вес	0,681	0,743
Индекс Кетле	0,529	0,943
Объем талии	0,653	0,787
АДс	0,705	0,703
АДд	0,919	0,367
ОХС	0,817	0,517
α-ХС	1,099	0,179
ТГ	0,575	0,895
Кровоток	0,609	0,853
СРГ	0,853	0,461
СРАц	0,716	0,461
СРА	0,683	0,740
ИСА1	1,189	0,118
ИСА2	1,488	0,024
ZII	1,056	0,215

Таблица 2. Характеристика антропометрических показателей и АД у больных АГ

Показатель	M	σ	m
Рост, м	1,70	0,09	0,01
Вес, кг	82,76	16,36	2,56
Индекс Кетле, кг/м <sup>2</sup>	28,90	4,78	0,75
Объем талии, см	98,80	13,13	2,05
АДс, мм рт.ст.	141,85	15,02	2,35
АДд, мм рт.ст.	95,93	14,25	2,22

Антропометрические показатели и уровни АД у больных АГ представлены в табл. 2.

Показатели липидного спектра крови у больных АГ представлены в табл. 3.

Гиперхолестеринемия выявлена у 25 больных АГ

Таблица 3. Липидный спектр крови у больных АГ

Показатель	M	σ	m
ОХС, ммоль/л	6,31	1,81	0,31
α-ХС, ммоль/л	1,47	0,54	0,12
ТГ, ммоль/л	1,64	0,81	0,15

(61,0%), а гипертриглицеридемия – у 11(26,8%).

Показатели СР микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ

Показатель	M	m
СРГ, усл.ед.	54,38	3,27
СРАц, усл.ед.	57,23	3,20
СРА, усл.ед.	794,73	66,01
ИСА1	21,26	3,43
ZII, %	8,98	0,90

Показатель ИСА2 у больных АГ составил  $12,71 \pm 17,67$  усл.ед. ( $M \pm \sigma$ ).

Из обследованных больных АГ 18 пациентов (43,9%) не получали регулярной медикаментозной терапии. Распределение оставшихся больных АГ в зависимости от регулярно получаемой антигипертензивной терапии представлено в табл. 5.

Ацетилсалициловую кислоту принимали 5 пациентов (12,2%), варфарин – 1 больной (2,4%), три-метазидин – 1 пациент (2,4%).

В России самыми назначаемыми по поводу АГ медикаментами являются ингибиторы АПФ – 64,7%.

Таблица 5. Антигипертензивная терапия у обследованных больных АГ

Группа препаратов	Больные, получающие препараты данной группы, n (%)	Препарат	Больные, получающие данный препарат, n (%)	Средняя суточная доза препарата, мг (M±σ)
β-Блокаторы	7 (17,1%)	Метопролол	5 (12,2%)	30,54±8,48
		Атенолол	1 (2,4%)	50,00
		Пропранолол	1 (2,4%)	40,00
Ингибиторы АПФ	13 (31,7%)	Эналаприл	11 (26,8%)	9,38±1,75
		Периндоприл	2 (4,9%)	3,00±1,00
Антагонисты Ca	5 (12,2%)	Нифедипин	4 (9,8%)	27,50±7,50
		Верапамил	1 (2,4%)	240,00
Диуретики	10 (24,4%)	Гипотиазид	2 (4,9%)	12,50±0,00
		Индапамид	7 (17,1%)	2,32±0,18
		Фуросемид	1 (2,4%)	40,00

Затем следуют диуретики (40,5%), антагонисты кальция (23,6%), β-адреноблокаторы (18,9%). Назначение препаратов других классов составляет менее 10%, наиболее редко назначаются антагонисты рецепторов ангиотензина II (0,23%) [6]. В нашей выборке практически сохраняются указанные закономерности, однако обращает на себя внимание значительно более редкое назначение ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, чем в российской популяции.

С учётом полученных данных о назначении медикаментов и анализа литературы пациенты с АГ в зависимости от получаемой антигипертензивной терапии были разделены на 2 группы: пациенты, принимавшие ингибитор АПФ эналаприл в средней суточной дозе 10 мг в течение более 6 мес (11 человек, 26,8%), и пациенты, у которых терапия АГ была основана на других классах антигипертензивных средств (12 пациентов, 29,2%).

При корреляционном анализе обнаружены прямая связь между приемом эналаприла и СРГ и обратная между приемом этого препарата и СРА, а также показателем ЭКГ ZI I (рис. 3).

Клинические показатели больных АГ, получавших и не получавших эналаприл, представлены в табл. 6.

Среди пациентов, получавших эналаприл, преобладали женщины ( $\chi^2=3,903$ ;  $p=0,048$ ), больные не различались по интенсивности курения ( $\chi^2=0,017$ ;  $p=0,896$ ), частоте абдоминального ожирения ( $\chi^2=0,575$ ;  $p=0,448$ ), степени АГ ( $\chi^2=1,406$ ;  $p=0,495$ ), наличию сахарного диабета ( $\chi^2=2,377$ ;  $p=0,123$ ), частоте гиперхолестеринемии ( $\chi^2=0,360$ ;  $p=0,549$ ) и гипертриглицеридемии ( $\chi^2=0,005$ ;  $p=0,823$ ).

Больные АГ 2 групп не различались по частоте приема β-блокаторов ( $\chi^2=0,441$ ;  $p=0,507$ ), антагонистов Ca ( $\chi^2=0,001$ ;  $p=0,977$ ), мочегонных средств ( $\chi^2=3,535$ ;  $p=0,060$ ), ацетилсалициловой кислоты

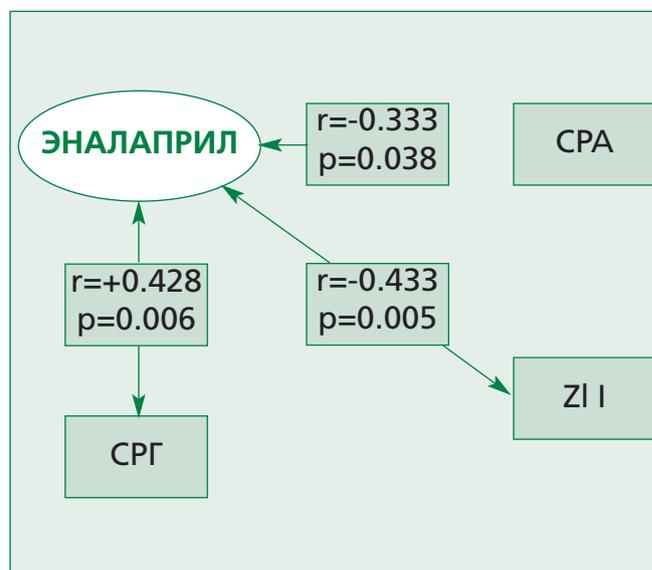


Рис. 3. Связь между приемом эналаприла пациентами с АГ и сосудистой реактивностью микроциркуляторного русла и ЭКГ.

( $\chi^2=0,001$ ;  $p=0,977$ ). Больные АГ из группы эналаприла чаще принимали триметазидин ( $\chi^2=4,228$ ;  $p=0,040$ ).

Показатели СР микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ, получавших и не получавших лечение эналаприлом, представлены в табл. 7.

У больных АГ, получавших эналаприл, показатели СРГ были выше, что свидетельствует об их больших депрессорных сосудистых резервах, чем у пациентов, не получавших этот препарат. СРА, ИСА1 и ZI I в группе эналаприла ниже, чем в контрольной (18,03 и 27,63 соответственно,  $p=0,033$ ).

У больных АГ, получавших эналаприл, уровень ИСА2 был ниже, чем у больных без терапии эналаприлом.

Среди больных, принимавших эналаприл, жен-

Таблица 6. Клинические показатели у больных АГ, получавших и не получавших эналаприл (M±m)

Показатель	Больные, получавшие эналаприл	Больные, не получавшие эналаприл	p
Возраст, лет	55,63±4,03	47,30±2,56	0,147
Рост, м	1,59±0,03	1,71±0,01	<0,001
Вес, кг	78,25±8,20	83,97±2,50	0,379
Индекс Кетле, кг/м <sup>2</sup>	30,62±2,50	28,52±0,70	0,268
Окружность талии, см	101,00±5,62	98,24±2,20	0,601
АДс, мм рт.ст.	147,00±4,46	140,61±2,69	0,286
АДд, мм рт.ст.	92,75±3,60	96,70±2,63	0,489
ОХС, ммоль/л	6,20±0,72	6,34±0,34	0,860
α-ХС, ммоль/л	1,61±0,18	1,45±0,13	0,702
ТГ, ммоль/л	1,36±0,38	1,67±0,17	0,532

щин было больше, они принимали также триметазидин и были ниже ростом. Поэтому для проверки истинности выявленных ассоциаций был проведен парциальный корреляционный анализ, где в качестве контроля использовали переменные – женский пол, рост и прием триметазидина. Результаты парциального корреляционного анализа представлены в табл. 8.

Истинными оказались лишь 2 ассоциации: связь приема эналаприла с СРГ и ИСА1.

При артериальной гипертензии у человека была доказана эндотелиальная дисфункция для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока [7,8].

Основной причиной программируемой гибели эндотелиоцитов при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза служит свободнорадикальное повреждение клеток [9]. При этом увеличение содержания активных форм кислорода не только является результатом повышенного их образования, но и может служить отражением дефицита естественных сквенджеров [9,10]. В условиях дефицита супероксид дисмутазы активные формы кислорода взаимодействуют с оксидом азота, что приводит к образованию пероксинитритов. Последние вызывают перекисное окисление липидов, нитрозирование незаменимой аминокислоты тирозина и повреждение ДНК в клетках. Нарушение баланса между оксидом азота и активными формами кислорода ведет к экспрессии провоспалительных молекул в эндотелиальных клетках и дальнейшему прогрессированию атеросклероза. Важную роль в гиперпродукции супероксидных анионов играет ангиотензин II. Поэтому крайне показано назначение

Таблица 7. Показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла и ЭКГ у больных АГ, получавших и не получавших терапию эналаприлом (M±m)

Показатель	Больные, получавшие эналаприл	Больные, не получавшие эналаприл	p
СРГ, усл.ед.	69,71±2,80	50,55±3,74	0,017
СРАц, усл.ед.	67,04±4,09	54,78±3,77	0,127
СРА, усл.ед.	513,81±122,69	867,23±72,02	0,029
ИСА1	7,78±2,02	24,73±4,07	0,045
ZI I, %	4,22±1,29	10,17±0,98	0,007

Таблица 8. Связь показателей СР микроциркуляторного русла и ЭКГ с приемом эналаприла у больных АГ. Контрольные переменные: женский пол, рост, прием триметазидина

Корреляционные пары	r	p
СРГ - лечение эналаприлом	0,456	0,004
СРА - лечение эналаприлом	0,294	0,082
ИСА1 - лечение эналаприлом	0,377	-0,023
ИСА2 - лечение эналаприлом	0,092	-0,593
ZI I - лечение эналаприлом	0,210	0,211

ингибиторов АПФ при дисфункции эндотелия, ассоциированной с АГ.

Обсуждаются, по крайней мере, 2 основных механизма влияния ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию [11].

Во-первых, вазодилаторные эффекты ингибиторов АПФ можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными со свойствами ингибиторов АПФ предотвращать расщепление брадикинина. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения эндотелийзависимых расслабляющих факторов, таких как оксид азота, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации и простаглицлин [12].

Другим механизмом воздействия ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса [13].

Способность ингибиторов АПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND [14]. Это первое клиническое исследование, подтвердившее данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ингибиторов АПФ эндотелиймодулирующих и антиатеросклеротических свойств.

Наше исследование также подтвердило выраженное положительное действие ингибитора АПФ эналаприла на показатели сосудистой реактивности микроциркуляторного русла у пациентов с АГ, что доказывает необходимость более широкого применения этой группы антигипертензивных препаратов в нашей популяции.

## Выводы

1. В исследуемой выборке пациентов была выявлена связь между наличием артериальной гипертонии и липидными нарушениями: гиперхолестеринемией в 61% случаев, гипертриглицеридемией в 27% случаев.

2. Установлена неадекватность проводимой антигипертензивной терапии пациентам с АГ в исследуемой выборке: редкое назначение ингибиторов АПФ (31,7%), антагонистов кальция (12,2%). У 43% пациентов с АГ отсутствовала регулярная терапия.

3. Длительный приём ингибитора АПФ эналаприла приводил к уменьшению степени выраженности гипертрофии левого желудочка (снижение показателя ZI).

4. Антигипертензивная терапия, основанная на приеме эналаприла, приводит к улучшению депрессорных показателей сосудистой реактивности микроциркуляторного русла в сравнении с другими режимами терапии (СРГ 69,1 и 50,5 усл.ед. соответственно).

## Литература

1. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
2. Шальнова С.А. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, А.Д. Деев. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2004;4:4-11.
3. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88:Suppl L:1-20.
4. Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. Воспроизводимость показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла. *Омский научный вестник*. 2005;1:198-200.
5. Останькович А.А., Кузнецов А.А., Лапицкая И.В. и др. Детекция гипертрофии левого желудочка по диаграмме информационного состояния на компьютерной ЭКГ. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, 2003;2:67-72.
6. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В., и др. Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология*, 2001;7:11-14.
7. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. *Hypertension*. 1993;21:929-933
8. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998;31 (pt 2):335-341.
9. Vanhoutte PM., Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 1995 Jun;18(2):87-98
10. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997 Nov;20(11 Suppl 2):II-26-33
11. Scholkens B.A., Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Media Medica Publications. March 1993
12. 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): 46-56.
13. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D. et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res*. 1994;74:1141-1148
14. Mancini GBJ., Henry Gc., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996; 94:258-265.

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I-II СТЕПЕНИ

Е.Ю. Туркасова<sup>1,2</sup>, Е.М. Идрисова<sup>1</sup>, Т.Г. Волкова<sup>2</sup>, Е.В. Воробьева<sup>2</sup>, Р.С. Карпов<sup>1</sup>

Государственный научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН<sup>1</sup>, Сибирский государственный медицинский университет Росздрава<sup>2</sup>, Томск

## Клиническая эффективность монотерапии индапамидом у больных гипертонической болезнью I-II степени

Е.Ю. Туркасова<sup>1,2</sup>, Е.М. Идрисова<sup>1</sup>, Т.Г. Волкова<sup>2</sup>, Е.В. Воробьева<sup>2</sup>, Р.С. Карпов<sup>1</sup>

Государственный научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН<sup>1</sup>  
Сибирский государственный медицинский университет Росздрава<sup>2</sup>, Томск

**Цель.** Оценить антигипертензивную эффективность монотерапии тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Акрипамид, Акрихин, Россия) и его влияние на уровни углеводов, липидов и электролитов крови у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) 1-2 степени.

**Материалы и методы.** 30 больных ГБ I-II степени получали терапию индапамидом в суточной дозе 2,5 мг в течение 3 месяцев. До начала и в конце лечения проводили суточное мониторирование АД (СМАД), определяли уровни углеводов и липидов плазмы и электролитов сыворотки крови.

**Результаты.** Через 3 месяца монотерапии индапамидом нормализация АД достигнута в 76,6% случаев. При этом отмечалось достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением и исходно повышенной вариабельности АД в дневные часы. Достоверно уменьшилось количество пациентов с недостаточным ночным снижением САД и ДАД. Не было выявлено негативного влияния акрипамида на показатели липидного обмена и уровень электролитов сыворотки крови.

**Заключение.** Индапамид является эффективным антигипертензивным препаратом и удовлетворительно переносится.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, индапамид.

**РФК 2006; 4: 18-24**

## Clinical efficacy of monotherapy with indapamide in patients with arterial hypertension of the I-II degrees

E.Yu. Tourkassova<sup>1,2</sup>, T.G. Volkova<sup>1</sup>, E.M. Idrisova<sup>2</sup>, E. M. Vorobyeva<sup>2</sup>, R.S. Karpov<sup>1</sup>

Institute of Cardiology, Tomsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences<sup>1</sup>  
The Siberian State Medical University<sup>2</sup>, Roszdrav, Tomsk

**Aim.** To assess antihypertensive efficacy of monotherapy with indapamide (Acripamide, Akrihin, Russia) and its influence on blood levels of carbohydrates, lipids and electrolytes in patients with essential hypertension (EH).

**Methods.** 30 patients with EH I-II degrees were treated with indapamide 2,5 mg daily during 3 months. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring was made before and after the treatment as well as blood levels of carbohydrates, lipids and electrolytes were assessed.

**Results.** 3-month indapamide monotherapy resulted in achievement of BP target levels in 76.6% of patients. Significant decrease in daily, daytime and nighttime BP, BP burden and daytime BP variability were observed. Number of patients with insufficient night decrease of systolic and diastolic BP was significantly decreased. No negative influence of indapamide on blood levels of lipids and electrolytes was observed.

**Conclusion.** Indapamide is effective antihypertensive drug with satisfactory tolerance.

**Key words:** arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, indapamide

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 18-24**

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний, с которым приходится иметь дело врачу общей практики. Так, по данным первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ в Российской Федерации (РФ) (2003-2004), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», распространенность АГ среди мужского и женского населения составила 36,5 и 39,5% соответственно [1].

В настоящее время необходимость длительной, по- существу пожизненной медикаментозной терапии АГ не вызывает сомнений. У всех больных АГ необходимо добиваться постепенного снижения артериального давления (АД) до целевых уровней [2]. Использование монотерапии у пациентов с АГ без сердечно-сосудистых осложнений в качестве старто-

вой базируется на поиске оптимального для больного препарата, и переход на комбинированную терапию целесообразен в случае отсутствия эффекта от последней.

Среди различных классов антигипертензивных препаратов именно тиазидные и тиазидоподобные диуретики, несомненно, являются препаратами выбора для лечения неосложненных форм АГ, учитывая доказательства их способности улучшать отдаленный прогноз [3]. Среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, который в отличие от других диуретиков этой группы не вызывает существенных нарушений липидного и углеводного обмена. Индапамид тормозит реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и, главное в кортикальном сегменте дистального канальца нефрона. В терапевтических дозах препарат оказывает

умеренное диуретическое действие, которое значительно уступает его сосудорасширяющему эффекту. Предполагаются следующие механизмы вазодилатирующего действия индапамида [3-7]:

- 1) блокада кальциевых каналов;
- 2) стимуляция синтеза простагландина I<sub>2</sub> (проста-циклина), простагландина E<sub>2</sub>, обладающих вазодилатирующими свойствами;
- 3) агонизм в отношении калиевых каналов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточное количество различных препаратов индапамида, и выбор конкретного лекарственного средства врачом во многом определяется наблюдениями и результатами, полученными при лечении больных тем или иным препаратом.

Целью нашего исследования являлась оценка антигипертензивной эффективности монотерапии тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Акрипамид, «Акрихин», Россия) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и его влияния на углеводный и липидный обмены, уровень электролитов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II степени.

## Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных (5 мужчин, средний возраст - 50,2±10,1 лет и 25 женщин, средний возраст - 51,8±5,65 лет) с ГБ I-II степени и давностью заболевания от 1 года до 10 лет. Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Из исследования исключались пациенты с симптоматической АГ, нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения выше I функционального класса (ФК), наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения в ближайшие 6 мес, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III - IV ФК по NYHA, атриовентрикулярной блокадой II-III ст., нарушением функции печени и почек, сахарным диабетом 1 типа или инсулинозависимой формой сахарного диабета 2 типа, декомпенсацией сахарного диабета 2 типа (глюкоза > 8,5 ммоль/л), онкологическими заболеваниями в анамнезе и с повышенной чувствительностью к индапамидам.

На скрининговом визите у больных собирали полный анамнез, проводили общее клиническое обследование, измерение АД методом Короткова (офисное), подписывалось информированное согласие пациента на участие в исследовании. Пациенты, принимавшие ранее (постоянно или периодически) антигипертензивные препараты, перед включением в исследование проходили «отмывочный период» (wash-out period) в течение 2 нед, затем назначали

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Акрипамид, n=30 n (%)
Мужчины	5 (16,6)
Средний возраст мужчин, лет	50,2±10,1
Женщины	25 (83,3)
Средний возраст женщин, лет	51,8±5,6
Средняя длительность АГ, лет	4,8±3,1
Степень АГ	
I	16 (53,3)
II	14 (46,6)
Индекс массы тела > 25	25 (83,3)
Абдоминальное ожирение	18 (60)
Дислипидемия	19 (63,3)
Курение	3 (10)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	28 (93,3)

Акрипамид в суточной дозе 2,5 мг. Через 12 нед оценивали эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

В течение периода наблюдения респонденты на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й неделе посещали контрольные точки (врачебный осмотр, офисное измерение АД методом Н.С. Короткова). При недостаточном гипотензивном эффекте или его отсутствии на 4-й неделе наблюдения к Акрипамиду добавляли Даприл (лизиноприл, «ПРО.МЕД. ЦС Прага») в суточной дозе 5-10 мг.

Исходно (после «отмывочного периода») и через 12 нед терапии всем пациентам проводили СМАД, выполняли биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевины, натрий, кальций, мочевины, липидный спектр крови), регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова (офисное) проводили точно выверенным прибором ВР АГ 1-20 на обеих руках трехкратно с интервалом 5 мин в положении сидя после 15 мин отдыха по стандартной методике.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли портативным аппаратом ВР.005.000 РЭ (Россия), в основе работы которого лежит осциллометрический метод измерения АД. СМАД проводили в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок, способных отрицательно влиять на результаты мониторирования [8-11]. Все моменты жизненной активности больные отражали в заполняемом ими дневнике. При выраженных нарушениях сна, связанных с работой монитора, данные

мониторирования не анализировались, а исследование повторяли через 2-3 дня. Качество ночного сна анализировали по степени ночного снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС): сон считался полноценным в случае снижения ЧСС ночью на 8-10 % по отношению к среднему уровню [11]. По рекомендации рабочей группы по лабораторному мониторингованию в рамках Национальной программы США «High Blood Pressure Education Program» показатели СМАД регистрировали в дневное время (с периодом бодрствования с 7 до 23 ч) каждые 15 мин, в ночное время (с периодом сна с 23 до 7 ч) каждые 30 мин [12]. Учитывались данные, включающие в себя не менее 80% эффективных измерений. СМАД проводилось пациентам до лечения и через 12 недель терапии. За ориентировочно нормальные значения АД днем принимались <135/85 мм рт.ст., ночью – 120/70 мм рт.ст. со степенью снижения АД в ночные часы 10-20% [13]. АД считалось определенно повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали 138/85 мм.рт.ст, в дневное время – выше 140/90 мм.рт.ст., в ночное время – выше 125/75 мм.рт.ст. [13-15].

После обработки данных мониторингования и устранения ошибок определялись следующие параметры:

- среднесуточные величины систолического АД (САД) как среднее всех сделанных измерений:  $САД\ ср.(24) = (САД1+САД2+...+САДn)/n$ , где САД - значения отдельных измерений, сделанных прибором за период работы, а n - число таких измерений, среднесуточное диастолическое АД (ДАД ср (24)) вычислялось аналогичным образом;
- среднедневные величины САД и ДАД, аналогично среднесуточным показателям как среднее всех дневных измерений;
- средненочные величины САД и ДАД, аналогично среднесуточным показателям, как среднее всех ночных измерений;
- пульсовое АД (ПАД) за 24 ч рассчитывалось как разница между САД и ДАД (расценивалось как повышенное при  $ПАД > 53$  мм рт. ст.) [10];
- согласно данным O'Brien E. et al., Staessen J. и соавт. [8, 12], пользовались следующими ориентировочными значениями временного индекса у здоровых людей: временной индекс, %; 24ч; день; ночь (САД <25; <20; <10. ДАД <25; <15; <10);
- "нагрузка давлением" оценивалась по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. - для дня и 125/70 мм рт. ст. - для ночи и нормированному индексу площади (ИПН), как площадь между кривой 24-часового профиля АД и уровнем по-

роговых значений АД (тех же, что и для ИВ), за 24 ч, день, ночь;

- вариабельность рассчитывали как среднеквадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД за сутки и отдельно для дневных и ночных часов [11];
- величина утреннего подъема АД (ВУП) определялась как разница между максимальными и минимальными уровнями в период с 4 до 10 ч (в качестве максимальных и минимальных показателей использовали усредненные значения 3 последовательных измерений). ВУП для САД не должно превышать 56,6 мм рт.ст.[11, 16], для ДАД 36 мм рт. ст. [15] Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД оценивалась по формуле:  $СУП = (АД_{макс.} - АД_{мин.}) / (t_{АД_{макс.}} - t_{АД_{мин.}})$ , где (АД<sub>макс.</sub> – АД<sub>мин.</sub>) – утренний подъем АД, а (t АД<sub>макс.</sub> – t АД<sub>мин.</sub>) – разница во времени между максимальными и минимальными уровнями АД в утренние часы. СУП в норме должна быть ниже 10 мм рт.ст. для САД и ниже 6 мм рт.ст. для ДАД [11, 15, 16];
- степень ночного снижения (СНС, суточный индекс, СИ) систолического и диастолического АД как разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в % к среднедневным показателям:  $СНС\ САД = (ср.-дн.\ САД - ср.-ночн.\ САД)/ср.-дн.\ САД \times 100\%$ , СНС ДАД вычислялось аналогичным образом. На основании оценки степени ночного снижения АД выделяли следующие группы [10];
- night-peakers - устойчивое повышение ночного АД - СИ <0;
- non-dippers - недостаточная степень снижения АД -  $0 < СИ < 10\%$ ;
- dippers - оптимальная степень снижения АД -  $10 < СИ < 20\%$ ;
- over-dippers - повышенная степень снижения АД - СИ >20%.

Результаты суточного мониторингования АД использовали для определения суточного профиля АД и оценки особенностей антигипертензивного действия терапии. Критерием эффективности антигипертензивной терапии при офисном измерении АД считали достижение целевого уровня (АД < 140/90 мм рт. ст.). По данным СМАД в качестве целевого среднесуточного АД при длительной терапии принимали уровень < 125/80 мм рт. ст. [2].

Для оценки продолжительности и стабильности антигипертензивного эффекта определяли коэффициент Т/Р (отношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному, в процентах), который рассчитывали как отношение среднего снижения АД в промежутке между 21 и 24 ч после приема препа-

рата к среднему снижению АД в течение первых 4 часов после приема препарата [17]. Величина Т/Р, близкая к 100%, свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждая обоснованность дозы и однократный прием препарата. Коэффициент Т/Р менее 50 % свидетельствует о недостаточном гипотензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотонии на пике действия препарата. По рекомендации Food and Drug Administration (США 1988) антигипертензивные препараты, назначаемые 1 раз в сутки, должны иметь Т/Р не менее 50% при выраженном гипотензивном эффекте и не менее 67% при незначительном пиковом эффекте [18].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные приведены в виде средних величин  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ). Сравнение показателей в зависимых выборках исходно и на фоне терапии проводили с помощью  $t$  – критерия Стьюдента. Проверку на нормальность распределения проводили по методу Колмогорова-Смирнова. Анализ зависимостей изучали с помощью линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Из 30 пациентов, включенных в исследование, 3 пациента выбыли из него в связи с развитием побочных эффектов или нежелательных явлений на фоне приема Акрипамида: аллергическая реакция в виде кожной сыпи и зуда – 1 человек, тошнота – 1 человек, повышение уровня глюкозы крови до 8,29 ммоль/л – 1 человек. Все побочные эффекты и нежелательные явления полностью исчезли в течение 7-10 дней после отмены препарата. После 4 нед монотерапии 4 больным с недостаточным гипотензивным эффектом был добавлен Даприл в дозе 10 мг в сутки (больные, получавшие комбинированную терапию, исключены из статистического анализа).

При анализе антигипертензивной эффективности Акрипамида в дозе 2,5 мг было выявлено, что через 12 нед терапии произошло достоверное снижение АД (офисное) с  $147,2 \pm 8,7 / 92,5 \pm 5,2$  до  $122,3 \pm 5,9 / 77,0 \pm 3,2$  мм рт. ст. ( $\Delta$ АД (офисное) =  $-24,8 \pm 8,1 / 15,4 \pm 5,0$ ;  $p < 0,001$ ). Статистически значимое нарастание антигипертензивного эффекта на фоне монотерапии Акрипамидом наблюдалось в течение первых 4 нед приема препарата ( $p < 0,001$ ).

При анализе исходных показателей СМАД в целом по группе ( $n=23$ ) было выявлено повышение следующих показателей, отражающих прессорную

нагрузку АД: средние значения САД, ДАД, ИВ и ИПН за сутки, день и ночь, а также недостаточное ночное снижение САД и повышение величины утреннего подъема ДАД, тогда как средняя вариабельность АД, ПАД, величина утреннего подъема САД и степень ночного снижения ДАД были в пределах нормальных значений (табл. 2). Уровни среднесуточных САД и ДАД при СМАД в исходе и через 12 нед терапии сопоставимо отражали результаты «офисного» измерения АД ( $r=0,76$ ;  $p < 0,01$  /  $r=0,81$ ;  $p < 0,01$  и  $r=0,60$ ;  $p < 0,01$  /  $r=0,55$ ;  $p < 0,01$  соответственно).

При индивидуальном анализе величина ПАД превышала норму у 39,1% ( $n=9$ ) больных. Повышенная вариабельность САД выявлена у 30,4% ( $n=7$ ) больных в дневные и ночные часы, ДАД – у 21,7% ( $n=5$ ) больных в ночные часы. Величина утреннего подъема САД, превышающая нормальные значения, была выявлена у 21,7% ( $n=5$ ), а ДАД – у 47,8% ( $n=11$ ) больных.

На основании оценки СНС САД выделяли исходно следующие группы больных (рис): «dippers» – 34,8% ( $n=8$ ), «non-dippers» – 43,5% ( $n=10$ ), «over-dippers» – 4,3% ( $n=1$ ), «night-peakers» – 17,4% ( $n=4$ ). Согласно показателям СНС ДАД выделяли исходно следующие группы: «dippers» – 30,5% ( $n=7$ ), «non-dippers» – 47,8% ( $n=11$ ), «over-dippers» – 17,4% ( $n=4$ ), «night-peakers» – 4,3% ( $n=1$ ).

По данным СМАД, на фоне терапии Акрипамидом выявлено достоверное снижение САД, ДАД в течение 24 ч, в равной степени выраженное в дневное и ночное время. САД (24 ч) снизилось с  $143,7 \pm 10,2$  до  $121,2 \pm 7,2$  мм рт.ст. ( $\Delta$ САД (24 ч) =  $-22,6 \pm 11,4$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ), ДАД (24 ч) – с  $92,7 \pm 7,1$  до  $76,8 \pm 5,75$  мм рт.ст. ( $\Delta$ ДАД (24 ч) =  $-15,8 \pm 6,8$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ). При этом согласно результатам корреляционного анализа, степень снижения САД и ДАД непосредственно зависела от их исходного уровня ( $r=0,81$ ,  $p < 0,01$  – для САД;  $r=0,75$ ,  $p < 0,01$  – для ДАД). Также от исходного уровня АД зависела степень снижения САД и ДАД в дневное ( $r=0,62$ ,  $p < 0,01$  – для САД;  $r=0,62$ ,  $p < 0,01$  – для ДАД) и особенно в ночное время ( $r=0,87$ ,  $p < 0,01$  – для САД;  $r=0,81$ ,  $p < 0,01$  – для ДАД). Целевой уровень АД по данным СМАД был достигнут у 52,2% ( $n=12$ ) пациентов. Показатели «нагрузки давлением» по ИВ и ИПН статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время, (табл. 2). Нормализация ИВ САД (24 ч) произошла у 65,2% ( $n=15$ ), ИВ САД (д) – у 56,5% ( $n=13$ ), ИВ САД (н) – у 56,5% ( $n=13$ ), нормализация ИВ ДАД (24 ч) отмечена у 47,8% ( $n=11$ ), ИВ ДАД в дневные и ночные часы у 34,8% ( $n=8$ ) и 39,1% ( $n=9$ ) больных соответственно. Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований, в которых продемонстрирована хорошая эффектив-

ность Акрипамида по влиянию на уровень и суточный профиль АД [24-26].

Терапия Акрипамидом в целом по группе не изменяла исходно нормальную вариабельность АД в дневное и ночное время. У пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность САД днем, этот показатель нормализовался. Снижение повышенной вариабельности ДАД в ночное время не было статистически достоверным. Нормализация САД в ночной период отмечена у 85,7% пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность в это время. Рядом авторов отмечалась зависимость между вариабельностью АД, тяжестью АГ и наличием органических поражений. Это позволило им предположить, что повышенная вариабельность АД является независимым фактором риска развития осложнений при АГ [19, 20]. Поэтому отсутствие неблагоприятного влияния терапии Акрипамидом на вариабельность АД соответствует требованиям, предъявляемым к антигипертензивному препарату [10]. Для величины и скорости утреннего подъема АД достоверной динамики показателей на фоне терапии не отмечено.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертония у больных АГ являются неблагоприятным прогностическим фактором независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, ранним атеросклеротическим поражением экстракраниальной части сонных артерий, снижением функции почек, индексом массы тела, а также с ближайшим и отдаленным прогнозом по сравнению с пациентами с неустойчивым суточным ритмом или нормальным снижением АД во время сна [19-22]. При этом отмечалось, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней, а не наоборот [23]. В целом средние по группе СНС САД и ДАД исходно составляли 7,6±8,4 и 11,5±8,6 соответственно и на фоне терапии достоверно увеличивались (табл. 2), что согласуется с данными других авторов [24].

В целом по группе после 12 нед терапии Акрипамидом отмечалось улучшение циркадных ритмов АД (рис). Статистически значимо уменьшилось количество пациентов с недостаточным ночным снижением САД с 43,5% (n=10) до 21,7% (n=5) [p=0,0220] и ДАД с 47,8% (n=11) до 17,4% (n=4) [p=0,0022].

Через 12 нед терапии Акрипамидом коэффициент Т/Р для САД составил 85±17,7%, для ДАД – 82,4±17,4%, что свидетельствует о способности препарата при однократном приеме контролировать АД в течение суток.

Уровни глюкозы, креатинина, мочевины, калия, натрия, холестерина, триглицеридов, липопротеи-

Таблица 2. Динамика показателей измерения АД по методу Н.С. Короткова и СМАД на фоне 12 нед терапии Акрипамидом у больных ГБ, n=23, (M±SD)

Показатель	До лечения	После лечения	Дельта (Δ)
САД ср «офисное», мм рт. ст.	147,2±8,7	122,3±5,9***	-24,8±8,1
САД ср.(24), мм рт. ст.	143,7±10,2	121,2±7,2***	-22,6±11,4
САД ср.(д), мм рт. ст.	149,5±8,9	128,5±7,1***	-21,0±9,0
САД ср.(н), мм рт. ст.	138,0±15,4	113,9±9,9***	-24,1±16,9
ИВ САД (24), %	74,85±23,5	17,45±22,6***	-57,4±22,3
ИВ САД (д), %	73,3±18,7	17,3±18,9***	-56±21,6
ИВ САД (н), %	76,4±28,4	17,6±26,3***	-58,7±37,9
ВАР САД (д), мм рт. ст.	12,9±3,6	10,3±2,1**	-2,5±4,1
ВАР САД (н), мм рт. ст.	11,7±3,9	10,3±3,8	-1,4±5,5
СНС САД, %	7,6±8,4	11,4±7,0*	+3,7±10,4
ИПН САД (24), мм рт. ст.	12,6±7,1	1,5±1,7***	-11,1±6,7
ИПН САД (д), мм рт. ст.	11,6±7,0	1,2±1,9***	-10,3±6,5
ИПН САД (н), мм рт. ст.	14,7±11,2	2±3,2***	-12,5±10,6
ДАД ср «офисное», мм рт. ст.	92,5±5,2	77,0±3,2***	-15,4±5,0
ДАД ср. (24), мм рт. ст.	92,7±7,1	76,8±5,75***	-15,8±6,8
ДАД ср. (д), мм рт. ст.	98,3±6,9	83,5±5,2***	-14,8±5,7
ДАД ср. (н), мм рт. ст.	87,0±9,6	76,8±4,9***	-16,9±9,9
ИВ ДАД (24), %	81,2±20,8	25,2±23,1***	-56±20,6
ИВ ДАД (д), %	79,0±16,3	25,1±19,9***	-53,9±18,5
ИВ ДАД (н), %	83,4±25,2	25,2±26,2***	-58,1±32,9
ВАР ДАД (д), мм рт. ст.	9,3±2,5	8,9±2,3	-0,4±2,0
ВАР ДАД (н), мм рт. ст.	9,4±3,9	8,6±3,4	-0,8±4,8
СНС ДАД, %	11,5±8,6	15,9±7,1*	+4,4±9,1
ИПН ДАД (24), мм рт. ст.	10,7±5,0	1,5±4,1***	-9,2±4,7
ИПН ДАД (д), мм рт. ст.	9,6±5,8	1,4±1,4***	-8,3±5,4
ИПН ДАД (н), мм рт. ст.	12,8±6,8	1,8±2,4***	-11±6,5
ПАД (24), мм рт. ст.	50,9±9,2	44,6±5,9**	-6,4±9,35
ПАД (д), мм рт. ст.	51,2±9,3	45±5,9**	-6,2±9,0
ПАД (н), мм рт. ст.	51±10,0	43,7±7,9**	-7,3±11,7
ВУП САД, мм рт. ст.	46,9±16,4	45,2±18,3	-1,7±19,5
ВУП ДАД, мм рт. ст.	38,1±14,5	36,2±13,5	-1,9±13,5
СУП САД, мм рт. ст.	7,6±18,0	9,1±23,0	+1,47±27,7
СУП ДАД, мм рт. ст.	-1,8±36,7	0,7±34,8	+2,5±49,0
ЧСС (24), уд/мин	72,7±6,9	70,6±6,8	-2,0±7,2
ЧСС (д), уд/мин	75,8±7,3	73,1±7,9	-2,7±7,3
ЧСС (н), уд/мин	62,7±6,2	60,6±6,2	-2,0±7,5

ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени,  
СНС – степень ночного снижения,  
ИПН – нормированный индекс площади,  
СУП – скорость утреннего подъема, ВУП – время утреннего подъема.  
\*\*\* p<0,001, \*\* p<0,01, \* p<0,05 – достоверные различия по сравнению с исходными показателями.

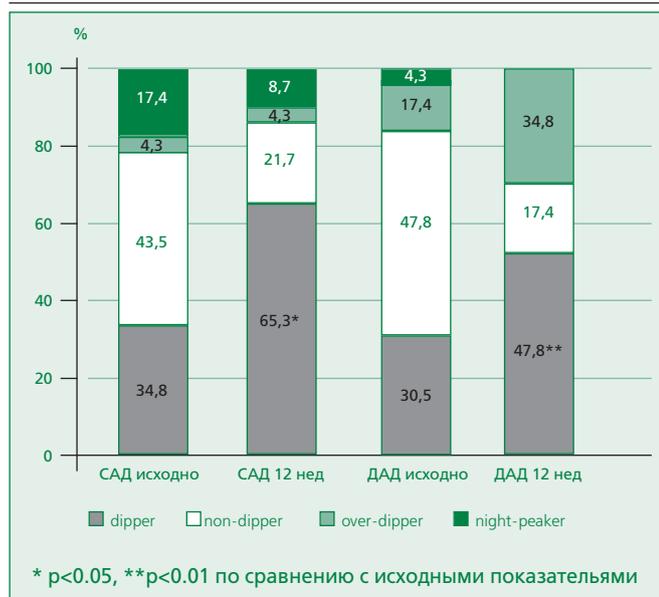


Рис. Влияние 12 недельной терапии Акрипамидом на циркадный ритм САД и ДАД по данным СМАД у больных ГБ I-II степени

дов низкой и высокой плотности, индекса атерогенности на фоне 3-месячного приема Акрипамида не изменились (табл. 3). Среднее значение уровня калия сыворотки крови в группе достоверно снизилось (с  $4,76 \pm 0,3$  до  $4,58 \pm 0,3$  ммоль/л.,  $p < 0,01$ ), но осталось в пределах нормы (3.4-5.3 ммоль/л). Уровень мочевой кислоты у мужчин через 12 нед терапии достоверно повысился (с  $354,04 \pm 45,3$  до  $424,9 \pm 118,8$  мкм/л,  $p < 0,01$ ) и стал превышать нормальные значения на 0,2% (202,3 - 416,5 мкм/л). У женщин зарегистрирована аналогичная тенденция (повышение с  $297,5 \pm 69,8$  до  $360,2 \pm 85,8$  мкм/л,  $p < 0,01$ ), превышение нормальных значений (142,8 - 339,2 мкм/л) составило 0,6%.

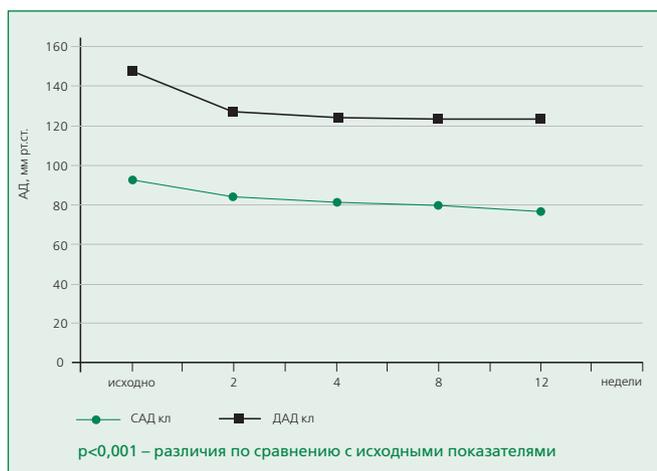


Рис. 1. Динамика АД (офисное) у 23 пациентов с гипертонической болезнью при монотерапии Акрипамидом в дозе 2,5 мг/сут.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей на фоне 12 недель терапии Акрипамидом у больных ГБ, n=23, (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 12 нед	Дельта (Δ)
Глюкоза, ммоль/л	5,68±0,7	5,69±0,8	0,01±0,8
Креатинин, мкмоль/л	87,61±14,0	84,92±12,7	-2,7±17,3
Мочевина, ммоль/л	6,24±1,0	6,31±1,6	0,07±1,5
Калий, ммоль/л	4,76±0,3	4,58±0,3**	-0,18±0,2
Кальций, ммоль/л	2,47±0,1	2,44±0,1	-0,03±0,2
Натрий, ммоль/л	144,66±4,2	138,90±30,1	-5,8±31,1
Холестерин, ммоль/л	6,45±0,8	6,55±0,7	0,09±0,8
Триглицериды, ммоль/л	2,33±2,1	2,18±0,9	-0,15±1,6
ЛПНП, ммоль/л	4,20±0,62	4,22±0,6	0,02±0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,4	1,33±0,4	0,06±0,2
Индекс атерогенности	3,87±2,4	3,40±0,9	-0,47±2,2
Мочевая кислота, муж., мкм/л	354,04±45,3	424,9±118,8**	70,9±82,1
Мочевая кислота, жен., мкм/л	297,5±69,8	360,2±85,8**	62,7±77,8

\*\* p<0,01 – достоверные различия по сравнению с исходными показателями.  
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

### Закключение

Таким образом, Акрипамид является эффективным антигипертензивным препаратом для лечения пациентов гипертонической болезнью I-II степени. По данным СМАД монотерапия исследуемым препаратом обеспечивала равномерный гипотензивный эффект в течение 24 ч, достоверно снижала среднесуточный уровень САД и ДАД, нагрузку давлением, не изменяла исходно нормальную и нормализовала повышенную вариабельность АД, что согласуется с данными других исследований [24-26]. В нашем исследовании не выявлено негативного влияния Акрипамида на показатели липидного обмена и уровень электролитов сыворотки крови, хотя средний уровень калия в группе на фоне 12 нед терапии достоверно снизился на 3,8%, но показатель остался в пределах нормальных значений, аналогичная тенденция наблюдалась и в других исследованиях [26, 28]. Повышения уровня глюкозы крови в среднем по группе не отмечалось, что соответствует с ранее опубликованным данным [24-28], однако в ходе данного исследования у одного пациента с исходно нормальным уровнем данного показателя было зафиксировано его повышение (до 8,29 ммоль/л), что потребовало отмены препарата. На фоне 12-недельной терапии Акрипамидом достоверно повысился уровень мочевой

кислоты в крови как у мужчин, так и у женщин, при этом имела место бессимптомная гиперурикемия, а показатели не превысили уровня, требующего отмены препарата (10 мг/дл) [7, 29]. Переносимость те-

рапии Акрипамидом была хорошей (у 90% больных гипертонической болезнью нежелательные явления не отмечались).

## Литература

- Информационно-статистический сборник. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2003-2004 гг.) проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». М. 2005:144.
- Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (второй пересмотр). Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;6:20.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал 2004;4:5-13.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть II. Диуретики как антигипертензивные препараты. РМЖ. 1998; 6:15:1228-1237.
- Materson B.J., Epstein M. Thiazide diuretics and derivatives - In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. Philadelphia, 1996 pp. 412-420
- Ames R.P. Knrisky L. Indapamide: Does it differs from low-dose thiazides? - In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th. edition. Philadelphia, 1996: 420-434.
- Преображенский Д.В., Шатунова И.М., Маренич А.В. и др. Диуретики в современной терапии артериальной гипертонии: какой препарат выбрать? Артериальная гипертония 2005; 11: 3: 154-159.
- O'Brien E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study / E. O'Brien, J. Murhy, A. Tyndall et al. J. Hypertens. 1991; 9: 355-360.
- Staessen J.A. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. J. Staessen, R. Fagard, P. P. Lijnen et al. J. Hypertens. 1990; 8 Suppl.: S67 - S69.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999: 237 с.
- Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. Москва: Русский врач 1998: 99с.
- Staessen J.A. Ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home: progress report on a population study. J. Staessen, R. Fagard, P. Lijnen et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; (Suppl 5): S5-S11.
- Pearce K.A., Furberg CD., Psaty B.M., Kirk J, Cost-minimization and number needed to treat in uncomplicated hypertension. Amer. J. Hypertension. 1998; 11: 618-629.
- Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Reference value for 24-blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: Ohasama study. Hypertension. 1998; Vol.32: 255-259.
- Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Арабидзе Г.Г. и Атькова О.Ю. М. 1997: 46 с.
- Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Consilium, приложение "Артериальная гипертония" 2001; 3-14.
- Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2:1:17-25.
- 1999 Guidelines of the management of mild hypertension: Memorandum from the World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
- Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. W. Kannel. Europ. Heart J. 1992; 13: 34-42.
- Somers V. Autonomic and hemodynamic responses during sleep in normal and sleep-apneic humans. / V. Somers, M. Dyken, A. Mark et al. J Hypertens. 1992; 10: P. 4
- Middeke M., Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. Br Med J. 1994; 308: 630-632.
- Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dipper and nondippers. Circulation 1990; 81: 700-702.
- Fratolla A. Prognostic value of 24-hour pressure variability. A. Fratolla, G. Parati, C. Cuspidi et al. J Hypertens. 1993; 11: 1133-1140.
- Амиров Н.Б., Галимзянова Л.А., Ослопова Ю.В. и др. Опыт применения тиазидоподобного диуретика индапамида (Акрипамида) в лечении больных артериальной гипертонией. Вестник МКДЦ 2004;3:1:17-22.
- Мангутов Д.А., Свиричев Ю.В., Конради А.О. и др. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления и центральной гемодинамики на фоне терапии Акрипамидом у больных гипертонической болезнью // [http://www.akrihin.ru/doctors/info\\_12.asp](http://www.akrihin.ru/doctors/info_12.asp)
- Петров В.И., Бакумов П.А. Фармакодинамика «Акрипамида» у больных артериальной гипертонией 1-2 степени. [http://www.akrihin.ru/doctors/info\\_10.asp](http://www.akrihin.ru/doctors/info_10.asp)
- Петров В.И., Лопатин Ю.М., Недогода С.В. и др. Генерики индапамида: влияние на показатели суточного профиля АД, электролиты и соотношение стоимость/эффективность лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертония 2001;7:1: 37-43.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. и др. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста. Кардиология 2005;6:27-30.
- Остроумова О.Д., Бондарец О.В. Пауков., С.В. Диуретики в лечении артериальной гипертонии: мифы и реальность. Клиническая фармакология и терапия 2006;15:1:69-72.

# АКРИПАМИД® РЕТАРД

ИНДАПАМИД 1.5мг



## БЕРЕТ ДАВЛЕНИЕ НА СЕБЯ



**Препарат первого ряда в лечении артериальной гипертензии**

Производитель ОАО "АКРИХИН", 142450, Московская область,  
Ногинский район, г.Старая Купавна, ул.Кирова,29  
тел.:(095) 702-95-06; факс: 702-95-03

**АКРИХИН**

Товар сертифицирован.Регистрационное удостоверение №ЛФ-001136  
лицензия №99-04-000012 от18.11.2004г.

# ПЕКТРОЛ®

изосорбид-5-мононитрат  
таблетки с замедленным высвобождением  
по 40 мг и 60 мг

## СОВРМЕННЫЙ НИТРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИИ МИОКАРДА



За более подробной информацией обращайтесь к производителю  
Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5  
Тел.: (095) 739 00 00, Факс: (095) 739 66 01, e-mail: info@krka.ru, http://www.krka.ru



- ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ И ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
- УЛУЧШАЕТ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
- УВЕЛИЧИВАЕТ ПЕРИОДЫ МЕЖДУ ПРИСТУПАМИ СТЕНОКАРДИИ

50 лет.

KRKA

# ОТЧЕТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОТКРЫТОЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ «ПРИОРИТЕТ» (ПектРол – качество жизни больных стабильной стенокардией на фоне ТЕрапии пролонгированной формой изосорбида-5-мононитрата)

От имени исследовательской группы  
Ю.А.Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

## Отчет по результатам открытой многоцентровой научно-практической программы «ПРИОРИТЕТ» (ПектРол – качество жизни больных стабильной стенокардией на фоне ТЕрапии пролонгированной формой изосорбида-5-мононитрата)

От имени исследовательской группы

Ю. А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

**Цель.** Оценить в рамках многоцентровой программы ПРИОРИТЕТ эффективность антиангинальной терапии при переходе от приема короткодействующих форм нитратов или пролонгированной формы изосорбида динитрата к однократному приему пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (Пектрол, KRKA, Словения) у больных стабильной стенокардией.

**Материал и методы.** Программа ПРИОРИТЕТ проводилась в поликлиниках 14 городов. В исследование включено 286 больных со стабильной стенокардией, принимающих короткодействующие формы нитратов или пролонгированные формы изосорбида динитрата. Больных переводили без перерыва на прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (ИСМН) в дозе 40 мг один раз в сутки, сопутствующая терапия не менялась. Исходно и через 3 месяца лечения ИСМН определяли функциональный класс стенокардии, текущую терапию нитратами и сопутствующую терапию. Оценивали качество жизни больных посредством анкетирования.

**Результаты.** Закончили программу 275 и полностью соответствовали условиям протокола 261 пациент. Лечение ИСМН привело к снижению частоты и длительности приступов стенокардии ( $p < 0,001$ ), частоты приема сублингвального нитроглицерина, уменьшению функционального класса стенокардии ( $p < 0,0001$ ), увеличению дистанции ходьбы без возникновения боли в груди или одышки ( $p < 0,0001$ ). По данным анкетирования, за 3 месяца лечения ИСМН увеличилась толерантность к физической нагрузке ( $p < 0,0001$ ), снизилась частота побочных эффектов терапии нитратами ( $p < 0,0001$ ) и частота приступов стенокардии ( $p < 0,0001$ ), уменьшилась выраженность психологического дискомфорта ( $p < 0,0001$ ), повысилась удовлетворенность проводимой терапией ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Переход от приема короткодействующих форм нитратов или пролонгированной формы изосорбида динитрата к однократному приему ИСМН оказывает корригирующее влияние на качество жизни больных стабильной стенокардией: достоверно уменьшает частоту и длительность приступов стенокардии, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает психоэмоциональное состояние больных, обеспечивает высокую приверженность больных лечению.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, качество жизни, изосорбида-5-мононитрат

**РФК 2006; 4: 25-29**

### Report on open multicentral research program "PRIORITY" in clinical practice

### (Pektrol – quality of life in patients with stable angina pectoris treated with isosorbide-5-mononitrate in long-acting presentation)

On behalf of research group

Yu.A.Karpov

Russian cardiologial research and production complex of Roszdrav, Moscow

**Aim.** In multicentral program PRIORITY to estimate the efficacy of antianginal therapy after switching patients with stable angina from therapy with short-acting nitrates or isosorbide dinitrate in long-term acting formulation to therapy with isosorbide-5-mononitrate (Pectrol, KRKA, Slovenia) in once daily administrated presentation.

**Materials and methods.** PRIORITY program was held in out-patient clinics of 14 cities.

286 patients with stable angina, who took short-acting nitrates or isosorbide dinitrate in long-term acting formulation, were included in research. Patients were switched without any break to the therapy with isosorbide-5-mononitrate (ISMN) in doze of 40 mg once a day, concomitant therapy was not changed. Initially and after 3 months of treatment with ISMN angina functional class, current therapy with nitrates and concomitant therapy were defined. Quality of life was also determined by questionnaire.

**Results.** 275 patients finished program and 261 of them were completely corresponded to the study protocol. The treatment with ISMN reduced the frequency and duration of angina attacks ( $p < 0,001$ ), the frequency of sublingual nitroglycerine intake, resulted in the reduction of functional class of angina ( $p < 0,0001$ ), the increase in walk distance without chest pain or dyspnoea ( $p < 0,0001$ ). According to questioning 3 months treatment with ISMN resulted in physical exercise tolerance increase ( $p < 0,0001$ ), reduction in number of side-effects of nitrates therapy ( $p < 0,0001$ ) and frequency of angina attacks ( $p < 0,0001$ ). Intensity of psychological discomfort was reduced ( $p < 0,0001$ ) and satisfaction with therapy was increased ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusion.** Switching from short-acting nitrates or isosorbide dinitrate in long-term acting formulation to the therapy with ISMN showed corctive influence on life quality in patients with stable angina: frequency and duration of angina attacks significantly reduced, physical exercise tolerance increased, psycho-emotional condition and patient compliance improved.

**Key words:** ischemic heart disease, angina, quality of life, isosorbide-5-mononitrate

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 25-29**

**Введение:** Стенокардия является основным проявлением ишемической болезни сердца (ИБС). При этом стабильная стенокардия напряжения – самая распространенная форма ИБС. На ее долю приходит-

ся 70-80% всех случаев ИБС. Распространенность ишемической болезни сердца среди населения возрастает даже в тех странах, где наблюдается снижение смертности от ИБС. Подходы к лечению больных

со стабильной стенокардией напряжения существенно изменились за последние годы. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов совместно с Европейскими обществами по борьбе с атеросклерозом и артериальной гипертензией, а также Российскими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии [1], больным ИБС назначают комплексное лечение, включающее терапию пролонгированными нитратами, антиромботическую терапию,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гиполипидемическую терапию.

Клиническая программа ПРИОРИТЕТ (Пектрол – качество жизни больных стабильной стенокардией на фоне терапии пролонгированной формой изосорбида-5-мононитрата) – это круглый стол, за которым сидят терапевты, кардиологи и пациенты со стенокардией, объединенные поиском решения одного вопроса "Как достичь максимального антиангинального эффекта при минимуме нежелательных явлений?".

**Цель программы** провести оценку клинической эффективности антиангинальной терапии при переходе от приема короткодействующих форм нитратов или пролонгированной формы изосорбида динитрата к однократному приему пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (Пектрол, KRKA, Словения) у больных стабильной стенокардией.

**Дизайн.** Многоцентровую программу ПРИОРИТЕТ проводили в поликлиниках 14 городов нашей страны. Критерии включения: больные со стабильной стенокардией, подтвержденной на основе клинической картины и результатов нагрузочных проб; принимающие короткодействующие формы нитратов или пролонгированные формы изосорбида динитрата в течение как минимум последних трех месяцев; возраст от 30 лет; для женщин детородного возраста – эффективная контрацепция.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия; тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на качество жизни больного; госпитализация в течение последнего месяца перед включением в программу; острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в программу; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз, либо некомпенсированный гипотиреоз); беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания.

У пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, регистрировали данные анамнеза, функциональный класс ИБС (согласно Канадской классификации), отмечали имеющиеся сердечно-сосудистые факторы риска, текущую терапию нитратами и сопутствующую терапию. Пациенты заполня-

ли анкету по качеству жизни, после чего их переводили на прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата в дозе 40 мг/сут. Через три месяца после перехода на однократный прием изосорбида-5-мононитрата, повторно оценивали функциональный класс ИБС, отмечали информацию о текущей дозе нитратов, изменения в сопутствующей терапии, больной повторно заполнял анкету по качеству жизни. Больные обязательно отвечали на вопрос, какую терапию они предпочитают для дальнейшего лечения. В случае досрочного прекращения участия в программе отмечалась ее причина.

Отмену лечения нитратами на любой срок не предусматривали, всю предыдущую терапию не изменяли. Больные переходили на лечение изосорбида-5-мононитратом без перерыва, при необходимости была возможна коррекция его дозы и использование любых короткодействующих форм нитратов.

Качество жизни оценивали посредством анкетирования по вопроснику Zwinderman, включающему три важных параметра, определяющих качество жизни пациентов со стабильной стенокардией: ограничение ежедневной активности (толерантность к физической нагрузке), наличие приступов стенокардической боли и психологический дискомфорт.

**Статистический анализ** проводили с использованием программного обеспечения SAS, версия 6.12, предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при  $p < 0.05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm std$ .

Таблица. Факторы риска и сопутствующие заболевания

	Количество	
	больных	%
Артериальная гипертония	238	91,2
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний	175	67,0
Низкая физическая активность	169	68,4
Гиперлипидемия	168	64,4
Избыточный вес		
– по мнению врачей и пациентов	151	57,9
– по индексу массы тела	216	83,0
Острый инфаркт миокарда	93	35,6
Сахарный диабет	47	18,0
Курение		
– в настоящее время	47	18,0
– курили ранее	40	15,3

## Результаты

Исходно по программе «ПРИОРИТЕТ» обследовали 286 пациентов со стабильной стенокардией, из которых закончили программу 275 и полностью соответствовали условиям протокола 261 пациент – 116 (44%) мужчин и 145 (56%) женщин. Средний возраст составил  $63 \pm 9$  лет (37-90 года). Индекс массы тела составил  $29 \pm 4$  кг/м<sup>2</sup>, нормальный вес был у 17% пациентов, избыточный вес у 50% и ожирение у 33% больных. Длительность ИБС на момент включения в программу была  $9 \pm 7$  лет, менее 5 лет у 27% пациентов, 5-9 лет у 45%, 10 и более лет у 28% больных. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний имелись у всех больных (табл.).

При включении в программу все больные получали комплексное лечение ИБС, артериальной гипертензии и гиперлипидемии: ингибиторы АПФ принимали – 167 (64%) больных; диуретики – 87 (33%);  $\beta$ -адреноблокаторы – 83 (32%); антагонисты кальция – 43 (17%); аспирин – 100 (38%); гиполипидемические препараты – 45 (17%); сердечные гликозиды – 7 (3%). Препараты других групп принимали 247 (88,2%) больных.

Перед началом лечения пролонгированной формой изосорбида-5-мононитратом нитроглицерин принимали 40 (15%) больных. Частота приема нитратов составила от одного до 6 раз в сутки. В основном нитраты принимались перорально – 73,5%; только сублингвальный прием был у 16,5% больных и как сублингвально, так и перорально принимали нитраты 10% пациентов. Через 3 месяца лечения изосорбида-5-мононитратом в дозе 40 мг/сут при возникновении приступов стенокардии дополнительно принимали нитраты сублингвально 8% больных. Динамика функционального класса ИБС на фоне перехода с лечения короткодействующими формами нитратов на однократный прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (ИСМН) представлена на рис. 1.

Средняя дистанция ходьбы без возникновения боли в груди или одышки на фоне приема ИСМН увеличилась и составила  $770 \pm 493$  (20-3000) метров ( $p < 0.0001$ ) (рис. 2).

Исходно длительность более груди за день составляла  $8,5 \pm 6$  (1-40) минут. Через 3 месяца лечения изосорбида-5-мононитратом она сократилась до  $3,9 \pm 3,8$  (0-20) минут ( $p < 0.001$ ) (рис. 3).

Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом короткодействующих форм нитратов, исходно были зарегистрированы у 202 (77,4%) пациентов. Через 3 месяца лечения Пектролом у 59 (22,6%) больных, не имевших нежелательных явлений, они не появились. У 127 (48,7%) пациентов на фоне лечения ИСМН НЯ исчезли, и только у 75 (28,7%) они

сохранились ( $p < 0.001$ ). Выраженность НЯ на фоне приема короткодействующих форм нитратов через 3 месяца лечения Пектролом достоверно уменьшилась (рис. 4)

Исходно ежедневные приступы стенокардии были у 155 (60%) больных; еженедельные приступы стенокардии – у 100 (38%) больных и реже 1 раза в неделю – у 6 (2%) больных. Через три месяца лечения ИСМН все больные отметили уменьшение количества приступов стенокардии, при этом ежедневные приступы оставались у 48 (18%) больных; еженедельные у 138 (53%) больных и отсутствовали у 75 (29%) больных.

До приема ИСМН результатами лечения стенокардии были удовлетворены 13 (5%) пациентов, умеренно удовлетворены 108 (41,4%) и неудовлетворены 140 (53,6%) больных. Удовлетворены результатами лечения изосорбида-5-мононитратом

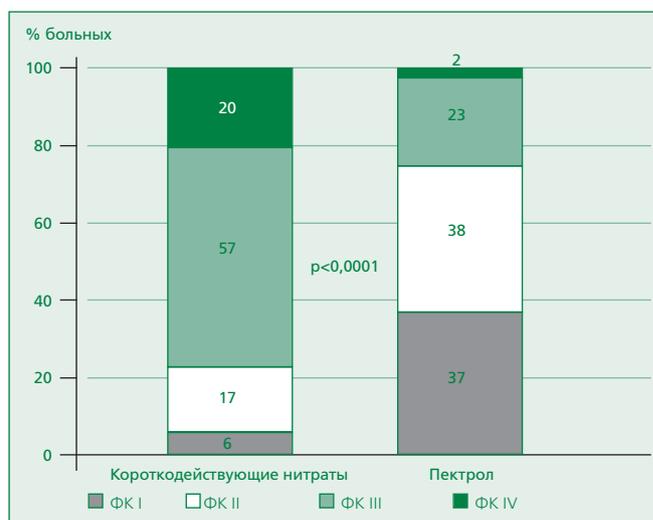


Рис. 1. Динамика функционального класса ИБС на фоне перехода с лечения короткодействующими формами нитратов на однократный прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (Пектрол, КРКА)

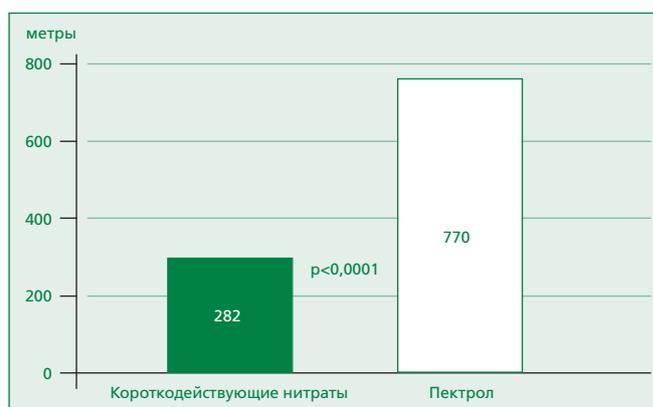


Рис. 2. Дистанция ходьбы без возникновения боли в груди или одышки (метры)



Рис. 3. Длительность болей в груди в день (мин)

были 222 (85,1%), умеренно удовлетворены 27 (10,3%) и неудовлетворены 12 (4,6%) больных. После окончания программы продолжили прием изосорбида-5-мононитрата 227 больных (87%), вернулись к ранее проводимому лечению 34 (13%) больных.

В результате перехода с многократного приема короткодействующих форм нитратов на лечение ИСМН (Пектрол, КРКА) достоверно уменьшилось количество и длительность приступов стенокардии, как при физической нагрузке, так и в покое, сократилось число побочных явлений от лечения нитратами, улучшилось общее самочувствие пациентов, что привело к улучшению качества жизни и активизации больных (рис. 5). Эти положительные изменения подтверждены как лечащими врачами, так и мнением пациентов.

### Обсуждение

Нитраты являются одними из самых эффективных и наиболее часто применяемых лекарственных пре-

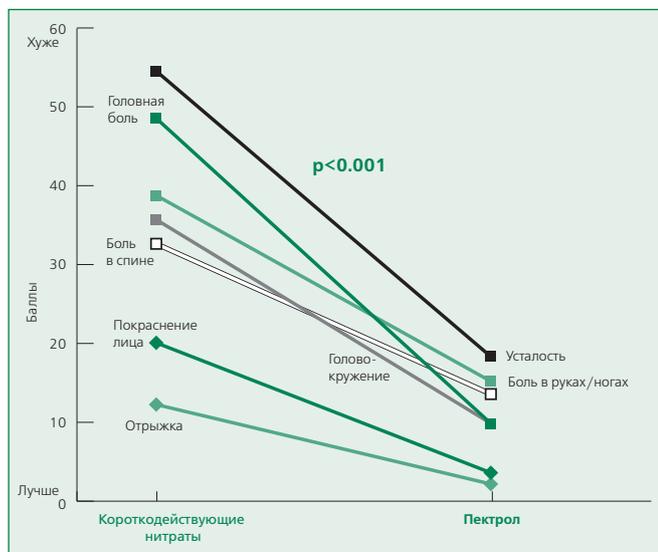


Рис. 4. Выраженность нежелательных явлений

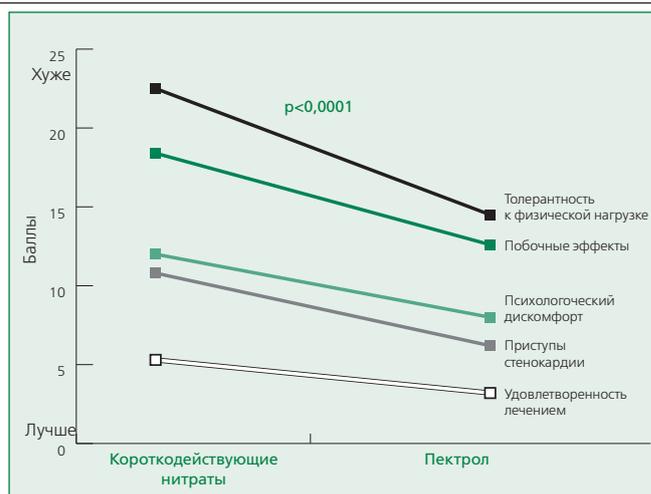


Рис. 5. Качество жизни пациентов на фоне приема различных нитратов

паратов в кардиологии. Опыт применения нитратов насчитывает более 100 лет. Обоснованность применения нитратов при лечении пациентов с ИБС определяется достоверным снижением частоты приступов стенокардии, уменьшением глубины ишемической депрессии ST-сегмента в период ангинозных болей и при безболевыми эпизодами ишемии на фоне их приема. Практически все больные ИБС, как и сто лет назад принимают нитраты. Однако за это время требования к нитратам, предназначенным для длительного лечения ИБС, претерпели значительные изменения. Сегодня одно из основных требований – однократный прием лекарственного средства в течение суток, поскольку необходимость частого приема короткодействующих препаратов приводит к несоблюдению больными предписанного режима приема препарата. Кроме того, необходимо быстрое наступление терапевтического эффекта и минимальный риск развития толерантности к ним.

Одна из основных целей лечения больных ИБС – устранение или уменьшение симптомов ишемии миокарда и ее основного клинического проявления – стенокардии (антиангинальный эффект лечения). Не менее важным является и улучшение качества жизни пациента. Обе задачи тесно связаны между собой. Ближайшая задача – это устранение болевого синдрома, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение психоэмоционального статуса и др., а долгосрочная – влияние на выживаемость больных и частоту госпитализаций [5]. Все эти задачи успешно решаются своевременным назначением β-блокаторов, статинов, антагонистов кальция и нитратов.

К сожалению, при регулярном использовании нитратов врачи могут сталкиваться с развитием толерантности – уменьшением продолжительности и выраженности эффекта препарата при регулярном при-

менении и потребность в применении все большей и большей дозы для достижения такого же эффекта. Риск развития толерантности прямо пропорционален длительности лечения и режиму приема препарата. Чем более постоянная и длительная концентрация препарата в крови поддерживается в организме, тем больше риск развития толерантности. Применение обычных форм нитратов способствует повышению частоты ночной стенокардии, что является синдромом «рикошета». Только пролонгированные формы ИСМН позволяют достичь хорошего антиангинального эффекта и имеют при этом минимальный риск развития как толерантности к нитратам, так и к возникновению синдрома «рикошета», поскольку имеют специально рассчитанное время действия для создания короткого безнитратного периода [12].

### Выводы:

1. Лечение пролонгированной формой ИСМН (Пектрол, КРКА) оказывает многоплановое корриги-

рующее влияние на качество жизни больных стабильной стенокардией: достоверно уменьшает частоту и длительность приступов стенокардии напряжения и покоя, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает психоэмоциональное состояние больных.

2. Удобный режим дозирования препарата (один раз в сутки), в сочетании с хорошей эффективностью и переносимостью терапии, обеспечивает высокую приверженность больных лечению.

Многоцентровая программа ПРИОРИТЕТ проводилась в поликлиниках 14 городов нашей страны - Белгорода, Благовещенска, Воронежа, Екатеринбурга, Красноярска, Курска, Магнитогорска, Москвы, Омска, Перми, Санкт-Петербурга, Тюмени, Челябинска, Ярославля). Выражаем глубокую благодарность всем соисполнителям, принявшим участие в программе.

Благодарим фармацевтическую компанию KRKA (Словения) за предоставленные препараты.

### Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Подготовлен комитетом экспертов ВНОК, секция ИБС
2. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. Circulation 1999;99:2829-48
3. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998;19:1434-503.
4. Jaffrani N.A., Ehrenpreis S., Laddu A., Somberg J. Therapeutic approach to unstable angina- nitroglycerin, heparin and combined therapy. Am. Heart J. 1993; 126; 5: 1239-1242.
5. Taylor S.H. Drug therapy and quality of life in angina pectoris. Am. Heart J. 1987; 114: 234-240.
6. Zwinderman A.H., Niemeyer M.G. and others Application of item response modeling for quality of life assessment: effects of two nitrate treatment regimens in stable angina pectoris. Proceedings of Symposium 10 2nd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) Berlin, September 17-20, 1997; 48-56.
7. Reeves J.T. Medical management of the patient with angina pectoris: on overview of the problem. Circulation. 1982; II; 56: 3-12.
8. Ignarro L.J., Byns R.E., Buga G.M., Wood K.S. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. Circ Res. 1987; 61: 866-879.
9. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288: 373-376.
10. Myers P.R., Minor R.L. Jr., Guerra R. Jr., Bates J.N., Harrison D.G. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrosocysteine than nitric oxide. Nature. 1990; 345: 161-163.
11. Parker J.O., Wisenberg G. Antianginal effects of sustained release isosorbide-5-mononitrate. Circulation. 1989; II; 80: 267-268.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Место мононитратов в терапии ишемической болезни сердца. Кардиология. 2000; 7: 85-96.

# ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева

Ростовский государственный медицинский университет

## Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца

Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева

Ростовский государственный медицинский университет

**Цель.** Изучить сосудодвигательную функцию эндотелия (ФЭ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и влияние на нее ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (Энам, Dr.Reddy's, Индия).

**Материал и методы.** Всего обследовано 87 больных. У 49 из них была ИБС: 18 пациентов были моложе 60 лет, 31 больной – старше 60 лет. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ИБС зарегистрировано у 38 больных: 18 человек были моложе 60 лет, а 20 больных – старше 60 лет. Всем больным в дополнение к стандартной базовой терапии назначали эналаприл в дозе 2,5-30 мг/сут в течение 12 нед. До начала и в конце лечения эналаприлом проводили манжеточную пробу и пробу с нитроглицерином, велоэргометрию и суточное мониторирование ЭКГ, определяли толщину комплекса интима-медиа сонной артерии, уровень эндотелина-1 в плазме крови.

**Результаты.** Выявлено, что ИБС характеризуется нарушениями ФЭ, максимальные нарушения выявлены при сочетании ИБС и АГ. Нарушения были также более выраженными у больных старшей возрастной группы. Эналаприл восстанавливал показатели манжеточной пробы и пробы с нитроглицерином, уменьшал число эпизодов ишемии миокарда и позволял достичь целевого артериального давления у 60,5% больных АГ.

**Заключение.** Применение эналаприла приводит к восстановлению сосудодвигательной ФЭ, восстановлению реакции эндотелия на нитроглицерин, улучшению клинического течения ИБС и АГ.

**Ключевые слова:** эндотелий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, эналаприл.

**РФК 2006; 4: 30-35**

## Effects of enalapril on endothelium function in patients with ischemic heart disease

L.I. Katelnizkaya, L.A. Chaisheva

Rostov state medical university

**Aim.** To study endothelium vasomotor function (EF) in patients with ischemic heart disease (IHD) and the influence of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril (Enam, Dr.Reddy's, India) on it.

**Material and methods.** 87 patients were examined totally. 49 patients were suffering from IHD: 18 patients were younger than 60 years old and 31 patients were older. The combination of arterial hypertension (HT) and IHD were registered in 38 patients: 18 patients were below and 20 patients were above 60 years old. All patients additionally to basic IHD therapy took enalapril in dose 2,5-30 mg/daily during 12 weeks. Before the beginning and in the end of treatment cuff test, test with nitroglycerine, bicycle exercise test and Holter monitoring were made, the thickness of intima-media complex of carotid artery and the level of endothelin-1 in blood plasma were defined.

**Results.** EF disorders were shown in IHD, maximal disorders were determined in patients with combination of IHD and HT. EF disorders were also more expressive in patients of elder group. Enalapril restored of cuff tests results, nitroglycerine tests results, reduced a number of myocardial ischemia episodes and provided target blood pressure in 60, 5% patients with HT.

**Conclusion.** Enalapril improves endothelium vasomotor function, endothelium reaction on nitroglycerine and clinical course of IHD and HT.

**Key words:** endothelium, ischemic heart disease, arterial hypertension, enalapril

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 30-35**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всем мире. В России распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ИБС постоянно возрастает, а смертность от них находится на одном из первых мест в мире, что требует применения современных и эффективных методов их лечения и профилактики [2, 13]. Увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста в популяции [4] определяет актуальность изучения патогенетических особенностей развития ИБС в разных возрастных категориях. В процессе старения происходят многочисленные изменения кардиоваскулярных функций. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о старении сосудов, ведущем к потере эластичности волокон стенки артерии с отложением коллагена, эластина, кальция [5, 16]. Старение сосудов сопровождается потерей способности сосудистого эндотелия продуцировать эндотелийзависимые

расслабляющие факторы [18].

В последнее десятилетие появилось достаточно большое количество клинических и экспериментальных работ, посвященных исследованию эндотелиальной функции при сердечно-сосудистой патологии. Доказано, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является самым ранним звеном в развитии атеросклероза. ЭД определяется уже в период, предшествующий формированию атеросклеротической бляшки, до клинических проявлений болезни. Повреждение эндотелия, вызывая дисбаланс в синтезе вазоконстрикторных и вазорелаксирующих веществ, ведет к тромбообразованию, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке [11]. В настоящее время большое внимание уделяется оценке повреждения и активации эндотелия как фактора, способствующего формированию атеросклеротического повреждения сосуда [1, 9]. Начальным проявлением ЭД, предшествующим его ор-

ганическому повреждению, является нарушение его местной вазорегулирующей функции [7]. Одним из проявлений дисфункции эндотелия является снижение выработки одного из веществ, относящихся к вазодилаторам – эндотелийпродуцируемого релаксирующего фактора (оксида азота - NO), следствием чего является нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать увеличение кровотока [10,21,23]. Недавние исследования показали, что надрывы бляшек, приводящие к инфаркту миокарда, не всегда происходят в зоне максимального стенозирования коронарной артерии, напротив, зачастую они случаются в местах небольших сужений – менее 50% по данным ангиографии [19,20]. Таким образом, изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний позволило сделать вывод о том, что он регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов при различных ССЗ.

Понимание многоплановой роли эндотелия уже на качественно новом уровне приводит к достаточно известной, но хорошо забытой формуле: «здоровье человека определяется здоровьем его сосудов» [14]. Считается, что медикаментозное воздействие на ранних стадиях заболевания способно отсрочить наступление или предотвратить прогрессирование этого заболевания.

Целью работы было изучение сосудодвигательной функции эндотелия, определение концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в периферической крови у больных ИБС в разных возрастных категориях, а также коррекция выявленных нарушений ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) Энамом (эналаприл, компания Dr.Reddy's, Индия).

## Материалы и методы

Всего обследовано 87 больных, из них у 49 человек зарегистрирована ИБС: 18 пациентов были моложе 60 лет, 31 больной – старше 60 лет. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) с ИБС зарегистрировано у 38 больных: 18 человек были моложе 60 лет, а 20 человек – старше 60 лет.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате ATL APOGEE 800 PLUS (США), оснащенный линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). Правую плечевую артерию (ПА) лоцировали в продольном сечении на 2 – 5 см выше локтевого сгиба. Измерения проводили линейным методом, предложенным D.S. Celermajer и соавт. [17]. Для получения увеличенного кровотока на верхнюю треть плеча накладывали манжету сфиг-

моманометра (выше места локации артерии) с давлением, превышающим систолическое артериальное давление в ПА на 50 мм рт.ст. Продолжительность компрессии составляла 5 мин. Затем, резко снижая давление в манжете, вызывали быструю декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и, следовательно, к изменению диаметра ПА. В ходе исследования диаметр ПА и скорость кровотока оценивали в покое и сразу после выпуска воздуха из манжеты: в течение первых 15 с измеряли скорость кровотока и в течение 60 с записывали диаметр артерии. Через 15 мин после восстановления исходного диаметра ПА и скорости кровотока больной принимал сублингвально 0,5 г нитроглицерина (НГ). В дальнейшем оценка перечисленных параметров проводилась через 120 с. Реакцией на усиление кровотока вследствие реактивной гиперемии (РГ) является эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), которую рассчитывали как разницу диаметра ПА при реактивной гиперемии (РГ) и в покое, соотношенную к диаметру в состоянии покоя и выраженную в процентах. Реакция на НГ – это проявление эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД), которую рассчитывали аналогичным способом. Нормальной реакцией ПА условно принято считать ее расширение на фоне РГ на 10% и более от исходного уровня, а на прием НГ – более чем на 19%. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией. Ангиографически измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ), сканируя дистальную часть правой сонной артерии в продольном сечении. Содержание определяли ЭТ-1 ферментно-иммунометрическим методом с помощью системы «Human endothelin – 1» фирмы DRG International, Inc (США). За норму принимали уровень ЭТ-1 –  $1,14 \pm 0,27$  пкмоль/л, соответствующий нормам для данного набора реактивов. Показатели липидного обмена оценивали калориметрическим методом с использованием автоматического анализатора «Холетек».

Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью регистратора "Meditech" (Венгрия). Оценивали количество ишемических эпизодов, их продолжительность. Велоэргометрию (ВЭМ) проводили на компьютерном комплексе для нагрузочных тестов, состоящем из электрокардиографа Cardiovit CS-6\12 (Shiller AG) и велоэргометра Ergo-metrics-900. В ходе теста проводили мониторирование ЭКГ в 6 отведениях, ежеминутную регистрацию артериального давления (АД), запись ЭКГ в 12 отведениях. Начальная нагрузка оставляла 25 Вт и увеличивалась на 25 Вт каждые 3 минуты. Изучали следующие показатели: пороговую мощность, длительность работы, время до появления депрессии сегмента ST.

Все пациенты получали стандартную базовую

терапию ИБС (бета-блокаторы, аспирин, статины, нитраты), которая не изменялась после добавления иАПФ эналаприла. Энам назначали в дозе от 2,5 до 30 мг/сут, титрацию проводили на основании клинических данных и результатов измерения АД каждые 2 недели. Продолжительность приема препарата составила 12 нед. Исследования проводили до начала терапии в конце лечения.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программы Statistica 6.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждения

Больные ИБС по возрастному критерию были разделены на 2 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 18 человек моложе 60 лет (6 женщин и 12 мужчин), и 2-ю подгруппу – 31 больной пожилого и старческого возраста (9 женщин и 22 мужчины). Отмечалась тенденция к более высоким показателям систолического и диастолического АД (САД и ДАД) у больных пожилого возраста, чем у молодых пациентов, однако в обеих группах эти различия были недостоверны. Уровень общего холестерина (ОХС) был выше у больных моложе 60 лет. Достоверных различий между зна-

чениями ТИМ в сравниваемых группах не выявлено. Характеристика больных ИБС представлена в табл. 1.

Не найдено различий в сравниваемых подгруппах между значениями исходного диаметра ПА и скорости кровотока (СКВ). Увеличение диаметра ПА при проведении пробы с РГ у больных ИБС моложе 60 лет составило  $6,43 \pm 0,96\%$ , у больных 2-й подгруппы –  $9,68 \pm 1,02\%$  ( $p < 0,05$ ). Относительное увеличение скорости кровотока (в ответ на РГ) в обеих возрастных группах больных ИБС составило  $34,52 \pm 2,89\%$ . Прирост диаметра ПА в ответ на прием НГ у больных старше 60 лет составил  $14,11 \pm 1,22\%$ . Таким образом, у пожилых больных отмечалось нарушение ЭНЗВД в отличие от молодых пациентов, имевших адекватную дилатацию ПА на НГ. Нами выявлена обратная связь между концентрацией ЭТ-1 и ЭЗВД:  $r - 0,72$  ( $p < 0,05$ ) в целом по группе. Уровень ЭТ-1 имел нормальные значения в группе пожилых пациентов и был почти в 9,5 раза меньше, чем у больных молодого возраста –  $0,78 \pm 0,28$  пкмоль/л (норма) и  $7,34 \pm 2,68$  пкмоль/л соответственно.

Несмотря на то, что количество ишемических эпизодов и их продолжительность были сопоставимы в обследованных группах, толерантность к физической нагрузке у пожилых была существенно снижена по

Табл. 1. Исходная характеристика больных ИБС с нормальными и повышенными значениями АД в разных возрастных категориях (M+m)

Показатель	Больные ИБС моложе 60 лет (n=36)		Больные ИБС старше 60 лет (n=51)	
	ИБС(n=18)	ИБС+ АГ(n=18)	ИБС(n=31)	ИБС+ АГ(n=20)
Возраст, годы	45,06±1,35 <sup>^</sup>	45±1,43	67,93±2,11 <sup>^</sup>	68,4±1,13
САД, мм рт.ст	128±4,21*	158,6±4,3*	138,56±2,65*	170±2,46*
ДАД, мм рт.ст	81,25±2,21*	98,5±1,43*	84,65±2,31*	105,9±1,53*
ОХС, ммоль/л	5,75±0,14 <sup>^</sup>	5,96±0,10	5,09±0,1* <sup>^</sup>	5,64±0,18*
ТИМ, мм	0,99±0,06	1,06±0,1	1,06±0,06*	1,24±0,06*
Диаметр ПА, мм	4,07±0,22	4,36±0,28	4,19±0,15	4,03±0,15
Исходная СКВ, см/с	35,89±2,76	36,18±5,29	34,21±2,84	39,75±2,32
РГ, %	6,43±0,96 <sup>^</sup>	4,67±1,66	9,68±1,02* <sup>^</sup>	6,25±0,88*
Изменение СКВ, %	34,8±3,63	30,78±2,04	43,65±10,02	21,44±7,03
ЭНЗВД, %	18,54±1,87* <sup>^</sup>	11,7±0,99 *	14,11±1,22* <sup>^</sup>	9,04±1,31*
ЭТ-1, пкмоль/л	7,34±2,68* <sup>^</sup>	18,88±2,14*	0,78±0,28* <sup>^</sup>	5,9±1,30*
Количество ишемических эпизодов	12,42±2,31	14,28±1,96	13,52±3,42	15,72±4,06
Продолжительность эпизода, мин	1,36±0,98	1,42±1,18	1,56±1,21	1,18±1,56
Пороговая мощность при ВЭМ, Вт	136,8±5,2 <sup>^</sup>	123,24±6,12	86,2±4,7* <sup>^</sup>	72,71±3,18*
Длительность работы, мин	4,21±1,18	3,35±1,16	3,08±0,96	2,75±0,86
Время до появления депрессии сегмента ST, мин	3,08±0,56	2,45±0,76	1,76±0,54	1,53±0,49

\*  $p < 0,05$  между соответствующим показателями у больных ИБС с нормальным и повышенным АД  
<sup>^</sup>  $p < 0,05$  между соответствующим показателями у больных ИБС моложе и старше 60 лет

Табл. 2. Клиническая характеристика и функция эндотелия (М+м) у больных ИБС в разных возрастных категориях до и после терапии Энамом в средней дозе 7,8±2,3 мг/сут

Показатель	Больные ИБС моложе 60 лет (n=18)		Больные ИБС старше 60 лет (n=31)	
	до лечения	через 12 нед	до лечения	через 12 нед
САД, мм рт.ст.	128,1±4,21*	111,42±3,78*	138,56±2,65*	109,45±4,18*
ДАД, мм рт.ст.	81,25±2,21*	74,23±2,31*	84,65±2,31*	73,22±3,78*
РГ,%	6,43±0,96*	9,38±1,04*	9,68±1,02	10,12±1,13
ЭНЗВД,%	18,54±1,87	19,45±2,13	14,11±1,22*	18,23±1,35*
ЭТ-1, пкмоль/л	7,34±2,68	4,46±1,12	0,78±0,28	0,89±0,35
Количество ишемических эпизодов	12,42±2,31	9,87±1,13	13,52±3,42	8,76±2,02
Продолжительность эпизода, мин	1,36±0,98	1,01±0,67	1,56±1,21	0,98±0,84
Пороговая мощность при ВЭМ, Вт	136,8±5,2	146,4±4,8	86,2±4,7	102,3±8,56
Длительность работы, мин	4,21±1,18	5,34±1,09	3,08±0,96	4,32±1,17
Время до появления депрессии сегмента ST, мин	3,08±0,56	4,34±0,87	1,76±0,54	3,12±0,17

\* p<0,05 между соответствующими показателями одной подгруппы до и после лечения Энамом.

сравнению с лицами более молодого возраста: максимальная мощность нагрузки при ВЭМ составила, соответственно, 86,2±4,7 и 136,8±5,2 Вт (p<0,05). Возраст пациентов тесно коррелировал с пороговой мощностью нагрузки при ВЭМ (r = -0,65; p<0,01).

В группе пациентов с ИБС после 12-недельной терапии Энамом (средняя доза 7,8±2,3 мг/сут, одинаковая в сравниваемых подгруппах) независимо от возраста произошла нормализация реакции эндотелия на усиление кровотока и достоверно повысилась чувствительность эндотелия к НГ у больных пожилого и старческого возраста. Это проявилось в виде снижения количества ишемических эпизодов, а также повышения пороговой мощности и длительности работы при ВЭМ. В связи с непродолжительностью исследования изменения были недостоверны (табл. 2).

Учитывая частое сочетание ИБС с АГ, представляет интерес изучение особенностей эндотелиальной функции в разных возрастных группах у больных ИБС на фоне АГ. Обследовано 38 больных (20 мужчин и 18 женщин), средний возраст 57,6±4,5 года. САД в среднем по группе составило 168,5±2,46 мм рт.ст., ДАД - 103,3±1,48 мм рт.ст. Для анализа влияния АГ на сосудодвигательную функцию полученные нами данные сравнили с результатами у больных ИБС, не имевших в анамнезе АГ (табл. 1).

Обследуемые группы отличались по уровню как САД, так и ДАД. При наличии АГ у пациентов вне зависимости от возраста отмечена тенденция к высоким цифрам ОХС. В пожилом возрасте у пациентов с высоким АД наблюдался не только достоверно более высокий уровень ОХС (5,64±0,18 ммоль/л), но также и более высокие значения ТИМ (1,24±0,06 мм), чем у пациентов без АГ. Мы не выявили различий

между исходными значениями диаметра ПА и СКВ ни в зависимости от возраста, ни в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Ответ эндотелия ПА на РГ был нарушен у всех больных ИБС в молодом возрасте как при наличии, так и при отсутствии АГ, но более выраженные нарушения наблюдались при сочетании АГ и ИБС. У больных пожилого возраста ЭЗВД была нарушена только у пациентов с повышенным АД. В ответ на прием НГ отмечено нарушение ЭНЗВД в группе пациентов пожилого возраста, максимальные изменения (прирост диаметра ПА составил лишь 9,04±1,31%) выявлены у больных с АГ (p<0,05). У больных молодого возраста ЭНЗВД имела нормальные значения при нормальных цифрах АД и изменялось только при повышении АД, составляя 11,7±0,99%.

Концентрация ЭТ-1 в крови была выше в группе больных, у которых наблюдалось более выраженное нарушение реакции эндотелия на РГ, т.е. у молодых больных при сочетании ИБС и АГ, и составляла 18,88±2,14 пкмоль/л. У пожилых больных с повышенным АД уровень ЭТ-1 был достоверно выше (5,9±1,30 пкмоль/л), чем у больных с нормальными цифрами АД (0,78±0,28 пкмоль/л). Однако, если у молодых на фоне повышенного АД концентрация ЭТ-1 увеличилась лишь в 2,4 раза, то у пожилых – почти в 7,5 раза (p<0,05).

В группе пациентов с ИБС и АГ через 12 нед лечения Энамом в ходе титрации была достигнута доза 23,45±2,3 мг/сут у больных моложе 60 лет и 18,32±3,11 мг/сут у пожилых и старых пациентов. В обеих подгруппах показатели САД и ДАД нормализовались. Целевого АД достигли 60,5% пациентов, независимо от возраста. На фоне лечения улучшились

Табл. 3. Клиническая характеристика и функция эндотелия (M+m) у больных ИБС с АГ в разных возрастных категориях до и после терапии Энамом в средней дозе 21,45 ± 3,12 мг/сут.

Показатели	Больные ИБС + АГ моложе 60 лет (n=18)		Больные ИБС + АГ старше 60 лет (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, мм рт.ст	158,6±4,3*	128,7±2,19*	170±2,46*	133,4±3,28*
ДАД, мм рт.ст	98,5±1,43*	77,32±2,18*	105,9±1,53*	84,37±1,96*
ОХС, ммоль/л	5,96±0,10	5,76±0,21	5,64±0,18	5,35±0,14
ТИМ, мм	1,06±0,1	1,04±0,08	1,24±0,06	1,14±0,05
РГ,%	4,67±1,66*	8,87±1,04*	6,25±0,88*	9,67±1,23*
ЭНЗВД,%	11,7±0,99*	16,13±1,03*	9,04±1,31*	15,18±1,28*
ЭТ-1,пкмоль/л	18,88±2,14*	8,67±1,23*	5,9±1,30*	2,13±1,18*
Количество ишемических эпизодов	14,28±1,96*	8,23±1,13*	15,72±4,06	9,13±2,13
Продолжительность эпизода, мин	1,42±1,18	1,08±0,32	1,18±0,56	0,67±0,29
Пороговая мощность при ВЭМ, Вт	123,24±6,12*	153,24±4,27*	72,71±3,18*	98,54±3,63*
Длительность работы, мин	3,35±1,16	5,24±0,78	2,75±0,86	4,82±0,79
Время до появления депрессии сегмента ST, мин	2,45±0,76	4,14±0,52	1,53±0,49*	3,51±0,26*

p<0,05 между значениями соответствующих показателей одной подгруппы до и после лечения Энамом.

все показатели, характеризующие сосудодвигательную функцию эндотелия, а также повысилась пороговая мощность и увеличилось время до появления сегмента ST при проведении ВЭМ. Лечение Энамом позволило снизить количество ишемических эпизодов у больных молодого возраста (табл. 3).

В ходе исследования выявлено нарушение функции эндотелия у больных ИБС, проявившееся увеличением содержания ЭТ-1. Самый высокий уровень ЭТ-1 в плазме крови был у больных ИБС молодого и среднего возраста, особенно при АГ, причем значения ЭТ-1 значительно превышали таковые у больных старше 60 лет. Это можно объяснить возрастными изменениями эндотелия, при которых значительно меньшие концентрации пептида у пожилых больных вызывают сосудистую катастрофу, а у пациентов моложе 60 лет при таких же уровнях пептида возникает стабильная стенокардия напряжения [4]. Вместе с тем у обследованных больных имело место не только повышение чувствительности гладкомышечных клеток артерий к вазоконстрикторным факторам и их повышенный биосинтез, но и изменение реакции эндотелия на сосудорасширяющие стимулы, связанное с подавлением синтеза NO. Причем на сопряженность этих процессов указывает обратная связь между концентрацией ЭТ-1 в крови и ЭЗВД, которая выявлялась у всех пациентов.

У обследованных больных наблюдалось нарушение биосинтеза NO, о котором судили по результатам пробы с РГ. У пациентов моложе 60 лет по сравнению с пациентами более старшей возрастной категории ЭНЗВД была нарушена незначительно, что свиде-

тельствует о влиянии возраста на формирование дисфункции эндотелия.

Дисфункция эндотелия является системным процессом, поэтому ЭЗВД плечевой артерии может отражать степень атеросклеротического поражения сосудов [12,15]. Логично предположить, что при наличии распространенного атеросклеротического процесса, проявляющегося ИБС и АГ, имеют место большие нарушения эндотелиальной функции, чем при изолированной сердечно-сосудистой патологии [6,8]. Ответ эндотелия на РГ при сочетании ИБС с АГ нарушен в обеих возрастных группах, данные нарушения достоверно более выражены в группе больных моложе 60 лет, что, по-видимому, связано с более высокими значениями ЭТ-1 в данной группе. Реакция же эндотелия на сублингвальный прием НГ была патологической только у пациентов старше 60 лет при АГ. С возрастом и прогрессированием атеросклероза происходит нарушение функции эндотелия и отсутствует адекватная реакция на экзогенные вазодилататоры - нитроглицерин.

Исследование PERTINENT показало, что прогрессирование ИБС коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [19]. Поэтому основной задачей лечения данной когорты больных является именно нормализация функции эндотелия. Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением нарушенного метаболизма брадикинина у больных. Блокада тканевого (эндотелиального) АПФ, которая может быть достигнута путем применения иАПФ, приводит не только к уменьшению синтеза ангиотензина II, но и к замедлению де-

градации брадикинина, что в конечном итоге ведет к увеличению синтеза и снижению деградации оксида азота [3, 22].

Действительно, применение иАПФ (Энама) у больных ИБС с нормальным АД позволило восстановить нарушенную сосудодвигательную функцию эндотелия. Очевидно, учитывая уроки исследования EUROPA, необходимо было с целью достижения клинических результатов у пациентов с ИБС увеличивать дозу Энама. Однако для предупреждения гипотензивного эффекта мы увеличивали дозу препарата очень медленно и не достигли клинически значимого результата к 12-й нед лечения. У больных АГ и ИБС на фоне лечения Энамом были достигнуты не только целевые значения АД, но и нормализовалась реакция эндотелия как на выработку собственного оксида азота, так и на его способность реагировать на прием НГ. Все это привело к уменьшению количества ишемических эпизодов и улучшению показателей ВЭМ. Вероятно, в восстановлении эндотелиальной регуляции тонуса периферических сосудов имеет место и гипотензивный эффект иАПФ. Следует отметить хорошую переносимость Энама, в связи с чем ни у кого из обследуемых не потребовалось отмены препарата.

## Литература

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситников М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца. Кардиология. 2001; 5: 26-29.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных стабильной стенокардией. Consilium medicum. 2005; том 7, 5: 368-375.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М. 2002: 3-86.
4. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардио-васкулярных патологий. Вопросы медицинской химии. - 1999; 45: 290-303.
5. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н., и др. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения. Кардиология. 2000; 11: 24-27.
6. Евдокимов В.Г. Атеросклероз. Медицинский вестник. 1998; 67: 56-65.
7. Задионченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Сердечная недостаточность. 2006; том 7, 1: 8-13.
8. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология. 1998; 9: 68-80.
9. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшкова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 6:14-17.
10. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1998; 3: 37-41.
11. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов. Сердечная недостаточность. 2003; 6: 315-317.
12. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: некоторые современные вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Клиническая медицина. 1999; 12: 9-13.
13. Константинов В.В., Жуковский В.С., Тимофеева Т.Н. и др. Динамика ишемической болезни сердца и факторов риска среди населения Москвы за период с 1985 по 1995 г. Тер.архив. 1997; 1: 12-14.
14. Фофанов П.Н. Упруговязкие свойства стенок артериальных сосудов, сосудистый тонус. Ленинград. 1977: 132с.
15. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J.Am. Coll.Cardiol. 1999; 34: 631-638.
16. Barry O.P., Practic D., Lawson J.A., Fitzgerald G.A. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles. J. Clin. Invest. 1997; 99: 2118-2127.
17. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M. et al. Non-invasive detection of endo-thelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340: 1111-1115.
18. Darne B. et al. Pulsate versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis of cardiovascular mortality. Hypertension. 1989; 13: 392-400.
19. EUROPA Study Investigator Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular event among patient with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study) Lancet. 2003; 362: 782-788.
20. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000; 342: 145-153.
21. Luscher T.F. Endothelin. J.Cardiovasc. Pharmacology. 1999; 18: 15-22.
22. Mathew V., Hasdai D., Lerman A. The role of endothelium in coronary atherosclerosis. Mayo Clin. Proceedings. 1996; 8: 769-777.
23. Momboli J.-V., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol. 1999; 31: 61-74.

## Выводы

1. ИБС характеризуется наличием эндотелиальной дисфункции. Максимальные нарушения выявлены при сочетании ИБС и АГ.
2. С возрастом происходит нарушение функции эндотелия, проявляющееся не только снижением биосинтеза NO, но и сниженной реакцией эндотелия на экзогенные вазодилататоры (НГ) и повышенной чувствительностью эндотелия к прессорным агентам (ЭТ-1).
3. Применение Энама у пациентов с ИБС, а также у больных при сочетании ИБС и АГ приводит к восстановлению сосудодвигательной функции эндотелия, восстановлению реакции эндотелия на нитроглицерин.
4. Применение Энама в средней дозе  $7,8 \pm 2,3$  мг/сут улучшает клиническое течение ИБС, при этом наблюдается тенденция к уменьшению эпизодов ишемии и повышению толерантности к нагрузке.
5. Энам в средней дозе  $21,45 \pm 3,12$  мг/сут при ИБС и АГ уменьшает количество эпизодов ишемии и повышает толерантность к нагрузке, позволяя достичь целевых значений АД у 60,5% пациентов.

# СУТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НОЧНЫМИ ПРИСТУПАМИ ОДЫШКИ

С.А. Довголис, И.Г. Фомина

Кафедра факультетской терапии, Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова

## Суточные изменения центральной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью с ночными приступами одышки

С.А. Довголис, И.Г. Фомина

Кафедра факультетской терапии, Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

**Цель.** Изучить суточные изменения центральной гемодинамики (ЦГД) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и влияние на них проводимой терапии.

**Материал и методы.** Наблюдали 22 больных ишемической болезнью сердца с ХСН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA в возрасте  $60,5 \pm 10,5$  лет. Больные отмечали ночные приступы одышки и имели давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) 15-20 мм рт. ст. Инвазивно мониторировали ЦГД до начала лечения и через 4 нед. лечения ХСН.

**Результаты.** В зависимости от исходной величины сердечного индекса (СИ) больные были разделены на 2 группы. 9 пациентов I группы имели  $СИ \leq 2,15$  л/мин/м<sup>2</sup>, а 13 больных II группы имели  $СИ > 2,15$  л/мин/м<sup>2</sup>.

У больных I группы СИ увеличился через 4 нед. лечения. Лечение привело к значительному клиническому улучшению у всех больных. Показатели ЦГД также улучшились в целом по группе. Исходно у больных I группы наблюдались вечерне-ночные пики ДЗЛА ( $p \leq 0,002$ ), систолического (САД) ( $p \leq 0,003$ ), диастолического (ДАД) ( $p = 0,002$ ) и среднего (АДср) ( $p = 0,0007$ ) артериального давления (АД), а также двойного произведения (ДП) ( $p \leq 0,008$ ). В конце лечения отмечалось лишь вечерне-ночное увеличение ДАД ( $p = 0,002$ ) и АДср ( $p \leq 0,006$ ).

У больных II группы СИ увеличился или не изменился. К 28-му дню лечения у 10 больных произошло клиническое улучшение. Лишь у одного пациента ухудшился ФК NYHA. В конце лечения у больных этой группы отмечалась нормализация параметров ЦГД в целом по группе. Исходно у больных II группы выявлены вечерне-ночные пики ДЗЛА ( $p \leq 0,002$ ), САД ( $p \leq 0,0001$ ), СИ ( $p = 0,057$ ) и ДП ( $p = 0,084$ ). В конце лечения сохранялись вечерне-ночные пики ДЗЛА ( $p \leq 0,015$ ), САД ( $p \leq 0,044$ ), СИ ( $p \leq 0,005$ ) и ДП ( $p \leq 0,044$ ). Кроме того, добавились вечерне-ночные пики минутного объема сердца ( $p \leq 0,01$ ) и ударного индекса ( $p \leq 0,06$ ).

**Заключение.** У больных ХСН с исходным  $СИ \leq 2,15$  л/мин/м<sup>2</sup> в процессе лечения происходит нормализация ЦГД и ее суточного ритма. У больных ХСН с исходным  $СИ > 2,15$  л/мин/м<sup>2</sup> лечение, хотя и приводит к нормализации ЦГД, но не устраняет нарушений суточного ритма кровообращения.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, центральная гемодинамика, суточный ритм.

**РФК 2006; 4: 36-40**

## Daily changes of central hemodynamics in patients with chronic heart failure with night-time dyspnoea attack.

S.A. Dovgolis, I.G. Fomina

Department of faculty therapy, Moscow Sechenov Medical Academy

**Aim.** To study daily changes of central hemodynamics (CHD) in patients with chronic heart failure (CHF) and the effects of therapy.

**Materials and methods.** 22 patients with ischemic heart disease and CHF of III-IV functional class (FC) by NYHA, age  $60,5 \pm 10,5$  were observed. Patients were suffering from night-time dyspnoea attacks and had pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) 15-20 mm Hg. CHD was monitored invasively before the treatment and after 4 weeks of CHF treatment.

**Results.** According to the cardiac index (CI) at admission patients were split into two groups. 9 patients of group-I had  $CI \leq 2,15$  l/min/m<sup>2</sup>, and 13 patients of group-II had  $CI > 2,15$  l/min/m<sup>2</sup>.

In patients of group-I CI increased in 4 weeks of treatment. The treatment caused considerable clinical improvement in all patients. The CHD indexes also improved. Initially evening-night-time peaks of PAOP ( $p \leq 0,002$ ), systolic (SBP) ( $p \leq 0,003$ ), diastolic (DBP) ( $p = 0,002$ ) and average (BPa) ( $p = 0,0007$ ) blood pressure (BP) as well as double multiplication (DM) ( $p \leq 0,008$ ) were registered in patients of group-I. At the end of treatment only evening-night increase in DBP ( $p = 0,002$ ) and BPa ( $p \leq 0,006$ ) were noted.

In patients of group-II after 4 weeks of treatment CI decreased or didn't change. Towards 28-th day of treatment 10 patients had clinical improvements. Only one patient's FC NYHA increased. At the end of treatment the normalization of CHD was registered totally in group. Initially evening-night-time peaks of PAOP ( $p \leq 0,002$ ), SBP ( $p \leq 0,0001$ ), CI ( $p = 0,057$ ) and DM ( $p = 0,084$ ) were registered in patients of group-II. At the end of treatment evening-night-time peaks of PAOP ( $p \leq 0,015$ ), SBP ( $p \leq 0,044$ ), CI ( $p \leq 0,005$ ) and DM ( $p \leq 0,044$ ) still remained. Besides, evening-night-time peaks of cardiac output ( $p \leq 0,01$ ) and systolic index ( $p \leq 0,06$ ) have added.

**Conclusion.** In patients with CHF with initial  $CI \leq 2,15$  l/min/m<sup>2</sup> treatment results in the normalization of CHD and its daily rhythm. In patients with CHF with initial  $CI > 2,15$  l/min/m<sup>2</sup> the treatment leads to the normalization of CHD, though it doesn't correct daily rhythm disturbances of circulation.

**Key words:** chronic heart failure, central hemodynamics, daily rhythm

**Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 36-40**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается основной причиной смерти. Общая распространенность ХСН составляет 3-20 на 1000 человек, и превышает 100 на 1000 среди лиц 65 лет и старше. Новые случаи ХСН составляют 1-5 на 1000, и относительный показатель для каждой возрастной группы удваивается с каждым десятилетием жизни после 45 лет. Предполагается увеличение новых случаев ХСН в будущем в связи со старением населения и успехами лечения

инфаркта миокарда, что приведет к лучшей выживаемости больных с нарушенной функцией сердца [1-3].

Лечение ХСН с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) уменьшает смертность, а также частоту повторных госпитализаций. Кроме того, наряду с иАПФ успешно применяются бета-адреноблокаторы, диуретические средства, дигоксин, а в последние годы и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) [1,3,4]. При опре-

делении тактики лечения редко принимается во внимание исходное состояние центральной гемодинамики (ЦГД), имеющей суточные ритмы у каждого пациента [5-8].

Цель работы – изучение суточных изменений ЦГД у больных ХСН III-IV функционального класса (ФК) NYHA, имеющих давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) не менее 15 мм рт.ст.

## Материалы и методы

Обследовали 22 больных ИБС, среди них 11 мужчин и 11 женщин, поступивших в клинику в связи с декомпенсацией ХСН III-IV ФК NYHA. Инфаркт миокарда более чем полгода назад перенесли 12 больных. Артериальная гипертензия (АГ) была у 18 больных, а нормосистолическая форма фибрилляции предсердий – у 7 больных. Возраст больных колебался от 34 до 79 лет, средний возраст составил  $60,5 \pm 10,5$  лет. У всех больных в ночные часы возникали приступы одышки различной выраженности, от чувства нехватки воздуха до приступов сердечной астмы. При этом в исследование включали пациентов, не принимавших в течение, по крайней мере, полугода иАПФ. Другим условием включения больного в исследование был исходный уровень ДЗЛА не менее 15 мм рт.ст.

При поступлении в стационар наряду с рутинными клиническими исследованиями всем больным проводили инвазивное мониторирование ЦГД с помощью катетера Сван-Ганса. Перед началом мониторирования отменяли все лекарства. Первое измерение проводили вечером в 20 часов перед началом лечения. Исходными считали показатели ЦГД, определенные в 8 часов утра в первый день лечения до первого приема лекарственных препаратов. Далее с помощью метода слепого отбора больным назначался АРА валсартан в суточной дозе 80, 160 или 320 мг, или иАПФ лизиноприл 20 мг, или плацебо. В течение всего дня до 20 часов проводилось мониторирование ЦГД. Со второго дня лечения при необходимости назначали аспирин, дигоксин, фуросемид и нитроглицерин. Повторное исследование ЦГД проводили через 4 нед лечения. Катетер Сван-Ганса устанавливали на 27-й день в 20 часов, мониторирование ЦГД осуществляли в течение 28-го дня.

## Результаты исследования

У всех пациентов исходное значение ДЗЛА было в пределах 15-20 мм рт.ст. В зависимости от направленности изменений сердечного выброса все больные были разделены на две группы. Характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1. В I группе преобладали женщины (89%), а во II – мужчины (77%). Группы больных были сопоставимы по воз-

расту, степени сердечной недостаточности, сопутствующим заболеваниям, проводимой терапии.

I группу составили 9 пациентов с исходным значением сердечного индекса (СИ) ниже 2,15 (от 1,33 до 2,12) л/мин/м<sup>2</sup>, при этом среднее значение составило  $1,77 \pm 0,28$  л/мин/м<sup>2</sup>. Через 4 нед лечения у них наблюдали увеличение СИ до  $2,53 \pm 0,45$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p \leq 0,002$ ) в утренние часы (рис. 1). Однако лишь у 4 больных СИ нормализовался.

Во II группу вошли 13 пациентов с исходным СИ более 2,15 л/мин/м<sup>2</sup>, среднее значение составило  $2,56 \pm 0,34$  л/мин/м<sup>2</sup> (рис. 2). Через 4 нед лечения СИ значительно снижался у 5 больных, но при этом оставался в пределах нормы у 3 больных и ниже нормы у 2 больных. У 6 больных СИ изменялся незначительно. Среднее значение СИ составило  $2,48 \pm 0,33$  л/мин/м<sup>2</sup>.

При исследовании суточных ритмов ЦГД у пациентов I группы (табл. 2) исходно наблюдали вечерне-ночной пик ДЗЛА ( $p \leq 0,0062$ ), систолического артериального давления (АД) ( $p \leq 0,003$ ), диастолического АД ( $p \leq 0,002$ ), среднего АД ( $p \leq 0,0007$ ) и двойного произведения (ДП) ( $p \leq 0,085$ ). Последнее рассчитывали как произведение систолического АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), деленное на 100.

Проведенное лечение сопровождалось значительным улучшением самочувствия у всех пациентов. У 5 больных уменьшился ФК ХСН NYHA: у 2 из них с III до II ФК, у 1 – с III до I ФК, у 2 – с IV до II ФК. У 4 пациентов III ФК не изменился. У всех больных прекратились приступы сердечной астмы в ночные часы, уменьшилась одышка, исчезли отеки нижних конечностей.

После лечения у больных I группы наблюдалось существенное снижение ДЗЛА с  $16,2 \pm 1,01$  до  $12,1 \pm 4,79$  мм рт.ст. ( $p \leq 0,05$ ). При этом диастолическое АД (ДАД) снижалось с  $83,75 \pm 3,75$  до  $65,75 \pm 8,44$  мм рт.ст. ( $p \leq 0,001$ ), а среднее АД (АДср) – с  $103,9 \pm 3,88$  до  $86,9 \pm 8,59$  мм рт.ст. ( $p \leq 0,001$ ), общее периферическое сопротивление – с  $2064 \pm 655$  до  $1322 \pm 303$  дин/с/см<sup>5</sup> ( $p \leq 0,03$ ). Это сочеталось с увеличением минутного объема сердца с  $3,68 \pm 0,90$  до  $5,22 \pm 0,93$  л/мин ( $p \leq 0,014$ ), СИ с  $1,77 \pm 0,28$  до  $2,53 \pm 0,45$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p \leq 0,002$ ), ударного индекса с  $23,8 \pm 5,26$  до  $33,1 \pm 7,27$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $p \leq 0,019$ ). При исследовании суточных колебаний отмечали лишь достоверное вечерне-ночное увеличение ДАД ( $p \leq 0,008$ ) и АДср ( $p \leq 0,006$ ). Остальные гемодинамические показатели за время мониторирования существенно не изменялись.

У больных II группы при первом мониторировании выявлен вечерне-ночной пик систолического АД (САД) ( $p \leq 0,0001$ ), ДЗЛА ( $p \leq 0,002$ ), СИ ( $p \leq 0,057$ ) и двойного произведения ( $p \leq 0,084$ ) (табл. 3).

Таблица 1. Характеристика больных I и II групп

Показатель	I группа (СИ $\leq 2,15$ л/мин/м <sup>2</sup> ), n=9	II группа (СИ $\geq 2,15$ л/мин/м <sup>2</sup> ), n=13
Пол, м/ж	1/8	10/3
Возраст, лет (M $\pm$ m)	66,1 $\pm$ 10,5	56,6 $\pm$ 0,07
ФК III NYHA до лечения, n	7	11
ФК IV NYHA до лечения, n	2	2
ФК I NYHA после лечения, n	1	3
ФК II NYHA после лечения, n	4	6
ФК III NYHA после лечения, n	4	3
ФК IV NYHA после лечения, n	0	1
Постинфарктный кардиосклероз, n	5	7
Стенокардия ФК2, n	2	4
Стенокардия ФК3, n	1	2
АГ 1 степени, n	5	3
АГ 2 степени, n	3	7
Мерцательная аритмия, n	3	4
Плацебо, n	1	4
Валсартан 80 мг/день, n	2	2
Валсартан 160 мг/день, n	2	2
Валсартан 320 мг/день, n	1	5
Лизиноприл 20 мг/день, n	3	0
Аспирин, n	9	10
Дигоксин, n	3	4
Фуросемид, n	9	10
Нитросорбид, n	6	8

Лечение привело к значительному улучшению состояния у 12 больных с уменьшением одышки, прекращением приступов сердечной астмы в ночные часы, исчезновением отеков нижних конечностей. Уменьшение ФК NYHA с IV до III наблюдалось у 1, с IV до II – у 1, с III до II – у 5, с III до I – у 3 больных. У одного пациента лечение сопровождалось ухудшением самочувствия в виде рецидивирования пароксизмов ночной одышки с неприятными ощущениями в области сердца, повышением АД и увеличением ФК NYHA с III до IV. При повторном мониторинге ЦГД у этого больного было зарегистрировано увеличение ЧСС, повышение АД и, соответственно, двойного произведения, но снизились ДЗЛА и ударный индекс (УИ). Двое больных из этой группы от повторного мониторинга показателей ЦГД отказались. У 1 из них наблюдали повышение АД, сопровождавшееся появлением ангинозных приступов, а у другого, с его слов, не было эффекта от проводимого лечения. У этих пациентов сохранился исходный III ФК NYHA.

У больных II группы лечение привело к снижению ДЗЛА с  $16,2 \pm 1,05$  до  $13,0 \pm 4,18$  мм рт.ст. ( $p \leq 0,04$ ) и давления правого предсердия с  $8,38 \pm 1,89$  до  $6,0 \pm 2,73$  мм рт.ст. ( $p \leq 0,06$ ). В утренние часы наблюдалось снижение минутного объема сердца (МОС) с  $6,41 \pm 1,32$  до  $5,11 \pm 0,88$  л/мин ( $p \leq 0,04$ ) и СИ с  $3,11 \pm 0,56$  до  $2,48 \pm 0,33$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p \leq 0,026$ ). При мониторинге в конце лечения выявлен вечерне-ночной пик САД ( $p \leq 0,044$ ), ДЗЛА ( $p \leq 0,015$ ), МОС ( $p \leq 0,01$ ), СИ ( $p \leq 0,005$ ), ударного индекса ( $p \leq 0,06$ ) и двойного произведения ( $p \leq 0,044$ ). Остальные гемодинамические показатели в течение суток существенно не изменялись.

## Обсуждение результатов

Период активного бодрствования у здоровых лю-

Таблица 2. Минимальные и максимальные значения показателей ЦГД у больных I группы, достоверно изменяющихся или имеющих тенденцию к изменению в течение суток

Показатель	До лечения		p	После лечения		p
	минимальное значение	максимальное значение		минимальное значение	максимальное значение	
САД, мм рт.ст.	117,7 $\pm$ 14,81 16 ч	144,8 $\pm$ 8,44 20 ч	0,003	пики не отмечены		
ДАД, мм рт.ст.	66,89 $\pm$ 9,46 16 ч	83,25 $\pm$ 3,75 20 ч	0,002	61,89 $\pm$ 9,46 16 ч	74,22 $\pm$ 9,36 20 ч	0,008
АДср, мм рт.ст.	84,89 $\pm$ 9,68 16 ч	103,86 $\pm$ 3,86 20 ч	0,0068	83,22 $\pm$ 6,37 8 ч 30 мин	94 $\pm$ 10,22 20 ч	0,006
ДЗЛА, мм рт.ст.	13,33 $\pm$ 1,93 16 ч	16,63 $\pm$ 1,53 20 ч	0,0062	пики не отмечены		
ДП	96,29 $\pm$ 14,48 16 ч	115,71 $\pm$ 17,31 20 ч	0,085	пики не отмечены		

Таблица 3. Минимальные и максимальные значения показателей ЦГД у больных II группы, достоверно изменяющихся или имеющих тенденцию к изменению в течение суток

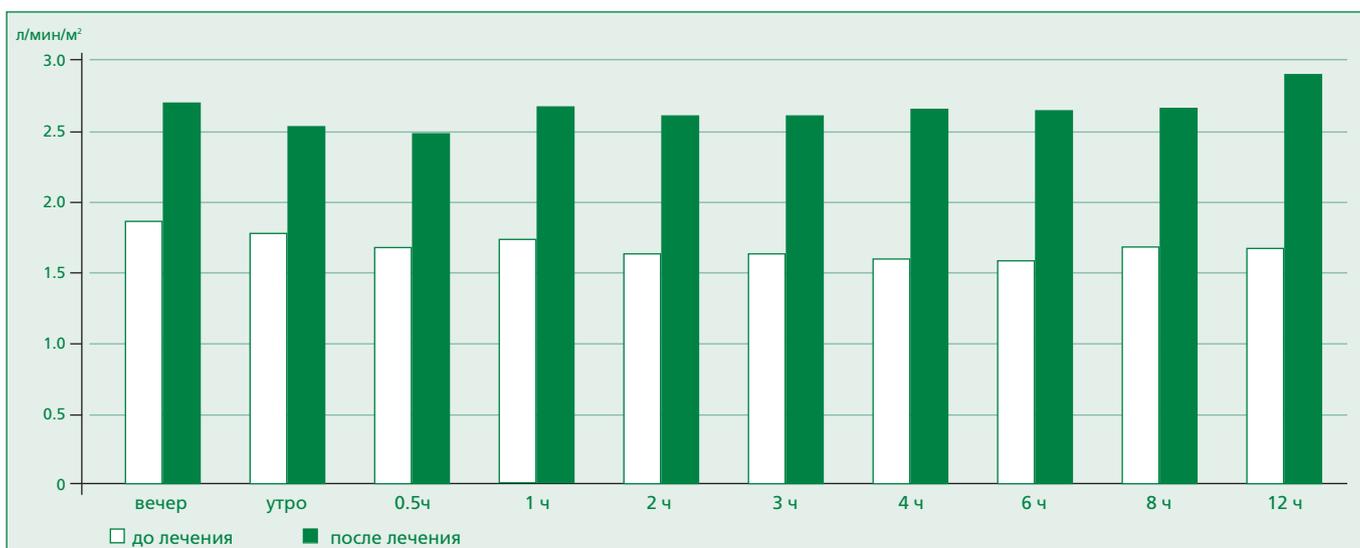
Показатель	До лечения			После лечения		
	минимальное значение	максимальное значение	p	минимальное значение	максимальное значение	p
САД, мм рт.ст.	133,2±18,56 14 ч	148,8±15,59 20 ч	0,00001	132±12,36 9 ч	151,1±20,64 20 ч	0,044
ДЗЛА, мм рт.ст.	13±2,46 16 ч	19,85±4,12 20 ч	0,002	10,53±3,79 16 ч	16,64±5,24 20 ч	0,015
МОС, л/мин	п и к и н е о т м е ч е н ы			4,86±0,73 12 ч	6,41±1,32 20 ч	0,01
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,56±0,34 8 ч	2,89±0,31 20 ч	0,057	2,35±0,25 12 ч	3,11±0,56 20 ч	0,005
УИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	п и к и н е о т м е ч е н ы			33,1±7,2 14 ч	41,2±7,41 20 ч	0,06
ДП	97,94±15,01 12 ч	113,00±20,31 20 ч	0,084	94,±17,92 9 ч	114,4±15,22 20 ч	0,044

дей характеризуется интенсивным функционированием сердечно-сосудистой системы, а в ночное время происходит снижение ее активности [5-8]. Так, для САД, АДср, ЧСС, ударного и минутного объемов сердца зоной «блуждания» акрофаз суточного ритма является период дневного бодрствования, а для общего периферического сопротивления – период покоя и ночного сна. ДАД может изменяться в течение суток как по «дневному», так и по «ночному» типу.

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с АГ и ХСН значительные нарушения циркадности кровообращения проявляются отсутствием общей закономерности суточной ритмики этих показателей, повышением среднесуточного уровня САД, ДАД, АДср, ЧСС и общего периферического сопротивления. Патологическая синхронизация суточных ритмов важнейших показателей ЦГД при исходно по-

вышенном уровне АД, ЧСС, общего периферического сопротивления и сниженном уровне ударного и минутного объемов сердца создает реальную опасность развития гипертонических кризов и острой левожелудочковой недостаточности в ночные часы [9-12].

В исследовании мы наблюдали у больных I группы преобладание вечерне-ночного типа суточного ритма АД, что проявлялось достоверно высоким уровнем САД, ДАД и АДср, а также двойного произведения в вечернее время и их снижением в утренние часы. Несколько позже в утренние часы через 2 ч от начала мониторинга наблюдалось снижение ДЗЛА. Ежедневное развитие приступов сердечной астмы в вечернее и ночное время, вероятно, обусловлено этими изменениями ЦГД. Улучшение ЦГД в результате лечения сопровождалось сохранением лишь вечерне-ночного ритма ДАД и АДср, что может наблюдать-

Рис. 1. Динамика СИ у больных ХСН III-IV ФК по NYNA с исходным СИ менее 2.15 л/мин/м<sup>2</sup>

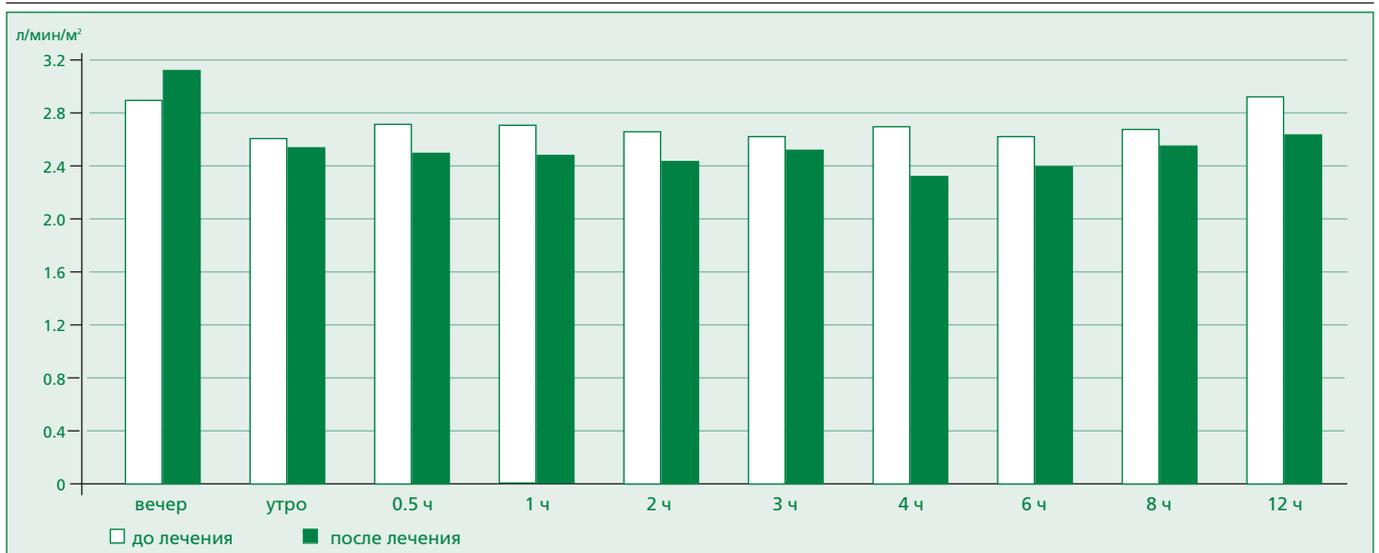


Рис. 2. Динамика СИ у больных ХСН II-IV ФК по NYHA с исходным СИ более 2,15 л/мин/м<sup>2</sup>

ся и у здоровых людей [7,8]. Таким образом, проведенное лечение было эффективным и проявлялось нормализацией суточных биоритмов ЦГД.

«Ночной» тип суточных ритмов ДЗЛА, САД, двойного произведения и СИ перед началом лечения отмечался и у больных II группы, что также свидетельствовало о возможности у них приступов пароксизмальной одышки в ночные часы. Лечение у этих больных в целом по группе не привело к оптимизации ЦГД, так как у них оставался вечерне-ночной пик ДЗЛА, САД, СИ и ДП. Кроме того, у них добавились пики минутного объема сердца и ударного индекса. Вероятно, у этих пациентов сохранялась возможность развития ночных приступов удушья, учитывая повышение ДЗЛА до 16.64±5.24 мм рт.ст. и САД в вечерне-ночное время. А наличие «ночного» ритма б показателей ЦГД свидетельствовало о внутреннем и внешнем дисбалансе суточных ритмов кровообращения.

Таким образом, наибольший эффект лечения при

ХСН ФК III-IV NYHA был получен в группе больных с более тяжелыми изменениями ЦГД и снижением СИ меньше 2,15 л/мин/м<sup>2</sup>.

## Заключение

У больных ИБС с декомпенсацией ХСН изменение сердечного индекса – одного из важных показателей ЦГД, возникающее в процессе лечения, зависит от его исходного значения: при СИ меньше 2,15 л/мин/м<sup>2</sup> происходило его значительное увеличение; при СИ больше 2,15 л/мин/м<sup>2</sup> наблюдалось либо его незначительное увеличение, или даже уменьшение.

У больных с исходным СИ меньше 2,15 л/мин/м<sup>2</sup> в процессе лечения происходит нормализация ЦГД и суточных ритмов.

У больных с исходным СИ больше 2,15 л/мин/м<sup>2</sup> лечение сопровождается нормализацией параметров ЦГД при сохраняющемся внутреннем и внешнем рассогласовании суточного ритма кровообращения.

## Литература

- Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1984: 488-559.
- Davis R.C., Hobbs F.D.R., Lip G.Y.H. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ* 2000; 320: 39-42.
- The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
- Freed M., M.D., Grines C., M.D. Essentials of Cardiovascular Medicine. Birmingham, Michigan, Physicians' Press, 1994.
- Алякринский Б.С. Адаптация в аспекте биоритмологии. Проблемы временной организации живых систем. М., 1979:8-37.
- Алякринский Б.С. Закон циркадианности и проблемы десинхроноза. Проблемы хронобиологии, хронофармакологии и хрономедицины: Тез. докл. на конф. "Хронобиология и хрономедицина". Уфа, 1985; 1: 6-7.
- Заславская Р.М. Хронодиагностика и хроноterapia заболеваний сердечно - сосудистой системы. М.: Медицина, 1991:320.
- Заславская Р.М., Олевский И.Х., Дуда С.Г. и др. Суточный ритм частоты осложненных сердечно-сосудистых заболеваний и его механизмы. Хронобиология и хронопатология: Тез. докл. на Всесоюз. Конф. М. 1981: 108.
- Попов В.Г., Тополянский В.Д. Отек легких. М.: Медицина. 1975: 167.
- Фомина И.Г. Неотложная терапия в кардиологии. М., Медицина, 1997: 198-201.
- Cleland J.G.F., Cowburn P.J., Morgan K. Neuroendocrine activation after myocardial infarction: causes and consequences. *Heart* 1996; (Suppl 3): 53-59.
- Remme W.J. Therapeutic strategies and neurohormonal control in heart failure. *Eur Heart J*, 1994; 15 (Suppl D): 129-138.

## КАЧЕСТВЕННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО: КАКИМ ОНО ДОЛЖНО БЫТЬ

В.В.Якусевич

Ярославская государственная медицинская академия

### Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть

В.В. Якусевич

Ярославская государственная медицинская академия

Обсуждается актуальная тема качества лекарственных препаратов на современном российском рынке. Растет количество выявляемых лекарств, несоответствующих критериям качества. Большая их часть произведена российскими производителями, число которых также значительно увеличилось в последние годы. По официальным данным, 6-10% лекарственных средств являются фальсифицированными. Снижение качества лекарств связано также с большим количеством (до 80%) воспроизведенных средств (генериков). Среди них значительная часть не проходит должной оценки эквивалентности оригинальному препарату. Притом, что допустимые отклонения (согласно российским регулирующим правилам) в фармакологической эквивалентности достигают 5%, а в фармакокинетической эквивалентности – 25%. Доказательства фармакодинамической (терапевтической) эквивалентности вовсе не требуются. В то же время автор приветствует производство качественных генериков, которые позволяют обеспечить современное и доступное лечение. Качество генерика должно подтверждаться проведением сравнительных рандомизированных исследований с оригинальным препаратом в параллельных группах с «перекрестным» дизайном. Приводятся примеры препаратов с такими доказательствами. Дается перечень требований к сведениям о лекарственном средстве, позволяющих врачу сделать правильное самостоятельное суждение о его качестве.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, воспроизведенный (генерический) препарат, оригинальный препарат, фальсифицированный препарат.

**РФК 2006; 4: 41-46**

### Qualitative drug: what should it look like?

V.V. Yakusevich

Yaroslavl state medical academy

Drug quality in modern market is discussed. There is an increase of a number of drugs that don't meet to the quality requirements. Most of them are produced by Russian manufacturers, which number has also increased recently. According to official data 6-10% of all medicines are counterfeit. Quality reduction is also connected with a huge number (80%) of reproduced drugs (generics). Considerable part among generics doesn't pass required evaluation of equivalence with original product. Approved deviations (according to Russian regulative rules) in pharmacological equivalence may reach 5%, and in pharmacokinetic equivalence -25%. Evidences of pharmacodynamic (therapeutic) equivalence are not required at all. At the same time, author advocates the production of qualitative generics that can provide modern and accessible treatment. Generic quality should be confirmed by randomized studies with cross-over designed comparison with original drug in parallel groups. The examples of the generics with such evidences are demonstrated. The requirements to the data about drugs are given to help the physician to make a right independent estimation of its quality.

**Key words:** bioequivalence, therapeutic equivalence, reproduced (generic) drug, original drug, counterfeit drug

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 41-46**

Создание качественных лекарственных средств относится в России к числу приоритетных медицинских проблем. Отечественные разработки в области фармации при внедрении их в производство настолько отличались от экспериментальных образцов, что воспроизводство их в других странах было абсолютно невозможным. Более того, практически ни одно из отечественных лекарственных средств не проходило серьезных контролируемых испытаний в соответствии с принципами доказательной медицины. Наконец, 2 последних десятилетия рыночных отношений в России ознаменовались крахом национальной фарминдустрии, которая из «созидающей» превратилась в «копирующую», ориентированную прежде всего на выпуск воспроизведенных препаратов или дженериков.

При этом количество предприятий, имеющих лицензию на производство медицинских препаратов,

многократно возросло и сегодня практически не поддается учету. Так, по мнению зам. председателя Комитета Совета Федерации по науке, культуре, образованию, здравоохранению и экологии Б. Шпигеля, их было более 600 на конец 2004 г. (АИФ, 2004, № 47, с. 7-8). В других сообщениях СМИ фигурируют цифры порядка 1000 производств.

Сегодня рынок лекарственных средств России по количеству разрешенных к применению препаратов, безусловно, входит в когорту мировых лидеров. К сожалению, этого нельзя сказать о качестве медикаментов, используемых в отечественном здравоохранении.

Категория «качество» должна, прежде всего, отражать идентичность реального содержимого в серийно произведенном препарате заявленному составу. Последний, в свою очередь, должен соответствовать стандарту, одобренному государством.

Основные составляющие качества должны быть следующими. Это химическая чистота действующего вещества и точное соответствие его количества заявленному в конкретной лекарственной форме. Это также биологическая инертность наполнителей, идентичность даты реального производства дате, указанной на маркировке, и, наконец, строгое соблюдение условий хранения и транспортировки. Вместе с эффективностью и безопасностью лекарственного средства его качество составляет триаду, точно соблюденные параметры которой позволяют ввести некий виртуальный термин – «идеальное лекарство».

Правила производства лекарственной продукции регламентируются сводом общепринятых положений качественной производственной практики (GMP). Продукция предприятий, имеющих сертификат GMP, может служить условным эталоном качества медикаментов.

Несоответствие установленным требованиям к препарату, т.е. к его качеству, отражено в документах FDA. Приведем перечень рисков при применении лекарственных средств. Ожидаемые побочные эффекты: предотвращаемые и непредотвращаемые; ошибки при назначении и применении; несоответствие установленным требованиям. Неизвестные: непредвиденные побочные эффекты, неизученные механизмы действия, неизученное действие у отдельных групп населения (FDA "Managing the risks from medical product use" с изменениями).

Другой документ «Классификация несоответствий лекарственных средств установленным требованиям» (ЕМЕА) выделяет 4 класса таких несоответствий, по которым конкретный препарат должен быть исключен из арсенала лекарств, разрешенных к применению (см. таблицу).

По данным официального сайта Научного центра экспертизы средств медицинского применения, главной причиной изъятия лекарств из обращения в России за период с 1999 по 2002 г. служил 3-й класс их несоответствия, т.е. изъятые препараты хотя и не угрожали непосредственно жизни и здоровью пациента, однако могли ухудшить результаты лечения, замедлить выздоровление (рис. 1). Частая встречаемость этого несоответствия может дезориентировать как врачей, так и больных и вызвать дискредитацию конкретных лекарственных средств. Еще больше впечатляют данные того же центра по изъятию лекарственных средств, несоответствие которых обозначено классами рисков 1, 2 – т.е. реальной угрозой здоровью и даже жизни пациентов, большая часть которых производится в России (59,3 и 46,1% соответственно).

Трудно не провести параллель между этими циф-

#### Классификация несоответствий лекарственных средств установленным требованиям (ЕМЕА с изменениями)

Класс риска	Описание
1	Несоответствие, при котором лекарственное средство может нанести серьезный риск жизни или вызвать состояния, угрожающие жизни пациента.
2	Несоответствие, при котором лекарственное средство может нанести вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, но не относящиеся в классу 1.
3	Несоответствие, при котором лекарственное средство не может нанести значительный вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, но не относящиеся в классу 1 или 2.
4	Несоответствие, при котором лекарственное средство не может нанести вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, однако изъятие было предписано.

рами и бурным ростом отечественных фирм-производителей медпрепаратов.

Более подробно указанные вопросы освещены на сайте Росздравнадзора ([www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)), на котором представлена оперативная информация об изъятых из обращения лекарствах. При этом причиной изъятия практически всегда является качество медикаментов.



Рис. 1. Характеристика лекарственных средств, изъятых из обращения за период 1999-2002 гг. (по классам несоответствий)

В целом российский фармацевтический рынок сегодня представлен 3 видами лекарственных средств.

Это инновационные (оригинальные препараты), доля которых составляет около 20%; отечественные и зарубежные воспроизведенные лекарства (дженерики) – 75 – 80% и, что прискорбно, фальсификаты, доля которых присутствует в каждой из обозначенных групп.

Фальсификаты – категория особая. Количество их не поддается учету, и каких либо официальных сведений о них в специальной литературе не публикуется. В интервью средствам массовой информации ведущими учеными и администраторами российского здравоохранения уровень «лекарственных подделок» обозначается в пределах 6 – 10% общего количества продаваемых в стране лекарств.

Так, в ноябре 2005 г. на страницах «Комсомольской правды» руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Р.У. Хабриев пишет, что количество поддельных лекарств в России составляет 6% (КП, 03.11.2005). Самыми «подделываемыми» лекарствами, по его мнению, являются антибиотики (бисептол, левомецетин, клафоран, цефазолин), спазмальгетик но-шпа и омез. В том же интервью содержится информация о том, что в развитых странах (по данным ВОЗ) фальсифицированные лекарства составляют до 10%, а в бедных – 25% и более. Можно было бы преисполниться гордостью за свою страну, на рынке которой количество фальшивок наименьшее, если бы не апрельское 2002 г. заседание Комитета экспертов ВОЗ, на котором представители России и Китая давали объяснение по поводу избытка поддельных лекарств в своих странах. Более того, в средствах массовой информации появилось сообщение о строительстве в Свердловской области предприятия по уничтожению изъятой контрафактной фармацевтической продукции. Наконец, в течение последнего года тема «лекарственных подделок» регулярно возникала в расследованиях тележурналистов НТВ и сопровождалась более чем убедительным видеорядом отечественной индустрии фальсификации.

Следует констатировать, что объективную картину, отражающую оборот фальсификатов в России, сегодня оценить невозможно как в силу объективных причин (слабость контролирующих структур, несовершенство лабораторной службы, часто упрощенные правила регистрации ЛС, повсеместное неисполнение законов, регламентирующих оборот медикаментов и пр.), так и причин субъективных, которые ответственные лица предпочитают не обсуждать.

Видимо, «лекарственные подделки» изжить окон-

чательно и бесповоротно не удастся никогда, однако несколько громких судебных процессов, широко освещенных СМИ, безусловно, могли бы приостановить нарастание их производства. Тем не менее, несмотря на сообщения о фактах грубого нарушения в сфере производства медикаментов известными российскими производителями, о мерах к ним принятым широкому кругу врачей и провизоров ничего не известно.

И хотя Научный центр экспертизы средств медицинского применения, имеющий в своем составе 5 институтов по основным направлениям, прилагает усилия для контроля качества соответствующей продукции, сколь-либо значимого успеха в деле борьбы с фальсификатами не наблюдается.

Еще в большей степени проблема качества связана с высоким удельным весом воспроизведенных лекарств на рынке России. Более 1000 отечественных и зарубежных компаний регистрируют сотни этих препаратов ежегодно. С одной стороны, такая экспансия дженериков имеет безусловные положительные стороны. Это снижение затрат на лечение, повышение доступности современных лекарственных средств для малообеспеченных категорий населения, сдерживание роста цен на оригинальные препараты. С другой стороны, количество копий одного оригинала в России превосходит все мыслимые пределы, достигая десятков (эналаприл, амлодипин, симвастатин) и даже сотен (диклофенак, ацетилсалициловая кислота) препаратов различных производителей. При этом практические врачи не могут получить достаточно полную информацию о вновь появляющихся и широко рекламируемых дженериках.

Не случайно в стране родился афоризм столь же шуточный, сколь и печальный: «Обычно выписываю тот препарат, который обозначен на авторучке, которой выписываю». Увы, в этом есть доля истины. Маркетинговый штурм, своеобразная битва за практического врача достигли апогея, нося зачастую откровенно некорректный характер. Медицинские журналы заполнены сообщениями о небывалом клиническом успехе дженериковых препаратов, эффективность и безопасность которых едва ли не превосходит таковую для препаратов инновационных. Уместно привести цитату из книги «Основы доказательной медицины» Т. Гринхальх (М., 2004, с. 53): «Многих студентов удивляет, что примерно 99% научных публикаций годятся не для использования в практической медицине, а для мусорной корзины».

Мнения по поводу использования воспроизведенных лекарств достигают некоей полярности, сформулированной проф. С.Ю. Марцевичем. Сторонники дженериков полагают, что «... если эти препараты зарегистрированы, то они всегда терапевти-

чески эквивалентны оригинальному препарату». Это мнение всячески распространяется теми, кто причастен к выпуску и регистрации дженериков. В противовес им представители компаний, выпускающих оригинальные препараты, декларируют точку зрения прямо противоположную: «Дженерики всегда хуже оригинальных препаратов: они менее эффективны и чаще дают побочные эффекты». В противостоянии этих позиций ключевым является вопрос – о каком, собственно, дженерике идёт речь? Если это препарат, произведённый в соответствии с правилами GMP, имеющий подтверждённую фармацевтическую, фармакокинетическую и, что самое важное, терапевтическую эквивалентность, то его появление в арсенале практикующего врача можно только приветствовать. Косвенным доказательством качества воспроизведённого лекарственного средства может также служить регистрация его в странах ЕЭС и/или в США.

К сожалению, чаще приходится иметь дело с препаратами производителей малоизвестных, не имеющих устойчивой репутации на российском рынке. Их появлению во многом способствуют правила регистрации лекарственных средств в России. Например, при оценке фармацевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату сопоставляются количественное и качественное их соответствие, тождественность физико-химических свойств и лекарственной формы, но не требуются сведения о качестве наполнителя, содержании токсических примесей и продуктов деградации. При этом допускается 5% отклонение в содержании действующего вещества между сравниваемыми препаратами.

Ещё более лояльно подтверждение биоэквивалентности вновь регистрируемых дженериков. Расхождение по основным клиническим параметрам может достигать 20-25% в обе стороны и при этом препарат признается эквивалентным. Нетрудно подсчитать, что при замене одного препарата - дженерика на другой в процессе лечения врач (и пациент) рискуют столкнуться с 40% отклонением таких важных характеристик как скорость нарастания и уровень концентрации лекарства в плазме, его распределения, времени его выведения из организма и пр.

Одновременно не требуется предоставления данных о фармакокинетических параметрах в разных возрастных группах, при длительном применении препарата и, парадокс, о выявленных нежелательных лекарственных явлениях.

В качестве примера можно привести данные ГНИЦ профилактической медицины по оценке биоэквивалентности 2 амлодипинов-дженериков. При сравнении оригинального препарата Норваск (Пфайзер, США) и препарата Кардилопин (Эгис,

Венгрия) у добровольцев совпадение фармакокинетических показателей сочеталось с одинаковой частотой побочных эффектов [1]. В то же время один из зарегистрированных отечественных дженериков амлодипина, демонстрируя совпадение основных фармакокинетических показателей, отличался от оригинала практически удвоением числа нежелательных лекарственных реакций (11 случаев против 6). Тем не менее, оба препарата зарегистрированы в России. Вызывает ряд вопросов та скорость, с которой проводятся исследования биоэквивалентности дженериков в России. В стране имеется 10 лабораторий, сертифицированных на проведение таких исследований (Ю.Б. Белоусов, 2005). При этом количество регистрируемых препаратов в год исчисляется сотнями.

Наибольшее сожаление вызывает отсутствие в обязательном перечне требований для регистрации дженериков доказательств их взаимозаменяемости с оригинальным лекарственным средством, т.е. критерия, ради которого, собственно, и создаются дженерики. Фактически признание фармакокинетического тождества 2 препаратов *a priori* подразумевает их фармакодинамическую эквивалентность.

С этим трудно согласиться. Воздействие препарата на организм не может определяться исключительно скоростью и объемом его всасывания, временем достижения максимальной концентрации, распределением, метаболизмом и другими фармакокинетическими параметрами. Автор берет на себя смелость утверждать, что возможно подобрать два препарата из принципиально разных фармакологических групп, кинетические параметры которых будут абсолютно идентичны. Однако никто не станет на этом основании доказывать их терапевтическую взаимозаменяемость.

На наш взгляд, предпочтение должно отдаваться тем воспроизведенным препаратам, которые доказали свою состоятельность в сравнительных с оригиналом исследованиях эффективности и безопасности. К сожалению, такие исследования в России немногочисленны, часто не рандомизированы, в них отсутствует стандарт отклонений в терапевтическом воздействии.

Обращает на себя внимание, что к таким исследованиям чаще прибегают компании, уверенные в качестве своей продукции и представляющие все регистрационные данные о своих препаратах в открытой печати. В этом случае маркетинговая информация подкрепляется серьезной доказательной базой и не может вызывать возражений против использования конкретного лекарственного средства. Естественно, никто не призывает к полномасштабному многоцентровому исследованию эффективности



- Доказательства терапевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату, полученные путём корректных сравнительных исследований.
- Опыт использования препарата в России, данные широкомасштабных проектов с годовым и более длительным наблюдением пациентов.

Важно подчеркнуть что лекарственный препарат не имеет национальной принадлежности и может производиться в любой стране при соблюдении всех указанных условий. В этом случае не потребуется административная защита отечественного рынка, поскольку качественные препараты автоматически начнут вытеснять лекарства с недоказанной эффективностью и безопасностью, а показатель «стоимость-эффективность» станет по-настоящему объективным.

## Литература

- Марцевич С.Ю. и соавт. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Российск. Кардиологич. Ж. 2004; 4: 53-57
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. Российск. Кардиологич. Ж. 2006; 2: 73-77.

# ОТ ИССЛЕДОВАНИЯ «НОРЕ» К ИССЛЕДОВАНИЮ ONTARGET: «НАДЕЖДА» ДОСТИЧЬ «ЦЕЛЬ» – УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО РИСКА

Ю.М.Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет,  
Волгоградский областной кардиологический центр

**От исследования HOPE к исследованию ONTARGET: «надежда» достичь «цель» – улучшить прогноз у больных высокого риска**

Ю.М.Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр

Проанализированы результаты исследования HOPE. Отмечено, что назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприла больным высокого сердечно-сосудистого риска приводит к улучшению прогноза. Представлены цели и дизайн исследований ONTARGET/TRANSCEND. Обсуждаются перспективы совместного применения иАПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II.

**Ключевые слова:** высокий сердечно-сосудистый риск, рамиприл, телмисартан, исследование HOPE, исследование ONTARGET

**РФК 2006: 4: 47–52**

**From HOPE trial to ONTARGET trial: the «hope» to reach the «target» – to improve prognosis in high risk patients**

Yu.M. Lopatin

Volgograd medical state university, Volgograd regional cardiology centre

Results of HOPE trial are analyzed. It is noted, that treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor (iACE) ramipril improves the prognosis in high risk cardio-vascular patients. The objectives and study design of ONTARGET/TRANSCEND trials are introduced. Perspectives of joint use of ACE inhibitor and antagonist of angiotensin II receptor are discussed.

**Key words:** high cardio-vascular risk, ramipril, telmisartan, HOPE trial, ONTARGET trial

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 47–52**

Со времен публикации результатов исследования HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [1] возможность дальнейшего улучшения прогноза у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) продолжает оставаться в центре внимания.

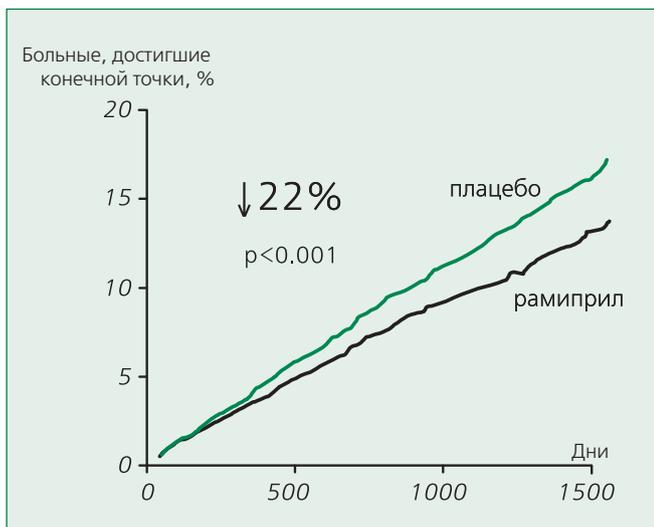
Цель исследования HOPE состояла в том, чтобы доказать, что включение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) рамиприла и/или витамина Е в терапию больных высокого риска ССО без сердечной недостаточности (СН) или дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) снизит сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В двойное слепое, плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое испытание (РКИ) HOPE были включены 9 297 пациентов в возрасте  $\geq 55$  лет, имевших в анамнезе ИБС, перенесенный инсульт, атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет (СД) в сочетании хотя бы еще с одним фактором риска (артериальная гипертония - АГ, повышенный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности или микроальбуминурия - МАУ). Критериями исключения из исследования служили СН, низкая фракция выброса ЛЖ, терапия иАПФ или витамином Е, неконтролируемая артериальная гипертония, нефропатия, инфаркт миокарда или инсульт в течение предыдущих 4 нед. После рандоми-

зации лечение рамиприлом начинали с 2,5 мг 1 раз в сутки, через неделю суточную дозу препарата увеличивали до 5 мг, а через 3 нед – до 10 мг/сут. Витамин Е назначали в дозе 400 МЕ. Контрольные осмотры осуществляли через 1 и 6 мес, а затем каждые 6 мес. Длительность терапии составила 5 лет.

В качестве первичной конечной точки была обозначена комбинация инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или смерти от сердечно-сосудистой причины. При этом каждый из этих исходов анализировали отдельно. Вторичными и другими конечными точками были смерть от любых причин, случаи реваскуляризации миокарда, нестабильной стенокардии (включая госпитализации), СН (включая госпитализации), остановки сердца, а также новые случаи сахарного диабета и его осложнения.

Было установлено, что у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений прием иАПФ рамиприла приводил к снижению риска развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 22% (14,0% событий в группе рамиприла и 17,8% в группе плацебо; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,70 до 0,86;  $p < 0.001$ ) (рис. 1). Более того, по каждому анализируемому показателю (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт) было продемонстрировано положительное действие рамиприла: снижение риска составило 26,

20 и 32% (для всех показателей по сравнению с плацебо,  $p < 0,001$ ). Риск смерти от всех причин при лечении рамиприлом снизился на 26% (95% ДИ 0,75-0,95,  $p = 0,005$ ).

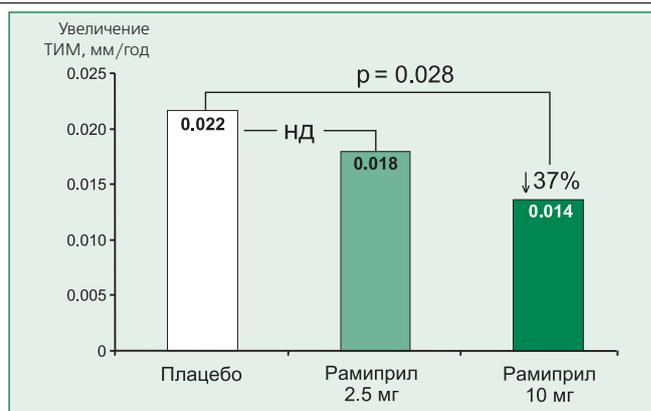


**Рис. 1.** Снижение риска развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин) в исследовании HOPE

Следует отметить, что иАПФ рамиприл у больных с высоким риском ССО вызывал достоверное снижение потребности в процедурах по реваскуляризации миокарда (на 15%,  $p = 0,002$ ), частоты случаев остановки сердца (на 38%,  $p = 0,02$ ), прогрессирования стенокардии (на 11%,  $p = 0,004$ ), случаев развития СН (на 23%,  $p < 0,001$ ), но не госпитализаций по поводу данного состояния (на 12%,  $p = 0,25$ ), а также новых случаев СД (на 34%,  $p < 0,001$ ) и осложнений, связанных с СД (на 16%,  $p = 0,03$ ).

Примечательно, что благоприятный эффект рамиприла в отношении развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти был сопоставим в подгруппах больных СД и без него, мужчин и женщин, страдавших и не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, в возрасте моложе и старше 65 лет, страдавших и не страдавших АГ, с МАУ и без МАУ. Результаты лечения были сходными у пациентов, страдавших и не страдавших ИБС, перенесших и не перенесших ИМ, эффект лечения не зависел от сопутствующей терапии (аспирин и другие антитромбоцитарные средства, бета-блокаторы, гиполипидемические и антигипертензивные препараты).

Основными причинами прекращения лечения в группе больных высокого риска, принимавших рамиприл, стали кашель (7,3% против 1,8% в контроле), гипотония или головокружение (1,9% против 1,5% в контроле). В свою очередь, плацебо чаще отменяли вследствие неконтролируемой АГ (3,9%



**Рис. 2.** Дозозависимое влияние рамиприла на атеросклероз сонных артерий в исследовании SECURE

против 2,3% в группе рамиприла).

Отметим, что доля больных, продолжавших прием рамиприла в дозе 10 мг/сут, через 1 год составила 82,9%, через 2, 3 и 4 года - 74,6%, 70,9%, 62,4%, соответственно, а в конце исследования - 65%. Значение дозы иАПФ рамиприла, равной 10 мг/сут для лечения больных с высоким риском ССО было продемонстрировано в ряде дополнительных исследований, выполненных в рамках РКИ HOPE.

Так, в исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) [2] были изучены антиатеросклеротические эффекты рамиприла. Исследование SECURE было рандомизированным двойным слепым в параллельных группах, по факторному протоколу 3x2 испытанием, в которое были включены 732 пациента старше 55 лет с высоким риском ССО (у 612 из них имела место ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ и гиперхолестеринемия - 36,1 и 46,7%, соответственно). После рандомизации больные принимали рамиприл в дозах 2,5 и 10 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения составила 4,5 года. При ультразвуковом исследовании сонных артерий осуществлялось измерение толщины слоя интимы-медиа (ТИМ) в 12 сегментах (в области общей сонной артерии и бифуркации).

Было обнаружено, что при отсутствии достоверных различий в реакции артериального давления (АД) на прием 2,5 и 10 мг рамиприла в сутки (обе дозировки препарата обеспечивали достоверное по сравнению с плацебо снижение АД) только максимальная доза рамиприла вызывала значимое по сравнению с плацебо замедление прогрессирования толщины комплекса интимы-медиа сонной артерии (рис. 2). Так, в группе плацебо прирост ТИМ сонной артерии составил 0,022 мм в год, а у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, принимавших рамиприл в дозах 2,5 и 10 мг/сут - 0,018 мм в год (н.д.) и 0,014 мм в год (на 37% по

сравнению с плацебо,  $p=0,028$ ) соответственно.

Нельзя не отметить тот факт, что антиатеросклеротическому эффекту рамиприла, наблюдаемому при приеме 10 мг препарата, соответствовали наименьшие значения первичной конечной точки, принятой в исследовании HOPE (инфаркт миокарда+инсульт+смерть от сердечно-сосудистых причин): 16,8% в группе плацебо против 13,9 и 12,7% в группах больных, принимавших рамиприл в дозах 2,5 и 10 мг/сут.

Следует заметить, что дозозависимое влияние рамиприла проявлялось не только в его антиатеросклеротическом действии, но и позитивном влиянии препарата на процессы ремоделирования левого желудочка. E.M.Lonn и соавт. [3] проанализировали влияние рамиприла на массу ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ, а также конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ. Изменения большинства изучаемых параметров были достоверны в случаях, если пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений принимали рамиприл в суточной дозе 10 мг. Динамика изменений конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (ΔКДО, ΔКСО) ЛЖ в процессе терапии рамиприлом приведена на рис. 3.

Вслед за исследованием HOPE [1] проведен ряд РКИ [4-6], в которых изучалась эффективность иАПФ при стабильной ИБС (напомним, что указания на ИБС в анамнезе в исследовании HOPE имели место у 79,5% пациентов, принимавших рамиприл, и у 81,4% больных, получавших плацебо). При этом исследование HOPE стало тем РКИ, с которым в последующем сравнивались другие исследования, а также явилось основой для формирования современных рекомендаций по лечению больных стабильной стенокардией иАПФ (наряду с исследованием EUROPA) [7, 8].

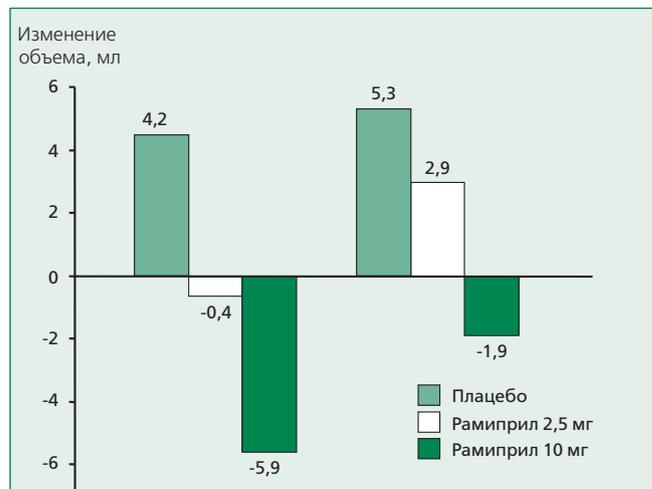
Необходимо подчеркнуть, что не во всех РКИ,

**Таблица 1. Базисная медикаментозная терапия в исследованиях HOPE, EUROPA, PEACE, QUIET**

	Количество больных, получающих базисную терапию в различных исследованиях, %			
	HOPE	EUROPA	PEACE	QUIET
Аспирин	76	92	91	73
Бета-блокаторы	40	62	60	26
Статины	29/49*	58/68†	70	0/14*
Антагонисты Са	47	32	36	0/7*
Диуретики	15	10	13	

\* В конце исследования. † Через 3 года

посвященных изучению эффективности иАПФ при ИБС были достоверные различия в пользу иАПФ. Для объяснения полученных различий в эффективности действия препаратов приводят различия в вы-



**Рис. 3. Дозозависимое влияние рамиприла на ремоделирование левого желудочка у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.**

боре доз применяемых иАПФ. В исследованиях с положительным результатом они были высокими - 10 мг рамиприла и 8 мг периндоприла. Особенно часто различия в эффективности иАПФ связывают с базисной терапией после рандомизации больных ИБС (табл. 1). Последний аргумент (например, в отношении статинов) может быть принят лишь с учетом частоты назначения препаратов на протяжении всего исследования, а также частоты использования препаратов в реальной клинической практике на сегодняшний день (отметим, что результаты исследования HOPE были опубликованы еще в 2000 году!).

Последний общий анализ трех РКИ - HOPE, EUROPA и PEACE (опубликован в 2006 г), включивший в целом 29 805 больных, продемонстрировал достоверное по сравнению с плацебо снижение общей смертности (7,8 против 8,9%,  $p=0,0004$ ), сердечно-сосудистой смертности (4,3 против 5,2%,  $p=0,0002$ ), частоты развития нефатальных ИМ (5,3% против 6,4%,  $p=0,0001$ ), инсультов (2,2% против 2,8%,  $p=0,0004$ ), СН (2,1%, против 2,7%,  $p=0,0007$ ) и потребности в коронарном шунтировании (6,0% против 6,9%,  $p=0,036$ ) [9]. Было показано, что результаты назначения иАПФ у больных без СН сопоставимы с таковыми у пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН. Поэтому основным выводом данного анализа стало утверждение авторов о необходимости назначения иАПФ всем больным с атеросклерозом.

Таким образом, начиная с исследования HOPE, появились убедительные доказательства способ-

ности иАПФ оказывать благоприятное действие у больных с высоким риском ССО. Однако можно ли добиться дальнейшего улучшения прогноза у данной категории пациентов путем применения других препаратов, действие которых также направлено на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы?

В 2007 г. ожидаются результаты 2 крупных исследований ONTARGET (the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и TRANSCEND (the Telmisartan Randomized Assessment Study in aCEIntolerant subjects with cardiovascular Disease) [10], которые должны определить перспективы применения антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) у больных с высоким риском ССО.

Целью ONTARGET является выявление дополнительных преимуществ совместного применения АРА телмисартана в дозе 80 мг/сут и рамиприла 10 мг/сут по сравнению с применением одного рамиприла в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсультов или госпитализации по поводу СН. Кроме того, в цели исследования ONTARGET входит также доказательство гипотезы о том, что телмисартан в дозе 80 мг/сут так же эффективен, как и рамиприл 10 мг/сут. В свою очередь целью исследования TRANSCEND стало выявление преимуществ телмисартана в дозе 80 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов высокого риска ССО, которые не переносят терапию иАПФ. Основу программы составили позитивные результаты исследования HOPE [1], причем исследование ONTARGET стало самым крупным РКИ, в котором изучается эффективность АРА. В РКИ ONTARGET включено 23 400 больных с высоким риском ССО, а в исследование TRANSCEND – 5000 пациентов (в исследовании принимали участие 730 центров из 40 стран). Критерии включения в исследование ONTARGET соответствовали таковым в РКИ HOPE: возраст ≥ 55 лет с наличием в анамнезе ИБС, перенесенного инсульта в пределах > 7 дней и < 1 го-



Рис. 4. Дизайн исследования ONTARGET.

да, атеросклероза периферических артерий, СД, а также с такими признаками поражения органов-мишеней как МАУ, величина коленно-плечевого индекса < 0,8, гипертрофия ЛЖ, а также отсутствие противопоказаний к терапии АРА или ингибитором АПФ. Дизайн исследования ONTARGET приведен на рис. 4.

В качестве первичной конечной точки обозначено сочетание сердечно-сосудистой смертности, инсульта, ИМ и госпитализации по поводу СН. Вторичными конечными точками стали новые случаи СН, реваскуляризации миокарда, СД, деменция, новые случаи фибрилляции предсердий, а также микроваскулярные осложнения СД.

Выбор рамиприла и телмисартана в исследовании ONTARGET оказался не случайным. С одной стороны, рамиприл явился не только одним из самых изученных препаратов данного класса в РКИ, но и уже доказал свою эффективность у больных с высоким риском ССО (исследование HOPE). С другой стороны, телмисартан эффективно блокирует рецепто-

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов с высоким риском ССО при включении их в исследования HOPE, ONTARGET\* и TRANSCEND\*

Показатель	HOPE (n=9 541)	ONTARGET (n=25 620)	TRANSCEND (n=5 776)
Возраст, лет	65,9	66,4	66,9
Мужчины, %	73,3	73,3	57,1
САД, мм рт.ст.	139	143	142
ДАД, мм рт.ст.	79	82	82
ЧСС, уд/мин	68,6	67,9	68,8
ИМ, в анамнезе %	52,8	48,7	46,2
Стабильная стенокардия, %	55,8	34,8	36,9
Реваскуляризация (в анамнезе), %	51,7	36,9	33,8
Мозговой инсульт/ТИА, %	10,8	20,7	22,1
Артериальная гипертония, %	46,5	68,3	75,9
Сахарный диабет, %	38,3	37,3	35,4
Аспирин, %	73,6	75,6	74,5
Бета-блокаторы, %	39,5	56,9	57,9
Статины, %	28,8	60,7	54,5
Антагонисты Са, %	47,6	33,5	41,1
Диуретики, %	15,1	27,9	32,9

\* информация на 10 мая 2004 г.;

ТИА – транзиторная ишемическая атака

САД – систолическое АД

ДАД – диастолическое АД

ЧСС – частота сердечных сокращений

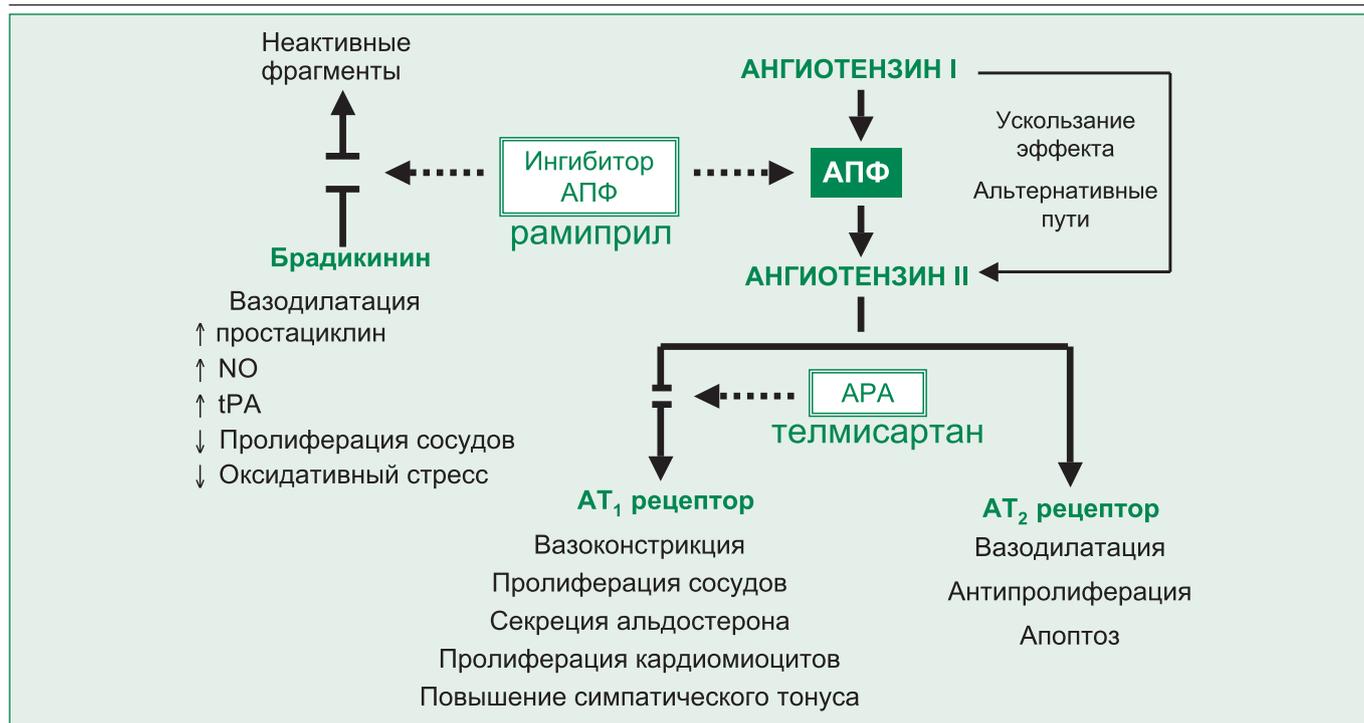


Рис. 5. Преимущество комбинации телмисартана и рамиприла

ры к ангиотензину II 1 типа (AT<sub>1</sub>), имея наиболее высокий период полувыведения среди АРА, высокую способность проникать в ткани, медленно высвобождаясь из рецептора, при этом сохраняется действие на протяжении 24 ч после однократного приема препарата (включая ранние утренние часы) при его отличной переносимости [11, 12].

Исходные характеристики пациентов с высоким риском ССО, включенных в РКИ HOPE, ONTARGET и TRANSCEND, приведены в табл. 2.

В рамках программы ONTARGET выполняется ряд дополнительных исследований, в которых будет проведена фармакоэкономическая оценка терапии, изучение структуры и функции сердца с помощью магнитно-резонансной томографии, изучение артериальной жесткости, эректильной дисфункции и др. [10].

Почему результаты исследований ONTARGET и TRANSCEND ожидаются с таким нетерпением? Главную интригу составляет возможность получения дополнительного преимущества от совместного применения телмисартана и рамиприла по сравнению с применением одного рамиприла в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, относящихся к категории высокого риска ССО. Теоретически такая комбинация оправдана, поскольку она позволяет сочетать преимущества каждого из препаратов (рис. 5).

Действительно, телмисартан, обеспечивая блокаду рецепторов 1 типа к ангиотензину II, препят-

ствует всем негативным эффектам ангиотензина II, которые опосредуются через этот тип рецептора (вазоконстрикция, антидиурез, пролиферация клеток и др.). С другой стороны, усиливается действие ангиотензина II на рецепторы 2-го типа (через которые, возможно, реализуются защитные вазодилатирующие и антипролиферативные свойства ангиотензина II). В свою очередь у АРА отсутствует влияние на калликреин-кининовую систему, усиление действия которой во многом объясняет позитивные эффекты иАПФ. Так, нарушение деградации брадикинина при назначении иАПФ способствует росту синтеза простаглицлина, оксида азота, тканевого активатора плазминогена tPA, обеспечивая дополнительный позитивный вклад рамиприла в комбинацию препаратов.

Помимо теоретических обоснований целесообразности сочетания 2 препаратов, в настоящее время в нашем распоряжении имеются результаты ряда РКИ, в которых иАПФ и АРА применялись совместно для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В качестве примера можно привести результаты исследований RESOLVD (The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) [13] и CHARM-Added (The Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [14].

Так, в РКИ RESOLVD [13], явившемся первым исследованием, в котором изучались эффекты совместного применения иАПФ и АРА (n=768), было

показано, что комбинация эналаприла и кандесартана в большей степени снижает АД, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ, чем монотерапия, а тенденция к повышению фракции выброса ЛЖ была выражена сильнее (особенно у пациентов, получавших высокие дозы) по сравнению с группами больных ХСН, находящихся на монотерапии препаратами.

В исследовании CHARM-Added [14] установлено, что добавление АРА кандесартана в терапию больных ХСН ( $n=2\ 548$ , фракция выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ ), уже находящихся на лечении оптимальными дозами

иАПФ, приводит к снижению каждого компонента первичной конечной точки: на 16% сердечно-сосудистой смертности и на 17% - госпитализаций по поводу СН по сравнению только с терапией иАПФ.

В заключение необходимо отметить, что пациенты с высоким риском ССО представляют собой тот контингент больных, с которым наиболее часто встречается практикующий врач. Улучшение прогноза у данной группы пациентов представляется актуальной задачей, поэтому результаты РКИ, посвященных возможности снижения риска ССО, имеют важное значение.

## Литература

1. 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: 145-153.
2. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik 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: 919-925.
3. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362: 782-788.
4. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ace inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am.J.Cardiol.* 2001; 87: 1058-1063.
5. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362: 782-788.
6. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058-2068.
7. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004.
8. 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: 1341-1381.
9. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K. Et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006; 368: 581-588.
10. The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluated telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with Cardiovascular Disease. *Am. Heart J.* 2004; 148: 52-61.
11. Neutel J.M., Smith D.H.G. Dose response and anti-hypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv. Ther.* 1998; 15: 206-217.
12. Wienen W., Entzeroth M., van Meel J.C.A. et al. A review on telmisartan: a novel, long-acting angiotensin II receptor antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2000; 18: 127-156.
13. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure : randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study : the RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999; 100: 1056-1064.
14. McMurray J.J.V., Ostergrin J., Swedberg K. et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003; 362: 767-771.

# Защищая сосуды, пропекает жизнь



**ХАРТИЛ** (рамиприл). **Форма выпуска.** Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** Артериальная гипертензия: начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней):** Начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Недиабетическая или диабетическая нефропатия:** начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** Начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина менее 20 мл/мин.

Регистрационный номер: ЛС-000346 от 03.06.2005.

# ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28



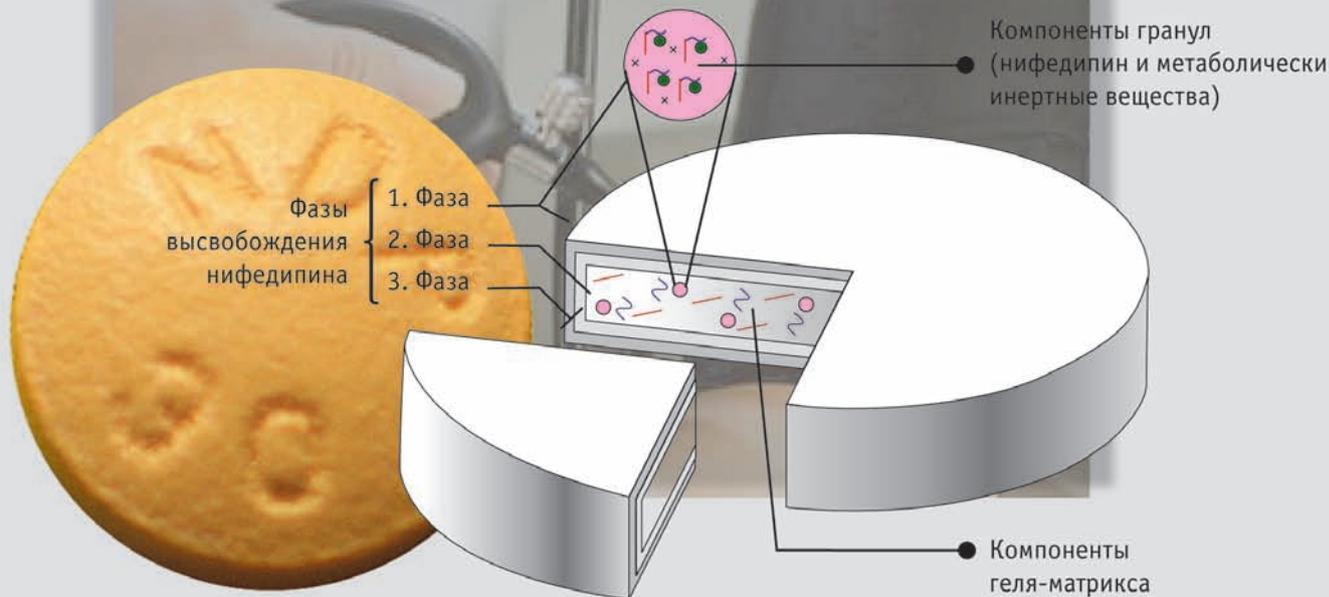
Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва  
123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29  
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:  
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67



# Нифекард® ХЛ

НИФЕДИПИН SR/GITS



**СЛОЖНОЕ строение – НОРМАЛЬНОЕ давление**

## Нифекард ХЛ –

это препарат для лечения артериальной гипертензии, стабильной и вазоспастической стенокардии, который действует в течение суток.

Противопоказания: артериальная гипотония, гиперчувствительность к нифедипину, тяжёлый стеноз аортального клапана, обструктивная кардиомиопатия

Побочные эффекты: головная боль, покраснение кожи, головокружение, тошнота, слабость, периферические отеки



группа «Сандоз»

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.  
Представительство «Лек д.д.» в РФ:  
119002 Москва, Староконюшенный пер., д.10/10, стр.1; тел.: (495) 258 84 84; факс: (495) 258 84 85  
[www.lekpharma.ru](http://www.lekpharma.ru)

# АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Р.И. Стрюк

Московский государственный медико-стоматологический университет

## Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии при беременности

Р.И. Стрюк

Московский государственный медико-стоматологический университет

Артериальная гипертония (АГ) беременных встречается по данным ВОЗ у 15-20% женщин. В разных регионах России частота АГ у беременных колеблется от 7 до 29%. У женщин с АГ, имевшейся до беременности, потери плода составляют 3,8%, преждевременные роды – 15,3%, а внутриутробная задержка развития плода – 16,6%.

Представлены данные о физиологических изменениях гемодинамики у беременных женщин. Выделены беременные с АГ высокого и низкого риска. Подробно описаны немедикаментозные методы ведения беременных с АГ. У пациенток низкого риска, к которым относят беременных с уровнем артериального давления (АД) 140-160/90-110 мм рт.ст. антигипертензивная терапия может не проводиться. При более высоком АД антигипертензивная терапия назначается незамедлительно.

Антагонисты кальция (АК) из группы дигидропиридинов являются препаратами выбора для лечения АГ у беременных. Более «совершенными» препаратами этой группы являются АК третьего поколения. Их отличает более предсказуемая эффективность.

Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что для купирования гипертонического криза у беременных возможно использование нифедипина короткого действия.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, беременность, дигидропиридиновые антагонисты кальция, нифедипин.

**РФК 2006; 4: 53-57**

## Calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension during pregnancy

R.I. Striuk

Moscow state medico-stomatological University

According to WHO data, arterial hypertension (HT) is revealed in 15-20% of pregnant women. In different regions of Russia the incidence of pregnancy HT varies from 7 to 29%. In women with HT started before pregnancy, perinatal losses are observed in 3, 8%, premature births – in 15, 3% and intrauterine growth retardation - in 16, 6%.

Physiological gestational changes of hemodynamics are described. Hypertensive pregnant patients of high and low risk are defined. Non-pharmacological treatment of pregnant women with HT is presented in details. Antihypertensive therapy may not be used in hypertensive patients of low risk with blood pressure (BP) of 140-160/90-110 mm Hg. If BP is higher antihypertensive therapy should be used immediately.

Dihydropyridine calcium antagonists (CA) is drugs of choice for HT treatment during pregnancy, especially "advanced" CA of the third generation. They have predictable efficacy. It is possible to use short-acting nifedipine for treatment of acute HT in pregnant patients.

**Key words:** arterial hypertension, pregnancy, dihydropyridine calcium antagonists, nifedipine.

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 53-57**

Артериальная гипертония (АГ) беременных в настоящее время рассматривается в числе приоритетных проблем современной медицины и встречается, по данным экспертов ВОЗ, у 15-20% женщин в период гестации. В разных регионах России частота АГ колеблется от 7 до 29% [1,2]. Считают, что с наличием АГ связано большое количество осложнений беременности и родов. Так, у женщин с имевшейся до беременности АГ частота мертворождаемости составляет 3,8%, преждевременных родов – 15,3%, внутриутробной задержки развития плода – 16,6%, угрожающего состояния плода – 25,8% [3].

Выявление у женщины во время беременности повышенного артериального давления (АД) требует тщательного ее обследования, предпочтительнее в условиях специализированного стационара для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности, подбора адекватной антигипертензивной терапии и мониторинга состояния плода. При этом необходимо учитывать ряд физиологических

особенностей гемодинамики во время гестации, обусловленных воздействием комплекса нейрогуморальных факторов, повышением массы тела за счет плаценты и увеличивающейся массы плода, усилением обмена веществ, развитием физиологической гиперволемии, формированием маточно-плацентарного кровотока. Во время беременности развивается физиологическая гипертрофия миокарда – масса миокарда возрастает к концу гестационного периода на 10-31% и после родов быстро возвращается к исходному уровню [1,4]. Период гестации сопровождается увеличением минутного (на 15-50%) и ударного (на 13-29%) объемов сердца, скорости кровотока (на 50-83%), частоты сердечных сокращений на 15-20 ударов в минуту, снижением общего периферического сопротивления сосудов в среднем на 12-34%. При нормальной беременности систолическое АД (АДс) меняется незначительно, диастолическое АД (АДд) в сроки 13-20 недель снижается на 5-15 мм рт. ст. и самое низкое АДд наблюдается

обычно на 28-й неделе беременности, затем оно возрастает, и в III триместре АДс и АДд возвращается к значениям АД до беременности [5-8].

Гестационный период характеризуется физиологическим возрастанием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению объема плазмы и общего объема воды в организме беременной. Важным фактором адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности является системная вазодилатация, в развитии которой играет роль усиление секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов. Изменение реактивности сосудистого русла в сторону преобладания реакций вазодилатации связано также с повышением уровня эстрогенов и прогестерона, которые способствуют повышению чувствительности адренорецепторов к гормонам симпатико-адреналовой системы [9,10].

При выявлении АГ у беременных необходимо тщательное обследование женщины, желательно в условиях специализированного стационара. В период беременности пациентке сложно, а часто и невозможно провести дифференциальную диагностику АГ вследствие противопоказаний к проведению рентгенологических, радионуклидных и некоторых других диагностических методов исследования. Тем не менее, обязательными являются помимо тщательного сбора анамнеза, в том числе акушерского, физикальное обследование, проведение ЭКГ и ЭхоКГ исследований, анализов крови и мочи, биохимического исследования крови с определением содержания калия и натрия, холестерина, глюкозы, уровня печеночных ферментов, креатинина, показателей системы гемостаза.

Эксперты рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности рекомендуют выделять 2 группы риска при АГ у беременных. Группу низкого риска составляют женщины, у которых АД находится в пределах 140-160/90 мм рт.ст. и отсутствуют изменения со стороны органов-мишеней – сердца, головного мозга, почек, магистральных сосудов и сосудов глазного дна. К группе высокого риска относят беременных с АГ с признаками поражения органов-мишеней и/или с тяжелыми сопутствующими заболеваниями почек, коллагенозами, сахарным диабетом, отягощенным акушерским анамнезом [8].

Согласно принятой в нашей стране системе, женщины с бесспорным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания, в частности АГ, подлежат обязательной госпитализации в специализированные стационары трижды в течение беременности. Первая госпитализация осуществляется в сроки до 12 недель беременности для уточнения диагноза и решения во-

проса о возможности вынашивания плода. Повторная госпитализация – 25-32 недели беременности (период максимальной гемодинамической нагрузки или максимальной физиологической гиперволемии) для повторного комплексного обследования матери и плода. Предродовая госпитализация осуществляется за 2-3 недели до предполагаемого срока родов для подготовки к родам, выработки тактики ведения родов и проведения соответствующей терапии. При необходимости назначения лекарственных препаратов во время госпитализации проводится оценка эффективности лечения, коррекция терапии.

Тактика ведения беременных с АГ складывается из мероприятий, направленных на охранительный режим, который включает трудоустройство с исключением сменной работы, ограничением физических и психоэмоциональных перегрузок, достаточный сон, желательно с отдыхом в дневное время. Питание должно быть полноценным по составу и не избыточным по калорийности, особенно у женщин с ожирением, количество соли нужно ограничивать до 5-8 г в сут. По составу пища наполовину должна состоять из белков животного происхождения, рекомендуются преимущественно сложные углеводы – хлеб из муки грубого помола, крупы, овощи, фрукты, ягоды; легкоусвояемые углеводы (сахар, кондитерские изделия) следует ограничить. Пища должна содержать достаточное количество витаминов, так как потребность в них во время беременности значительно возрастает. Меню желательно составлять разнообразным, включающим нежирные молочные продукты, несоленые сорта сыра, мясо, рыбу, печень, почки, яйца, бобовые культуры и другие продукты. Не следует включать в рацион жирные сорта мяса и рыбы, копчености, соленья, шоколад, крепкий чай и кофе. При задержке жидкости следует назначать мочегонные травы, при склонности к запорам пытаться устранить их диетическими мероприятиями (кефир, чернослив, свежие сливы, свекла) или слабительными средствами растительного происхождения (корень ревеня, кора крушины, плод жостера и др.).

При решении вопроса о назначении антигипертензивной терапии беременным с АГ врачу необходимо ответить, по крайней мере, на четыре вопроса: когда надо начинать гипотензивную терапию? какой антигипертензивный препарат выбрать? до какого уровня снижать АД? и каков социальный статус пациентки, что ассоциируется со стоимостью лечения.

На первый вопрос однозначного ответа нет. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности, у пациенток низкого риска, к которым относятся беременные с уровнем АД 140-160/90-110 мм рт.ст., при от-

сутствии клинко-инструментальных и лабораторных признаков поражения органов-мишеней антигипертензивная терапия может не проводиться. Однако эти женщины должны находиться под тщательным наблюдением врача и в случае повышения АД им показано назначение гипотензивных препаратов. Особую группу составляют беременные, которые по основным критериям хотя и относятся к группе низкого риска, но у них имеется микроальбуминурия, гиперурикемия, тромбоцитоз, ожирение, отягощенный акушерский анамнез, а также юные беременные с исходной гипотонией. В этих случаях целесообразно рассчитывать медиальное АД (мАД), согласно которому величины мАД, превышающие 25-30 мм рт.ст., являются показанием для назначения антигипертензивных препаратов. Величина мАД рассчитывается следующим образом:

$$\text{мАД} = (\text{АДс} + 2\text{АДд}) / 3$$

Антигипертензивная терапия пациенткам высокого риска назначается незамедлительно и, если она уже проводилась до начала беременности, то должна быть продолжена и скорректирована. Очень важно не снижать резко АД, так как выраженное снижение АД может ухудшить маточно-плацентарный кровоток. Сосуды плаценты функционируют в максимально расширенном состоянии и не способны к ауторегуляции, поэтому падение АД в кровеносном русле матери может ухудшить состояние плода.

При назначении антигипертензивных препаратов у беременных с АГ необходимо учитывать несколько важных положений.

1. Антигипертензивные препараты должны быть безопасными для эмбриона и плода.

2. Терапия должна быть настолько это возможно индивидуализированной и учитывать наиболее важные нейрогуморальные механизмы, участвующие в повышении АД.

3. Гипотензивная терапия не должна оказывать существенного влияния на физиологическое течение беременности и родов.

Эмбриотоксический и тератогенный эффекты лекарственных средств проявляются в разные сроки беременности. Так, до 20 дней после зачатия действует принцип «все или ничего», основанный на том, что на данном этапе способные к регенерации полипотентные клетки зародыша еще не дифференцированы. На 3-8-й неделях беременности в период активного органогенеза, самого чувствительного периода отрицательного влияния лекарственных препаратов, проявляется тератогенный эффект. После 8-й недели до родов может выявляться эмбриотоксическое действие препаратов. В этот период роста структурные дефекты, как правило, не возникают, однако воз-

можно нарушение постнатальных функций и различные поведенческие аномалии.

В России нет классификации лекарственных средств по критериям безопасности для плода, в связи с чем можно руководствоваться принятой в США классификацией пищевых продуктов и лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) [11]. Согласно этим критериям, выделяют 5 категорий лекарственных средств.

А. Контролируемые исследования показали отсутствие риска для плода.

В. Отсутствие доказательств риска для плода – у животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований.

С. Риск для плода не может быть исключен - у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение несмотря на потенциальный риск для плода.

Д. Наличие убедительных доказательств риска – у людей доказан риск для плода, однако ожидаемые результаты от его применения для будущей матери могут превысить потенциальный риск для плода.

Х. Применение при беременности не может быть оправданным – опасное для плода средство, когда негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу от этого препарата у будущей матери.

Антагонисты кальция (АК), первый представитель которых верапамил, синтезированный в 1962 г. в Германии, являются препаратами выбора при лечении АГ, по классификации FDA препараты этой группы относятся к категории С. Антагонисты кальция неоднородны по химической структуре, электрофизиологическим свойствам, фармакологическим эффектам и клиническому применению. Общим свойством всех АК является конкурентный антагонизм в отношении потенциалзависимых кальциевых каналов.

По классификации Т.Тоуо-Ока и W.Nayler (1996), все АК делятся на 3 группы: фенилалкиламины, бензотиазепины и дигидропиридины [12]. В основу такого деления были положены следующие критерии: химическая структура, вазоселективность и фармакологические характеристики, определяющие продолжительность действия препарата в зависимости от скорости его связывания с рецепторами, периода полувыведения из плазмы и объема распределения. Наряду с этим учитывалась частота и выраженность нежелательных побочных эффектов и предсказуемость реакции на препарат, зависящие от биодоступности, объема распределения и соотношения между максимальной и минимальной концентрациями пре-

парата в плазме. На основе этих фармакологических характеристик выделяют АК первого, второго и третьего поколения. Традиционно в России для лечения АГ используют АК из группы дигидропиридинов.

Дигидропиридиновых АК первого поколения отличается низкая биодоступность, связанная с высокой скоростью метаболизма при первом прохождении через печень, что значительно ограничивает количество препарата, достигающего системного кровообращения. Вследствие кратковременного действия, обусловленного коротким периодом полувыведения и быстрой скоростью клиренса, возникает быстрая вазодилатация и ответная активация симпатико-адреналовой системы. Это проявляется тахикардией, головной болью, что особенно выражено у нифедипина.

После известной публикации С. Furberg. и соавт. [13] результатов мета-анализа 16 контролируемых исследований по изучению эффективности нифедипина при различных формах ИБС были пересмотрены показания к назначению дигидропиридинов короткого действия, в том числе и при лечении АГ, их рекомендуют принимать только для купирования гипертонических кризов.

Антагонисты кальция второго поколения выделяются улучшенным фармакокинетическим профилем и более высокой вазоселективностью. Их делят на две подгруппы – IIa и IIb. В подгруппу IIa входят ретардные формы АК, а в подгруппу IIb – препараты с новой химической структурой. Все АК второго поколения характеризуются меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов, связанных с вазодилатацией и активацией симпатико-адреналовой системы.

Более «совершенными» препаратами этой группы являются АК третьего поколения. Их отличает более предсказуемая эффективность вследствие высокой биодоступности и незначительных различий между максимальной и минимальной концентрациями препарата в плазме крови.

Тактика антигипертензивной терапии антагонистами кальция при беременности не отличается от таковой по сравнению с другими категориями больных АГ. Однако результаты доказательной медицины не могут в полной мере быть использованы у беременных с АГ, так как по этическим соображениям контролируемые многоцентровые исследования у этой категории пациенток не проводятся. В связи с этим любые данные ретроспективных и проспективных исследований по эффективности и безопасности использования лекарственных средств у беременных чрезвычайно важны.

Так, результаты многоцентрового когортного проспективного исследования показали отсутствие тератогенного эффекта при применении АК пролонгированного действия из группы дигидропиридинов у беременных начиная с I триместра [14]. Отсутствие тератогенного эффекта при применении нифедипина было получено при ретроспективном анализе клинического состояния детей, матери которых принимали препарат в I триместре беременности [15]. Достаточная безопасность нифедипина была продемонстрирована при анализе результатов клинического обследования и наблюдения в течение 18 месяцев за детьми, матери которых получали во II и III триместре беременности нифедипин [16]. Имеются сообщения о хорошей клинической эффективности и безопасности применения амлодипина у беременных с АГ [17]. Эксперты рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности подчеркивают, что при применении антагонистов кальция дигидропиридинового ряда при АГ у беременных не отмечено ни положительного, ни отрицательного влияния на прогноз беременности, родов и состояние плода [8].

Собственный опыт применения пролонгированного антагониста кальция дигидропиридинового ряда Нифекарда XL при АГ беременных свидетельствует о хорошей переносимости препарата, его клинической эффективности и отсутствии отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного. Данные по применению Нифекарда XL у беременных с АГ доложены на конференциях и симпозиумах и вскоре будут опубликованы в печати.

Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что для купирования гипертонического криза у беременных целесообразно использование нифедипина короткого действия, исключая сублингвальный его прием, так как быстрое снижение АД может спровоцировать ухудшение церебральной гемодинамики у матери, резкое снижение маточно-плацентарного кровотока и привести к дистрессу плода. Кроме того, следует обратить внимание на категорическое противопоказание одновременного назначения сульфата магния и других препаратов магния с АК, так как это может привести к развитию необратимой гипотензии и других тяжелых осложнений со стороны матери и плода.

Таким образом, руководствуясь принципом «доказанная эффективность и доказанная безопасность», можно считать, что пролонгированные антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для лечения артериальной гипертонии в период беременности.

## Литература

1. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. М.: Триада-Х, 2002: 232.
2. Lenfant С. Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире. Артериальная гипертензия. 2005; 2: 86-90.
3. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. Перевод с англ. М., Медицина. 1989: 654.
4. Mone S.M., Sanders S.P., Colan S.D. Control Mechanisms for Physiological Hypertrophy of Pregnancy. Circulation. 1996; 94: 667-672.
5. Минкин Р.И. Состояние гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией и ее коррекция. Автореф. дис...к.м.н. Уфа, Башкирский мед. институт МЗ РФ. 1993: 24.
6. Spaanderman M.E.A., Meertens M., van Bussel M. et al. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. Am.J.Physiol.Heart Circ. Physiol. 2000; 167(5): 1585-1588.
7. Simmons L.A., Gillin A.G., Jeremy R.W. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. Am.J.Physiol.Heart Circ. Physiol. 2002; 283(4): 1627-1633.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J.Hypertension. 2003; 21(6): 1011-1053.
9. Poppas A., Shroff S.G., Korcarz C.E. et al. Serial Assessment of the Cardiovascular System in Normal Pregnancy. Role of Arterial Compliance and Pulsatile Arterial Load. Circulation. 1997; 95: 2407-2415.
10. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Автореф. дис. д.м.н. М., ММА им. И.М. Сеченова. 1997: 45.
11. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk by Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Summer J. Yaffe. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1858.
12. Opie L.H. Calcium antagonists and the acutely ischemic heart. Engl. art. 1983; Suppl C: 93-100.
13. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer I.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation. 1995; 92: 1326-1331.
14. Magee L.A., Schick B., Donnenfeld A.E. et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 174: 823-828.
15. Magee L.A., Koren G. The use of teratogen information services for research: assessment of reliability of data entry. Reprod. Toxicol.-1994; 8: 419-424.
16. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L., Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. BJOG. 2000; 107(6): 792-794.
17. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипин). РМЖ 2003; 4: 197-200.

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова  
Российский государственный медицинский Университет Росздрава, Москва

### Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда

Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова, Российский государственный медицинский Университет Росздрава, Москва

Сообщается, что внедрение в клиническую практику тромболитической (фибринолитической) терапии привело к снижению летальности больных в первый месяц после инфаркта миокарда с 17-18% до 5-8%. Рассматриваются различные аспекты этой терапии: сроки тромболитизиса от начала клинических проявлений инфаркта, альтернативные методы восстановления коронарного кровотока, показания и противопоказания, осложнения и побочные эффекты, способы оценки эффективности тромболитизиса. Дано представление о фибрин-селективных и фибрин-неселективных препаратах. Описаны различные фибринолитики: стрептокиназа, анistreплаза, альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза. Анализируются результаты крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных фибринолитической терапии инфаркта миокарда: GISSI, ISSIS, TIMI, GUSTO, INJECT, ASSENT. Обсуждаются возможности повышения эффективности и безопасности фибринолитиков путем их комбинации с ацетилсалициловой кислотой, ингибиторами IIb/IIIa рецепторов, гепаринами.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромболитизис, фибринолитики, стрептокиназа, анistreплаза, альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза.

**РФК 2006; 4: 58-62**

### Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction

E.V. Konstantinova, A.V. Magnitskiy, N.A. Schostak

Department of faculty therapy named after A. I. Nesterov, Russian state medical University of Roszdrav, Moscow

It is reported that the implementation in clinical practice thrombolytic (fibrinolytic) therapy resulted in mortality reduction during first month after myocardial infarction from 17-18% to 5-8%. Different details of this therapy are considered: terms of thrombolysis since the beginning of myocardial infarction, alternative methods of coronary blood flow recovery, indications and contraindications, complications and side effects, estimation of thrombolysis efficacy. Fibrin-selective and fibrin-non-selective drugs are presented. Different fibrinolytics are described: streptokinase, anistreplase, alteplase, reteplase, tenecteplase. The results of large randomized clinical trials devoted to fibrinolytic therapy of myocardial infarction are analyzed: GISSI, ISSIS, TIMI, GUSTO, INJECT, ASSENT. The possibility to increase in efficacy and safety of fibrinolytics by their combination with acetylsalicylic acid, IIb/IIIa receptor inhibitors and heparins are discussed.

**Key words:** myocardial infarction, thrombolysis, fibrinolytics, streptokinase, anistreplase, alteplase, reteplase, tenecteplase.

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 58-62**

Трансмуральный (Q-образующий) инфаркт миокарда в большинстве случаев развивается вследствие внутрикоронарного тромбоза, образующегося над поврежденной атеросклеротической бляшкой [1].

Тромболитические препараты начали применять у больных острым инфарктом миокарда более 50 лет назад [2,3]; за эти годы было показано, что экстренное восстановление коронарного кровотока приводит к уменьшению очага некроза, делает обратимым процесс его формирования, предотвращает ухудшение функции пораженного миокарда [4-6].

В целом внедрение в клиническую практику тромболитической терапии привело к снижению 30-дневной летальности больных инфарктом миокарда до 5-8% [7,8], тогда как в «дофибринолитическую эру» она достигала 17-18%.

Однако очевидно, что и сейчас инфаркт миокарда остается одним из самых прогностически грозных заболеваний, причем наибольшее число летальных исходов наблюдается в первые часы болезни [9,10]. Имеются данные, что 28% больных умирают в течение первого часа заболевания, 38% – в течение 4 ч и 46% – в первые 24 ч [11].

Поэтому одной из основных задач лечения больного инфарктом миокарда является как можно более раннее, полное и устойчивое восстановление коронарного кровотока.

### Сроки тромболитизиса

Тромболитическая терапия оказывает благоприятные эффекты на прогноз и качество жизни больных инфарктом миокарда при проведении ее в первые

12 ч от начала заболевания, а наилучшие результаты описаны при ее применении в первый-второй час от начала болевого приступа [12,13]. Общеизвестна необходимость проведения тромболитической терапии в первые 6 ч Q-образующего инфаркта миокарда, а во многих странах, в том числе в США, допускается увеличение срока его проведения до 12 ч. Основанием для таких рекомендаций являются результаты исследований GISSI-1 и LATE, в первом из которых было показано улучшение прогноза больных инфарктом миокарда, леченных стрептокиназой спустя 6-12 ч с момента начала заболевания [4], а во втором аналогичные результаты были получены при использовании альтеплазы [14].

### Альтернативные методы восстановления кровотока

Современной альтернативой фибринолитической терапии у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ являются экстренные инвазивные чрескожные вмешательства: коронароангиография с баллонной пластикой коронарных артерий и их стентированием. Отмечались преимущества экстренной пластики коронарных сосудов перед применением тромболитической терапии [15-17], хотя они могут нивелироваться прегоспитальными и внутригоспитальными задержками [15]. Кроме того, выполнение системного тромболитического лечения проще, дешевле и доступнее. Даже в США экстренная пластика коронарных сосудов в настоящее время возможна лишь в 25% специализированных стационаров [18]; применение же экстренных ангиопластических вмешательств в России еще более ограничено.

Тромболитическая терапия имеет и недостатки. После применения любого тромболитика у больного инфарктом миокарда восстановление коронарного кровотока в инфарктзависимой артерии происходит не моментально, а составляет в среднем 30-45 мин. При этом реканализация достигается не у всех больных, а при самых благоприятных обстоятельствах (ранние сроки тромболитического лечения, соблюдение режимов совместного назначения гепаринов) в 60-80% случаев, при этом у 5-15% из них в дальнейшем наблюдается реокклюзия [19].

### Показания и противопоказания

Вопрос о назначении тромболитических препаратов должен решаться в каждом случае, когда у больного имеется характерный стенокардитический длительный (более 30 мин) приступ боли в грудной клетке. При этом на ЭКГ должно быть одно из следующих изменений: устойчивый подъем сегмента ST на 1 мм и более как минимум в 2 однонаправленных отведениях ЭКГ или регистрация впервые возникшей

блокады левой ножки пучка Гиса [20].

У больных инфарктом миокарда без этих изменений на ЭКГ (другими словами при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST на ЭКГ) тромболитическая терапия не проводится. Хотя исследование TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) IIIa показало, что назначение альтеплазы у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ привело к снижению формирования внутрикoronарного тромбоза [21], обзор всех данных по тромболитическому лечению больных с депрессией сегмента ST на ЭКГ выявил увеличение летальных исходов заболевания [22].

Тромболитическая терапия не проводится при наличии абсолютных и относительных противопоказаний. Абсолютные противопоказания: геморрагический инсульт в анамнезе, ишемический инсульт в предшествующие 6 мес, хирургическое вмешательство или серьезная травма в предшествующие 3 нед, желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц, геморрагический диатез в анамнезе, расщепляющая аневризма аорты. Относительные противопоказания: преходящие нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес, прием антикоагулянтов, длительные реанимационные мероприятия, некорректируемая гипертония, тяжелые заболевания печени (декомпенсированный цирроз печени, острый гепатит, выраженная портальная гипертензия), обострение язвенной болезни [10,12,19]. Как видно из приведенных противопоказаний, тромболитическое лечение не проводят в тех случаях, когда имеется высокая вероятность геморрагических осложнений, среди которых самым грозным считается геморрагический инсульт. Показано, что наибольший риск развития геморрагического инсульта при проведении системного тромболитического лечения наблюдается в возрасте старше 75 лет, у женщин, лиц с дефицитом массы тела, высокими цифрами артериального давления, цереброваскулярной патологией в анамнезе, у представителей негроидной расы [23,24].

### Эффективность тромболитического лечения

Эффективность тромболитической терапии оценивают по клиническим данным, динамике изменений ЭКГ и ферментов крови, показателям ангиографии. Эффективный тромболитический эффект сопровождается купированием болевого синдрома, быстрой динамикой ЭКГ и кардиоспецифических ферментов, восстановлением просвета коронарной артерии по данным ангиографии. Однако даже при полном восстановлении коронарного кровотока ангиографически не всегда в зоне повреждения восстанавливается микроциркуляция [25]. Об уровне тканевой реперфузии точнее, чем данные коронароангиографии, свидетельствуют результаты контрастной эхокардио-

ографии, магнито-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а наиболее простым и доступным способом остается регистрация ЭКГ в 12 отведениях в динамике. По данным исследований ASSENT-2 и ASSENT Plus показатели ЭКГ в динамике точно коррелируют с показателями летальности у больных инфарктом миокарда после тромболитической терапии [26,27].

### Основные группы тромболитиков

Тромболитические (фибринолитические) препараты активизируют протеазу пламиногена, в результате чего он превращается в плазмин – главное звено системы фибринолиза. Плазмин обладает способностью разрушать фибрин, формирующий каркас тромба. Все фибринолитики можно разделить на 2 группы: фибринселективные (фибринспецифические) препараты и фибриннеселективные (фибриннеспецифические). Фибринселективные препараты в целом более эффективны, и при их назначении менее резко снижаются уровни пламиногена и фибриногена в крови, по сравнению с фибриннеселективными препаратами; к достоинствам фибринселективных тромболитиков относится также способность разрушать устойчивые к лизису тромбы. «Расплатой» за эти преимущества является большая частота реокклюзии при применении фибрин-селективных препаратов, что обуславливает необходимость сопутствующего назначения гепарина при их применении.

Среди фибринселективных тромболитиков наиболее часто применяются альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза, менее часто ланотеплаза, амедиплаза и др. К известным фибрин-неселективным препаратам относятся стрептокиназа, урокиназа, анистреплаза.

### Тромболитики с позиции доказательной медицины

Стрептокиназа относится к фибринолитикам первого поколения, которые не обладают селективностью к фибрину, связанному с пламиногеном тромба. При применении стрептокиназы не требуется сопутствующего назначения гепарина. Стрептокиназа – чужеродный для человека белок, и введение ее приводит к выработке стрептококковых антител, поэтому повторно стрептокиназу нельзя вводить в течение последующих 10 лет [28]. Эффективность и безопасность стрептокиназы изучалась неоднократно, в том числе в первом клиническом исследовании по оценке системной (внутривенной) фибринолитической терапии у больных острым инфарктом миокарда (GISSI) [4]. В нем приняли участие более 11 тыс больных, поступивших в клинику не позднее 12 ч после возникновения клинических проявлений ин-

фаркта миокарда. Больные были разделены по случайному принципу на группы, в первой из которых назначали стрептокиназу и стандартную терапию острого коронарного синдрома, а во второй проводили только стандартную терапию (контрольная группа). Внутригоспитальная летальность в контрольной группе составила 13,1%, а в группе леченных стрептокиназой – 10,7%. Такая тенденция сохранилась спустя год и спустя 10 лет наблюдения [29,30]. Результаты второго Интернационального исследования по изучению выживаемости больных инфарктом миокарда (ISIS-2) подтвердили данные GISSI-1, а также продемонстрировали необходимость включения ацетилсалициловой кислоты в комплексную терапию больных инфарктом миокарда [5]. Терапия стрептокиназой и ацетилсалициловой кислотой отдельно привела к снижению смертности соответственно на 24 и 23%, а их совместное применение уменьшило летальность на 43%.

Несмотря на наличие новых и теоретически эффективных препаратов, стрептокиназа остается одним из самых широко назначаемых тромболитиков в реальной клинической практике, что, в частности, обусловлено ее сравнительно невысокой стоимостью.

Новые фибринолитики создавались на основе уже имеющихся препаратов либо путем модификации молекулярной структуры фермента, либо при помощи нанесения препарата на полимерную матрицу. К таким препаратам относятся ацетилированные производные стрептокиназы и комплекса стрептокиназа-плазмин. Примером комплексного тромболитика может служить анистреплаза. Результаты третьего Интернационального исследования по изучению выживаемости больных инфарктом миокарда (ISIS-3) не выявили большей эффективности анистреплазы по сравнению со стрептокиназой, а по безопасности анистреплаза даже уступила стрептокиназе [31].

Альтеплаза-тканевой активатор пламиногена (ТАП) – была создана методом генной инженерии [32]. Данный препарат обладает коротким периодом полувыведения, что делает необходимым его продолжительное инфузионное введение. В отличие от стрептокиназы, альтеплаза не является чужеродным белком, ее можно применять повторно. Альтеплаза относится к фибринолитикам второго поколения. С 80-х годов прошлого столетия начали проводиться клинические исследования по изучению сравнительной эффективности и безопасности стрептокиназы и альтеплазы. Так, исследование TIMI показало, что улучшение кровотока в инфарктзависимой артерии отмечалось практически в 2 раза чаще при лечении тканевым активатором пламиногена, чем при лечении стрептокиназой [33,34]. Другое известное исследе-

дование – (GUSTO) продемонстрировало наибольшую эффективность альтеплазы в комбинации с гепарином внутривенно по сравнению со всеми другими вариантами тромболитического лечения [6]. Аналогичные данные были получены и в исследовании TIMI-4 [35], в котором альтеплазу сравнивали с антистрептоплазой. Альтеплаза принадлежит к числу часто назначаемых современных тромболитических препаратов, ее эффективность и безопасность изучали в ряде клинических исследований [36,37].

Создание ретеплазы – тромболитика второго поколения – было во многом обусловлено желанием получить препарат, обладающий достоинствами альтеплазы, но с более длительным периодом полувыведения [38]. Ретеплазу назначают путем двойного болюсного введения. Эффективность ретеплазы сравнивали со стрептокиназой в исследовании INJECT и с альтеплазой в исследовании GUSTO-III. В первое из них – (INJECT), было включено более 6 тыс больных острым инфарктом миокарда, у которых 35-дневная смертность составила 9% в группе больных, леченных ретеплазой, и 9,5% в группе стрептокиназы. Также сопоставимыми оказались эффективность и безопасность ретеплазы и альтеплазы [39]. В исследовании GUSTO-III (более 15 тыс больных) 30-дневная смертность составила 7,47% в группе ретеплазы и 7,24% в группе альтеплазы, при этом в конце года наблюдения этот показатель был также сопоставим (11,2 и 11,1% соответственно). Осложнения тромболитического лечения (геморрагический инсульт и др.) наблюдались с равной частотой в обеих группах [40].

Другим производным альтеплазы является тенектеплаза – препарат, обладающий высокой селективностью к фибрину и длительным периодом полувыведения [41]. Низкий клиренс из плазмы позволяет назначать тенектеплазу однократно болюсно, что является очевидным преимуществом препарата. В исследовании ASSENT-2 сравнивалась клиническая эффективность тенектеплазы и альтеплазы [42]. Результаты показали схожесть влияния обоих препаратов на 30-дневную летальность, однако в подгруппе больных, у которых тромболитическое лечение проводилось до 4 ч от начала заболевания, более эффективной оказалась тенектеплаза. Согласно данным F.J. Van de Werf и соавт. (2001), тенектеплаза оказалась также и безопаснее альтеплазы по риску развития нецеребральных кровотечений [24].

### Новые возможности применения тромболитических препаратов

Исследование GUSTO-V принципиально отличалось от всех указанных исследований тем, что в нем проводилась сравнительная оценка эффективности

тромболитика (ретеплазы) в стандартной дозе и комбинационной терапии ретеплазы и абциксимаба – антиагреганта из группы ингибиторов IIb/IIIa рецепторов [43]. Смертность за 30 дней наблюдения оказалась сопоставимой в обеих группах – 5,9 и 5,6% соответственно, однако риск геморрагических осложнений в группе комбинационной терапии оказался выше, особенно у пожилых пациентов.

В другом исследовании (более 6 тыс. больных острым инфарктом миокарда) изучали эффективность и безопасность новых режимов тромболитического лечения (ASSENT-3). Тенектеплазу назначали в сочетании с эноксипарином, гепарином и абциксимабом. Сочетание указанного тромболитика с эноксипарином и абциксимабом достоверно снижало развитие повторного инфаркта миокарда и ранней постинфарктной стенокардии. По совокупности всех показателей эффективности и безопасности наилучшей оказалась терапия тенектеплазой и низкомолекулярным гепарином. Как и в предыдущем исследовании (GUSTO-V), в подгруппе больных, где проводилась терапия вместе с абциксимабом, количество геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет оказалось выше.

### Заключение

Тромболитическая терапия должна быть проведена всем больным в первые часы развития острого инфаркта миокарда при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Альтернативой может служить экстренное чрескожное вмешательство: коронароангиография с баллонной пластикой коронарных артерий и их стентированием. Однако наилучшие результаты чрескожных вмешательств достигаются у больных, доставленных в стационар в первые 90 мин от начала болевого приступа, а также при наличии кардиогенного шока и противопоказаниях к фибринолитикам.

Улучшение эффективности фибринолитической терапии может быть достигнуто путем обучения пациентов с ишемической болезнью сердца распознаванию симптомов острого коронарного синдрома и своевременного обращения к врачу, уменьшением прегоспитальных и внутригоспитальных задержек, широким догоспитальным назначением тромболитических препаратов врачами бригад скорой медицинской помощи, использованием новых схем и режимов терапии и комбинаций с новыми лекарственными средствами.

## Литература

- Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 2000; 83: 361-6.
- Чазов Е.И., Андреев Г.В. Экспериментальное обоснование терапии лизирующими препаратами. В кн.: Совещание по применению антикоагулянтов. Л.; 1961.
- Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E. et al. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1958; 71: 287.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarcto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Ibid.* 1988; 2: 349-360.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med* 1993; 329: 673-682.
- Hasai B., Begar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 15 (1): 1190-2001.
- De Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M. et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; 18: 698-706.
- Tunstall-Pedoe H., et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation.* 1994; 90:583-612.
- The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17:43-63.
- Lowel H., Lewis M., Hormann A.. Prognostic significance of the prehospital phase in acute myocardial infarction. Results of the Augsburg Infarct Registry 1985-1988 (German). *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 729-733.
- Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
- Stern R, Arntz H.R. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med.* 1998; 5:471-479.
- Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993; 342: 759-66.
- Zijlstra F., Patel A., Jones M., et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002; 23: 550-7.
- Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA.* 1997; 278: 2093-2098.
- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1621-1628.
- American Hospital Association. The Annual Survey of Hospitals Database: Documentation for 2000 Data. Chicago, Ill: American Hospital Association; 2000.
- Topol E.J. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart* 2000, 83, 122-6.
- Van de Werf F.J., Ardissino D., Betriu A. et al. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 28-66.
- Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIa) Trial. *Circulation* 1993; 87: 38-52.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
- Carbonnier B., Pluta W., De Ferrari G. et al. Evaluation of two weight-adjusted single bolus doses of alteplase to patients with acute myocardial infarction: the 2k2 dose finding trial (ABSTRACT). *Circulation* 2001; 104: II-538.
- Van de Werf F.J., Barron H.V., Armsrong P.W., et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TENK-tPA and rt-PA. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2253-61.
- Ito H., Tomooka T., Sakai N., et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-705.
- Johanson P., Jernberg T., Gunnarsson G., et al. Prognostic value of ST-segment resolution-when and what to measure. *Eur Heart J.* 2003; 24: 337-45.
- French J.K., Andrews J., Manda S.O., et al. Early ST-segment recovery, infarct artery blood flow, and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002; 143: 265-71.
- Battershill P.E., Benfield P., Goa K.L. Streptokinase. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in acute myocardial infarction in older patients. *Drugs Aging.* 1994; 4: 63-86.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarcto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871-4.
- Frenzi M.G., Santoro E., De Vita C., et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarcto-1 study. *Circulation* 1998; 98: 2659-65.
- ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
- Verstraete M., Bernard R., Bory M. et al. Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator vs intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant tissue-type plasminogen activator. *Lancet* 1985; 13: 842-848.
- The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I Findings. *N. Eng. J. Med.* 1985; 312: 932-936.
- Chesebro J.H., Knatterud H., Roberts R. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-154.
- Cannon C.P., McCabe C.H., Diver D.J. et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *Ibid.* 1994; 24: 1602-1610.
- Шостак Н.А., Константинова Е.В. Применение альтеплазы у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в типичной клинической практике. *Кардиология.* 2005; 9: 26-28.
- Шульман В.А., Радионов В.В., Головенкин С.Е. с соавт. Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы в лечении больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2004; 5: 40-42.
- Hoffmeister H.M., Kastner C., Szabo S, et al. Fibrin specificity and procoagulant effect related to the kallikrein-contact phase system and to plasmin generation with double-bolus reteplase and front-loaded alteplase thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 263-8.
- Randomized, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995; 346: 329-36.
- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (Gusto III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1118-1123.
- Collen D., Stassen J.M., Yasuda T., et al. Comparative Thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Hemost* 1994, 72,98-104.
- Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic investigator. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
- Topol E.J. Gusto V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the Gusto V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.

# «ЦИТОКИНОВАЯ» МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ НОВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Ю.А.Васюк, О.П.Дударенко, Е.Н.Ющук, Е.Л.Школьник, М.К.Серова

Кафедра клинической функциональной диагностики,  
Московский государственный медико-стоматологический Университет

## **«Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных**

Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук, Е.Л. Школьник, М.К. Серова

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический Университет

Нейрогуморальная модель патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) позволила создать новые терапевтические подходы в лечении больных ХСН. Однако стало очевидно, что пути активации нейрогуморальных систем при ХСН значительно более сложны. Повышение локального синтеза гормонов приводит к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов, обладающих целым рядом негативных эффектов. Это позволило сформулировать иммуновоспалительную концепцию патогенеза ХСН, согласно которой увеличение концентрации интерлейкина-6 является маркером неблагоприятного прогноза при ХСН, а уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), прямо коррелирует с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона при декомпенсации. Рост ФНО- $\alpha$  при прогрессировании ХСН, а также снижение его концентрации при медикаментозном вмешательстве не исключает вероятность положительного эффекта терапии, направленной на снижение концентрации ФНО- $\alpha$ . Особенности патогенеза данного состояния, включающие цитокиновую агрессию, диктуют необходимость разработки новых подходов к его коррекции с применением модуляторов активности цитокиновой системы.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

**РФК 2006; 4: 63-70**

## **“Cytokine” model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients**

U.A. Vasuk, O.P. Dudarenko, E.N. Uschuk, E.L. Schkolnik, M.K. Serova

Department of clinical functional diagnostics, Moscow state medico-stomatological University

Neurohumoral model of pathogenesis of chronic heart failure (CHF) made it possible to develop new therapeutic approaches in patients with CHF. However, it became obvious that the ways of activation of neurohumoral systems in CHF are much more complicated. The increase in local synthesis of hormones causes the activation of inflammatory cytokines and protooncogenes, which have various negative effects. This allowed formulating immunoinflammatory conception of CHF pathogenesis, according to which the increase in interleukine-6 blood level is the marker of unfavorable prognosis for CHF, and the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) straightly correlates with severity of clinical condition and neurohumoral activity in CHF. The growth of TNF- $\alpha$  in CHF progressing as well as its reduction in successful treatment do not exclude the probability of positive effect of therapy, focused on the reduction of TNF- $\alpha$  concentration. The pathogenesis peculiarities of CHF including cytokine aggression demand the necessity of development of new therapy approaches with the use of cytokine system modulators.

**Key words:** chronic heart failure, proinflammatory cytokines, interleukine-1, interleukine-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 63-70**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой сложный клинический синдром с многокомпонентным патогенезом, формирующийся в результате повреждения миокарда различной этиологии в результате разнообразных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих, как правило, к прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ и дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогуморальных систем [3].

ХСН является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний как воспалительной, так и невоспалительной природы и в большинстве случаев приводит к стойкой инвалидизации больных, существенно ограничению их физической и социальной актив-

ности и уменьшению продолжительности жизни населения [2, 4, 26].

Заболеваемость ХСН в большинстве промышленно развитых стран мира, в том числе и в России, в последние годы неуклонно увеличивается [38]. Распространенность клинически выраженной ХСН в западно-европейской популяции составляет 2,0%, а в России – 5,6% по так называемым «мягким» (одышка, утомляемость, сердцебиение) и 2,3% по «жестким» критериям (те же, но в сочетании с отеками). А среди лиц старше 60 лет частота выявления ХСН возрастает, и декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации и смерти пожилых больных [6].

Этиология ХСН существенно изменилась за последние десятилетия. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой

причиной ХСН. По сводным данным многоцентровых рандомизированных исследований, ИБС является основной причиной ХСН у 68% больных [14].

Другими важными предвестниками ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) (частота развития в западно-европейской популяции ХСН 39% у мужчин и 59% у женщин) и сахарный диабет (особенно у женщин) [8]. В Российской Федерации анализ этиологических причин развития ХСН выявил отличительную особенность популяции – почти в 80% случаев развитию ХСН способствовала АГ, что превосходит встречаемость ИБС, являющейся главной причиной развития ХСН [1]. Немаловажной оказалась проблема злоупотребления алкоголем, что способствовало резкому увеличению распространенности ХСН в России, а также ожирение, более характерное для женщин [10].

Прогноз при ХСН остается крайне серьезным независимо от ее этиологии и функционального класса (ФК). Ежегодная смертность больных с I-II ФК по NYHA составляет 10%, а при III-IV ФК превышает 50% [7]. Средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается высокой и составляет 65% для мужчин и 47% для женщин [38]. Среди больных с тяжелым течением ХСН смертность еще выше и колеблется в пределах 35-50% в год [5].

### Нейрогуморальная и цитокиновая модель патогенеза ХСН

Нейрогуморальная модель патогенеза ХСН, получившая свое развитие в последние десятилетия, позволила создать новые терапевтические подходы в лечении больных ХСН. Они включают применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и  $\beta$ -блокаторов, которые при длительном приеме способствуют регрессу симптомов ХСН, уменьшению вероятности осложнений и увеличению продолжительности жизни [39].

Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатико-адреналовой системе (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и системе предсердного натрийуретического фактора (ПНФ). Последняя является основным фактором, противостоящим эффектам РААС, САС и вазопрессину [9]. Основную роль при этом играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов (ангиотензин II (АТ II), норадреналин, мозговой натрийуретический пептид и др.)

Несмотря на то, что концепция нейроэндокринной гиперактивации является ключевой в патогенезе ХСН, истинная диагностическая значимость определения компонентов нейроэндокринных систем в диагностике ХСН до сих пор не определена. В част-

ности, было показано, что циркуляторный уровень норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1 и адреномедулина достаточно тесно коррелирует как с тяжестью, так и с прогнозом при ХСН. Однако концентрация нейрогормонов часто оказывается непредсказуемой даже у пациентов сопоставимой тяжестью заболевания. Кроме того, содержание нейрогормонов существенным образом изменяется под действием диуретиков, вазодилаторов, иАПФ и  $\beta$ -блокаторов, что обуславливает трудности в интерпретации лабораторных данных и ограничивает их диагностическую ценность

В последние годы стало очевидно, что пути активации нейрогуморальных систем при ХСН значительно более сложны. В крови больных ХСН независимо от ее этиологии было обнаружено увеличенное количество провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор роста (ГМ КСФ), ядерный транскрипционный фактор  $\kappa$ B (ЯТФ $\kappa$ B) и многие другие.

Повышение локального синтеза гормонов приводит к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), которые стимулируют развитие гипертрофии кардиомиоцитов и поражение их мембран, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса программированной смерти (апоптоза) кардиомиоцитов и избыточного развития внеклеточного коллагенового матрикса миокарда [3, 33].

Иммунная защита организма "срабатывает" не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие (ишемию миокарда, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию и т.д.), то есть на те факторы, которые являются причиной развития в том числе и ХСН.

Существует несколько взаимосвязанных компонентов иммунной системы, которые могут быть задействованы в патогенезе ХСН, и главные из них – провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ- $\alpha$ ), молекулы адгезии, аутоантитела, оксид азота, эндотелины. В последнее время все большее внимание в иммунологических исследованиях при ХСН уделяется хемокинам (белкам, индуцирующим миграцию моноцитов в миокарде), а также иным молекулярным образованиям (неоптерин, шоковые белки, компоненты оксидативного стресса), роль которых в процессе формирования синдрома ХСН пока окончательно не определена.

### Провоспалительные цитокины

Провоспалительные цитокины являются важным и хорошо изученным классом биологически актив-

ных веществ, оказывающих иммунное и/или воспалительное действие и имеющих отношение к сердечной недостаточности. Описано около 300 молекул, которые классифицируются как цитокины [15]. Среди цитокинов выделяют следующие группы: интерлейкины (объединенное название лимфокинов и монокинов); фактор некроза опухоли; хемокины.

В настоящее время выделяют два основных класса провоспалительных цитокинов, принимающих участие в развитии сердечной недостаточности: вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1 и большой эндотелин) [51] и вазодепрессорные провоспалительные цитокины, к которым относятся ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [52].

Цитокины действуют главным образом в зоне их образования, в отличие от гормонов, которые транспортируются в любую точку организма. По своей активности цитокины превосходят такие биологически активные вещества, как гистамин, серотонин, гепарин, они не менее активны, чем гормоны, но воздействуют, как правило, на клетки, расположенные рядом (паракринный эффект), или непосредственно на клетку, в которой они образовались (аутокринный эффект). Лишь некоторые из них (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1) оказывают и общий, и отдаленный от места образования цитокина эффект [3].

Действуют цитокины на клетку через высокоспецифичные клеточные рецепторы. Результатом действия цитокина может быть активация или ингибирование одной или сразу нескольких функций клетки. Каждый цитокин обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам. Это свойство цитокинов обеспечивает оптимальное развитие иммунных реакций в рамках так называемой «цитокиновой сети». Последняя рассматривается как саморегулирующаяся система, в функционировании которой наряду с самими цитокинами принимают участие другие молекулы, в том числе антагонисты цитокиновых рецепторов, растворимые рецепторы цитокинов, антитела к цитокинам, ингибиторные белки и др. По функциональной активности цитокины можно условно подразделить на 5 основных групп: гемопоэтическую, иммуностимулирующую, провоспалительную, иммуносупрессивную и противовоспалительную группы [8, 15].

Определение самих цитокинов в кровяном русле нередко затруднено. Это связано с очень низкой их концентрацией в биологических жидкостях, высокой лабильностью, синтезом ингибиторов, антагонистов и растворимых форм цитокиновых рецепторов. Например, имеются данные о том, что истинную концентрацию ФНО- $\alpha$  очень трудно определить с помощью существующих тест-систем, если последний

находится в связи с ФНО-рецептором. Поэтому используется альтернативный подход, который связан с определением не самих цитокинов, а растворимых форм цитокиновых рецепторов [13].

Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов (КМЦ), т. е. ремоделированием сердца [23].

Хроническая гиперактивация тканевых нейромодуляторов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза КМЦ способствуют возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза этих больных.

### Причины и механизмы повышения уровня провоспалительных цитокинов при ХСН

Основная причина активации иммунитета у больных ХСН при отсутствии воспаления остается недостаточно ясной. Существует несколько гипотез, объясняющих причины и механизмы повышения уровня цитокинов при ХСН.

Причиной увеличения содержания провоспалительных цитокинов при ХСН S. Adamopoulos и соавт. связывают с неспецифической активацией макрофагов и моноцитов в плазме крови и межтканевой жидкости, происходящей при тяжелых расстройствах микроциркуляции, тканевой гипоксии и избытком свободных радикалов, возникающим вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса [16, 41]. Избыток провоспалительных цитокинов в свою очередь нарушает механизм эндотелийзависимой релаксации периферических сосудов [11] и в еще большей степени способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов.

Согласно другой точке зрения иммунная активация при тяжелой дисфункции ЛЖ может быть связана с продукцией эндотоксинов микроорганизмами в кишечнике и последующим их всасыванием. При повреждении миокарда и падении сердечного выброса происходит венозный застой в кишечнике, способствующий повышению проницаемости стенки для бактерий и их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с CD 14-рецептором иммунокомпетентных клеток, запускают синтез ФНО- $\alpha$  и других цитокинов [17, 53].

S.R. Karadia и соавт. выдвинули гипотезу миокардиальной продукции провоспалительных цитоки-

нов, поскольку КМЦ способны продуцировать ФНО- $\alpha$  при напряжении стенки миокарда (диастолическом стрессе), причем чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше количество производимого цитокина [40]. Эта закономерность касается и других биологически активных веществ.

Однако ни одна из гипотез полностью не отвечает на все вопросы, связанные с причиной и механизмом повышения уровня провоспалительных цитокинов при ХСН. Вероятно, повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей и неизбежным при этом застоем в кишечнике приводит к активации всех основных источников цитокинов – КМЦ, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Результатом этого являются критическое повышение уровня циркулирующих цитокинов, негативные сердечно-сосудистые эффекты, которые способствуют еще большему повреждению миокарда.

Кратковременная гиперпродукция провоспалительных цитокинов, являясь по своей сути адаптивной, оказывает позитивный эффект за счет увеличения экспрессии белков теплового шока, повышения регионарного миокардиального кровотока, повышения устойчивости к ишемическим аритмиям. Но в последующем их биологический эффект негативен и дезадаптивен: стимулируется развитие гипертрофии кардиомиоцитов и поражение их мембран, нарушается эндотелийзависимая дилатация артериол, усиливается процесс апоптоза кардиомиоцитов, избыточного развития внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, что проявляется ремоделированием миокарда, отеком легких, анорексией и кахексией [50].

Отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов может лежать в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям ХСН [11]. Утрата важного компенсаторного механизма, каким является эндотелийзависимая дилатация артериол [63] в периферической мускулатуре, может обуславливать появление таких клинических симптомов ХСН, как снижение толерантности к физической нагрузке и уменьшение силы и выносливости скелетной мускулатуры. Факт патогенетической взаимосвязи ХСН и повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений. Основная дискуссия ведется о причинно-следственном характере этой связи.

Усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда, свойственные ХСН, вполне могут стать первопричиной активации иммунной системы и приводить к росту ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов. Такая "последовательность" событий косвенно подтверждается прямопропорциональной зависимостью между уровнем ФНО- $\alpha$  и тяжестью ХСН: чем выше ФК ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов. И, наоборот, уменьшение степени гипоксии понижает активность иммунного ответа [34].

Однако большинство исследователей отводят экспрессию провоспалительных цитокинов не подчиненную роль, а ставят ее в ряд первопричин развития и прогрессирования ХСН. Косвенным подтверждением этой теории являются положительные результаты применения препаратов, способных снижать синтез провоспалительных цитокинов и улучшать при этом клиническое течение ХСН. Прямые же доказательства ведущей роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН получены в классической экспериментальной работе В. Vozkurt и соавт., в которой длительная инфузия ФНО- $\alpha$  приводит не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца крыс [23]. Причем существуют данные, что умеренная экспрессия ФНО- $\alpha$  в миокарде мышей и человека, сочетающаяся с классическими клиническими и морфологическими признаками дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сопровождается минимальными воспалительными изменениями сердечной мышцы. Последний факт подчеркивает независимую от воспаления роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН, но возникает вопрос об их источнике у больных с декомпенсацией сердечной деятельности.

### Роль фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в развитии ХСН

Наиболее "важный" для развития ХСН цитокин ФНО- $\alpha$  был открыт в сыворотке больных со злокачественными новообразованиями еще в 1975 г. как низкомолекулярное белковое вещество, обуславливающее распад опухоли [25]. ФНО- $\alpha$  в норме играет фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, но в некоторых случаях способен оказывать патологическое действие, принимая участие в развитии и прогрессировании воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения (кахексии) при различных заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы [66]. Десятилетием позже было доказано участие этого медиатора в

молекулярных механизмах развития кахексии, в том числе и при сердечных заболеваниях.

Однако прямая связь ФНО- $\alpha$  с синдромом сердечной недостаточности была установлена лишь в 1990 г., когда В. Levine и соавт. [46] впервые показали, что уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV ФК по NYHA) на порядок выше, чем у здоровых лиц ( $115 \pm 25$  U/ml против  $9 \pm 3$  U/ml соответственно), и высказали предположение об участии этого провоспалительного цитокина в развитии синдрома кардиальной кахексии. Причем повышение активности ФНО- $\alpha$  было более выраженным ( $>39$  U/ml) у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями декомпенсации, большей степенью кахексии (массой тела 82% от идеального) и повышенной активностью РААС. В последующих работах неоднократно подтверждалась тесная связь уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрорегуляторного фона больных ХСН [18, 48, 54, 66].

Доказанным считается факт, что ФНО- $\alpha$  индуцирует процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов при связывании с экспрессирующимися на поверхности клеток миокарда так называемыми рецепторами смерти и усиливает процессы оксидативного стресса в КМЦ [12].

Инициация клеточного апоптоза происходит путем передачи сигнала ФНО- $\alpha$ , посредством связывания с соответствующими рецепторами ФНО- $\alpha$  I и II типа (55 Kd и 75Kd), а на КМЦ обнаружена экспрессия рецепторов обоих типов [60].

Взаимодействие ФНО- $\alpha$  с рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (ЯТФкВ, AP-1), которые являются регуляторами генов широкого спектра медиаторов. К ним относятся провоспалительные медиаторы, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, простагландины, а также гормоны (адреналин, норадреналин).

Кардиодепрессивное действие, проявляющееся нарушением сократительной способности миокарда, продемонстрировано *in vivo* при введении ФНО- $\alpha$  лабораторным животным и *in vitro* на моделях изолированного сердца, папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов [23, 60]. ФНО- $\alpha$  обладает способностью индуцировать гипертрофию миокарда. У крыс, которым вводили в течение 2 недель дозы, сопоставимые с уровнем ФНО- $\alpha$  в сыворотках больных сердечной недостаточностью, развивалось прогрессирующее ослабление сократимости миокарда и ремоделирование сердечной мышцы, проявляющееся деградацией фибриллярного коллагена, гипертрофией КМЦ, дилатацией и уменьшением толщины ЛЖ [41]. Полагают, что действие ФНО- $\alpha$  на ремоделирование миокарда может быть связано с актива-

цией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса [17], и индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II типа I на сердечных фибробластах [53]. Доказательства важной роли ФНО- $\alpha$  в развитии ХСН получены при изучении трансгенных линий мышей с гиперэкспрессией ФНО- $\alpha$  в миокарде. По данным исследователей группы F. Feldman, выраженная гиперэкспрессия ФНО- $\alpha$  у трансгенных мышей приводит к летальному исходу в течение 11 дней, сопровождающемуся выраженной интерстициальной инфильтрацией и отеком миокарда. У другой линии трансгенных мышей умеренная гиперэкспрессия ФНО- $\alpha$  приводит к гипертрофии и дилатации желудочков, интерстициальной инфильтрации и фиброзу, апоптозу КМЦ, снижению фракции выброса (ФВ), уменьшению ответа на  $\beta_1$ -адренергические стимулы и уменьшению выживаемости, в связи с развитием сердечной недостаточности [24, 45].

По данным многих исследований, увеличение сывороточного уровня ФНО- $\alpha$ , наблюдаемое при ХСН, в большинстве случаев коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности. Снижение концентрации ФНО- $\alpha$  на фоне лечения прослеживается у больных с клиническим улучшением, а стойкое увеличение его уровня – с уменьшением продолжительности жизни пациентов [59].

У больных ХСН также отмечают изменения концентрации ИЛ-6. Интерлейкин-6 синтезируется многими клетками (макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты и др.), его продукция стимулируется ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . ИЛ-6 участвует в дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов в иммуноглобулинсекретирующие плазматические клетки и регуляции острофазового ответа [36]. Увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке выявлено при многих воспалительных заболеваниях и коррелирует с лабораторными маркерами активности воспаления (скорость оседания эритроцитов и особенно концентрацией с-реактивного белка). Гиперэкспрессия ИЛ-6 обнаруживается в кардиомиоцитах на фоне гипоксического стресса [65]. Кроме того, ИЛ-6 вызывает отрицательный инотропный эффект, а у мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 рецепторов развивается гипертрофия миокарда [37].

По данным G. Torre-Amione и соавт. [59], увеличение концентрации ФНО- $\alpha$ , но не ИЛ-6 коррелирует с уменьшением выживаемости больных ХСН. Однако увеличение концентрации ИЛ-6 являлось маркером неблагоприятного прогноза при ХСН.

Повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке больных, как и ФНО- $\alpha$ , коррелировало с функциональным классом ХСН. [62]. Было выявлено и увеличение уровня растворимых рецепторов к фактору не-

кроза опухоли 1 типа (sФНО-RI) в сыворотке больных ХСН [32]. Однако экспериментально было доказано, что рецепторы обоих типов (sФНО-RI и sФНО-RII) имеют одинаковое сродство с ФНО- $\alpha$  [19].

### Патогенетические изменения в системе оксида азота при ХСН

У больных ХСН выявлены изменения в системе эндогенного оксида азота (NO). Образование NO из L-аргинина в клетках катализируется тремя изоферментами NO-синтазы (NOS), которые экспрессируются либо генетически, либо конститутивно, либо после стимуляции цитокинами (тип II или iNOS (inducible)). Результаты нескольких исследований показали, что синергическая активность провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , интерфероны, стимулируют синтез NO в КМЦ и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда [20, 43, 55].

Цитокининдуцируемая форма NO оказывает прямое токсическое действие на миокард, активируя процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и также способствует геометрическому ремоделированию сердца. Оксид азота, индуцируемый цитокинами, также оказывает отрицательный хронотропный эффект на КМЦ, обусловленный, вероятно, опосредованной активацией растворимой гуанилатциклазы с последующей генерацией циклического гуанозинмонофосфата, который подавляет сократимость миокарда путем снижения концентрации  $Ca^{++}$  в цитоплазме [42].

### Новые подходы в лечении ХСН

Данные, касающиеся участия ФНО- $\alpha$  в развитии и прогрессировании ХСН, имеют важное практическое значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии и уточнения механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов. Рост ФНО- $\alpha$  при прогрессировании ХСН, а также снижение его концентрации при терапевтическом вмешательстве не исключает вероятность положительного эффекта терапии, направленной на снижение концентрации ФНО- $\alpha$ .

В настоящее время существует много лекарственных средств, обладающих способностью ингибировать синтез ФНО- $\alpha$  *in vitro* и *in vivo* [31, 35, 44, 47].

Благоприятное действие антицитокиновой терапии при различных воспалительных заболеваниях явилось предпосылкой к проведению подобных исследований при ХСН [22]. В настоящий момент в США лицензированы 2 агента, связывающие и нейтрализующие циркулирующий ФНО- $\alpha$ . Они успешно применяются при лечении ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника. Один из

них этанерсепт – белок, связывающий ФНО- $\alpha$  и представляющий собой внеклеточный домен человеческого рецептора Р-75 к ФНО- $\alpha$  [44].

Другая стратегия для ингибирования цитокинов включает использование нейтрализующих моноклональных антител. К препаратам данных групп относятся инфликсимаб, связывающийся как с растворимым, так и с трансмембранным ФНО- $\alpha$  с высокой аффинностью и специфичностью [44].

С ростом использования этанерсепта и инфликсимаба стали появляться сообщения о побочных эффектах. Наиболее серьезным, хотя и редким осложнением является иммуносупрессия, которая может ограничить их широкое применение в популяции больных ХСН.

Ранние работы по блокаде ФНО- $\alpha$  у пациентов с ХСН были весьма обнадеживающими. Так, в пилотном двойном слепом рандомизированном исследовании с этанерсептом, который назначался в виде однократной внутривенной инъекции, показано достоверное увеличение ФВ, улучшение результатов 6-минутного теста ходьбы и качества жизни у 18 пациентов с умеренно выраженной ХСН [27]. Однако в 2 более крупных исследованиях с этанерсептом (RECOVER и RENAISSANCE), включавших более 1500 пациентов с ХСН II-IV ФК, положительного результата достигнуто не было. Оба исследования были прекращены досрочно после промежуточного анализа ввиду отсутствия положительного эффекта на клинические симптомы, госпитализацию и смертность больных ХСН.

Исследование АТТАСН с инфликсимабом включало 150 больных с ХСН III-IV класса. Исследование было также прекращено досрочно вследствие роста частоты госпитализаций и смертности, особенно у пациентов, получавших высокие дозы инфликсимаба [28].

Имеются данные о том, что применение препаратов, обладающих ингибирующим влиянием на ФНО- $\alpha$  у больных ХСН, улучшает сократительную функцию ЛЖ и прогноз больных [21, 30]. Одним из них является пентоксифиллин, производное ксантина, который предотвращает транскрипцию ФНО- $\alpha$ , блокируя внутриклеточную аккумуляцию иРНК этого цитокина, увеличивая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата [61]. Этот препарат эффективно снижает продукцию ФНО- $\alpha$  как *in vitro*, так и *in vivo* [29]. Эффективность пентоксифиллина (1200 мг в сутки) была изучена в 6-месячном двойном слепом контролируемом исследовании у 28 больных с ДКМП и ХСН. В группе больных, получавших пентоксифиллин, отмечено достоверное увеличение ФВ (с 26,8 до 38,7%,  $p < 0,04$ ) и уменьшение клинических симптомов ХСН. Кроме того, в груп-

пе пентоксифиллина отмечено достоверное снижение плазменного уровня ФНО- $\alpha$ . Четыре летальных исхода отмечено только в группе пациентов, получавших плацебо [29, 64]. Положительное действие пентоксифиллина прослежено не только у больных с умеренной ХСН, но и у больных с тяжелой декомпенсацией, развившейся на фоне идиопатической дилатационной кардиомиопатии [56, 57].

Благоприятное влияние иммуномодулятора пентоксифиллина на прогноз и течение ХСН ишемического генеза доказано в исследованиях, проведенных K.Sliwa и соавт. Добавление пентоксифиллина к стандартной терапии привело к улучшению клинического состояния больных и увеличению ФВ ЛЖ, что сопровождалось уменьшением уровня маркеров воспаления (мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный белок, ФНО- $\alpha$ ) и апоптоза [58].

В настоящее время в Европе активно исследуется препарат талидомид, блокирующий транскрипцию ФНО- $\alpha$  сходным с пентоксифиллином образом. Предварительные результаты открытого исследования подтверждают увеличение ФВ и дистанции 6-минутного теста, а также улучшение качества жизни [49].

## Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; том 5, 3: 4-7.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и соавт. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал. 1999; 2: 51-56.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000:10 -16.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных с сердечной недостаточностью. М.: "Инсайт". 1997: 77.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Consilium medicum. 2002; том 4, 3:112.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. От имени рабочей группы ОССН. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; том 4, 3 (19): 116-120.
7. Болла С. Дж., Кемпбелла Р.В.Ф., Френсиса Г.С. Международное руководство по сердечной недостаточности. М.: Медиасфера. 1998: 96.
8. Демьянов А.В., Котов А.Д., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. 2003. том 2, 3: 20 - 35.
9. Кайтова З.Э., Русина В.А., Волос Н.А., Бородкин В.В. Состояние микроциркуляции у больных с ХСН и сравнительная оценка влияния ингибиторов АПФ и дигоксина. Российский кардиологический журнал. 1999: 101-113.
10. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (часть 1). Сердечная недостаточность. 2004. том 5, 3: 25-31.
11. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология. 1999; 3: 66-73.

## Заключение

«Цитокиновая» модель патогенеза ХСН не противоречит нейрогуморальной теории, а дополняет представления о механизмах развития сердечной недостаточности, открывая новые перспективы для повышения эффективности лечения декомпенсированных больных. Участие медиаторов воспаления в схеме заболевания расширяет "базу терапевтического вмешательства" и открывает новые перспективы для повышения эффективности лечения ХСН. Уже сейчас обсуждаются пути воздействия на цитокиновое звено сердечной недостаточности от стерилизации кишечника с помощью антибиотиков до блокады синтеза цитокинов или рецепторов к ФНО- $\alpha$ .

Дальнейшее изучение роли провоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний позволит окончательно расшифровать и детализировать механизмы их патогенеза, что в свою очередь позволит понять их комплексное воздействие на организм в целом и получить информацию для создания новых эффективных и безопасных специфических лекарственных средств.

12. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2002; том 3, 2(12): 88-31
13. Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов. Цитокины и воспаление. 2005. том 4, 1: 22-27.
14. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002; том 1, 1: 20-25.
15. Симбирцев С.В. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004. том 3, 2: 16-22.
16. Adams V., Jiang H., Yu J. et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. J Am Coll Cardiol. 1999; 33: 959-65.
17. Anker S.D., Egerer K., Vork H-D. et al. Elevated soluble CD 14 receptor and altered cytokines in chronic heart failure. Am J Cardiol. 1997; 79: 1426-30.
18. Ansari A. Syndrome of cardiac cachexia and the cachectic heart: current perspective. Progr. Cardiovasc. Dis. 1987; 30: 45-60.
19. Bachetti T., Comini L., Pasini E., Ferrari R. Anti-cytokine therapy in chronic heart failure: new approaches and unmet promises. European Heart Journal. 2004; 6: F16-22.
20. Balligand L., Ungureanu-Longrois D., Simmons W.W. et al. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes: characterization and regulation of iNOS expression and detection of iNOS activity in single cardiac myocytes in vitro. J Biol Chem. 1994; 269: 27580-8.
21. Bergman M.R., Holycross B.J. Pharmacological modulation of myocardial tumor necrosis factor  $\alpha$  production phosphodiesterase inhibitor. Pharmacol Exp Ther. 1996; 44: 247-54.
22. Blam M.E., Steil R.B., Lichtenstein G.R. Intergrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1977-97.
23. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation. 1998; 97: 1382-92.
24. Bryant D., Becker L., Richardson J., et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . Circulation. 1998; 97: 1375-1381.

25. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin- induced serum factor that causes necrosis of tumor. Proc Natl Acad Sci USA. 1975; 72: 3666-70.
26. Cobn J.N. The management of chronic heart failure. N Engl J Med. 1996; 335: 490-8.
27. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure. Eur. Heart. 1997; 18 (2): 208-225.
28. Deswal A., Bozkurt B., Seta Y., et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. Circulation. 1999; 99: 3224-6.
29. Feldman A., Young J., Bourge R. et al. Mechanism of increased mortality from vesmarinone in the severe heart failure. J Am Coll Cardiol. 1997; 29 (Suppl. A): 64A.
30. Feldman A.M., Brostow M.R., Parmley W.W. et al. Effects of vesmarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. New Engl J Med. 1993; 329: 149-55.
31. Feldman A.M., Kadokami T., Higuichi Y., Ramani R., McTiernan C.F. The Role of Anticytokine Therapy in Heart Failure: Recent Lessons from Preclinical and Clinical Trials. Med. Clin. N. Am. 2003; 87: 419-440.
32. Ferrari R., Bachetti T. Corfontini R., et al. Tumor necrosis factor- soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation. 1995; 92: 1479-1486.
33. Francis G.S. Pathophysiology of chronic heart failure. Am. J. Med. 2001; 375 - 465.
34. Hasper D., Hummel L., Kleber F.X. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. Eur Heart J. 1998; 19: 761-5.
35. Henriksen P.A., Newby D. E. Therapeutic Inhibition of Tumor Necrosis Factor Alpha in Patients with Heart Failure: Cooling and Inflamed Heart. Heart J. 2003; 89: 14-18.
36. Hirano T., Fbira S., Taga T., et al. Biological and clinical aspects of interleukin-6. Immunol. Today. 1990; 11: 443-449.
37. Hirota H., Yoshida K., Kishimoto T., Taga T. Continuous activation of gp 130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1995; 92: 4862-4866.
38. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study. J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 22: 6A - 13A.
39. Jessup M., Brozena S. Heart failure. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2007-2018.
40. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor -a gene and protein expression in adult feline myocardium. Circ Res. 1997; 81: 187-95.
41. Keith M., Geranmayegan A., Sole M. et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1352-6.
42. Kelly R.A., Balligand J-L., Smith T.W. Nitric oxide and cardiac function. Circ Res J. 1996; 79: 363-78.
43. Kelly R.A., Smith T.W. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences, and interactions. Am J Cardiol. 1996; 77: 2C-7C.
44. Krum H. Tumor Necrosis Factor Alpha Blockade as a Therapeutic Strategy in Heart Failure (RENEWAL and ATTACH): Unsuccessful To Be Specific. Journal of Cardiac Failure. 2002; 6: 8.
45. Kubota T., McTiernan C.F., Frye C.S., et al. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  causes lethal myocarditis in transgenic mice. J. Card. Failure. 1997; 3: 117-124.
46. Levin B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1990; 323: 236-41.
47. Lisman K.A., Stetson S.J, Koerner M.M., Farmer J.A, Torre-Amione G. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha Blockade in the Treatment of Congestive Heart failure. CHF. 2002; 8: 275-279.
48. MacGowan G., Mann D.L., Kormos R.L. et al. Circulating interleukin-6 in severe congestive heart failure. Am J Cardiol. 1997; 79: 1128-31.
49. Mann D.L. Inflammatory Mediators and the Failing Heart. Past, Present, and the Foreseeable Future. Circ. Res. 2002; 91: 988-998.
50. Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. Circ. Res. 2002; 91: 988-998.
51. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA et al. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischaemic and reperfused ischaemic hearts. Circulation. 1996; 93: 135-45.
52. McMurray J., Abdulian I., Dargie H.J., Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in 'cachectic' patients with severe chronic heart failure. Br Heart J. 1991; 66:
53. Neibauer J., Vork H-d., Kemp M. et al. Endotoxin and immune activation in heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999; 353: 1838-42.
54. Rauchhaus M., Koloczer V. et al. The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$  and natriuretic peptides in patients with heart failure. Eur J Heart Failure. 1999; 1: 203.
55. Schulz R., Panas D., Catena R. et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1b and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Br J Pharmacol. 1995; 114: 27-34.
56. Sliwa K., Skudicky D., Candy G., Wisenbaugh T., Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic cardiomyopathy. Lancet. 1998; 351(9109): 1091-3.
57. Sliwa K., Woodiwiss A., Candy G., Badenhorst D., Libhaber C., Norton G., Skudicky D., Sareli P. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Cardiol. 2002; 90(10): 1118-22.
58. Sliwa K., Woodiwiss A., Kone V.N., Candy G., Badenhorst D., Norton G., Zambakides C., Peters F, Essop R. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. Circulation. 2004; 109(6): 750-5.
59. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD. J Am Coll Cardiol. 1996; 27: 1201-6.
60. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Overexpression and functional significance of tumor necrosis factor receptor in human myocardium. Circulation. 1995; 92: 1487-1493.
61. Torre-Amione G., Stetson S.S., Farmer J.A. Clinical implications of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist in patients with congestive heart failure. Ann Rheum Dis. 1999; 58 (Suppl. 1): 1103-6.
62. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A., et al. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic heart failure. Circulation. 1994; 90 (Suppl. I): 381.
63. Vanderheyden M., Keresschot E., Paulus W. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilatation in the forearm. Eur Heart J. 1998; 19: 747-52.
64. Waag A., Sorensen M., Stordal B. Differential effect of pentoxifylline on tumor necrosis factor and interleukin-6 production. Lancet. 1990; 335: 543.
65. Yamauchi-Takahara K., Ihara Y., Ogata A., et al. Hypoxic stress induces cardiac myocyte- derived interleukin-6. Circulation. 1995; 91: 1520-1524.
66. Zhang M., Tracey K.L. Tumor necrosis factor. In: Tompson A.W., et. The cytokine handbook, 3rd ed. New York. Academic press. 1998: 515-48.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ



Рабочая группа по ведению больных стабильной стенокардией  
Европейского общества кардиологов

Члены рабочей группы: К. Fox (председатель), М. А. А. Garcia, D. Ardissimo, P. Buszman, P. G. Camici, F. Crea, C. Daly, G. de Backer, P. Hjelm Dahl, J. Lopez-Sendon, J. Marco, J. Morais, J. Pepper, U. Sechtem, M. Simoons, K. Thygesen

Контакты: Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK.

Оригинальный текст был подготовлен Рабочей группой Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией и его сокращенный вариант был опубликован в European Heart Journal 2006;27:1341-1381

© 2006 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Ниже приведены классы рекомендаций и уровни доказательств, на основании которых члены рабочей группы оценивали пользу и эффективность различных лечебных воздействий.

### Классы рекомендаций

Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

\*Применение класса III Европейским обществом кардиологов не рекомендуется.

### Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

### Введение

Стабильная стенокардия – это распространенная патология, которая может приводить к инвалидизации больных. Разработка новых методов диагностики и оценки прогноза в сочетании с изучением различных подходов к лечению данного заболевания требует пересмотра существующих рекомендаций [1]. В связи с этим члены рабочей группы на основании опроса многочисленных экспертов попытались разработать согласованные рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией с учетом не только эффективности и безопасности лечения, но и его стоимости и доступности. По мнению рабочей группы, эти рекомендации должны включать в себя сведения о патофизиологии и лечении стенокардии, связанной с ишемией миокарда на фоне коронарной болезни сердца, в том числе с поражением сосудов микроциркуляторного русла. В рекомендациях не обсуждаются вопросы первичной профилактики, которые уже рассматривались в других рекомендациях [2], но содержатся сведения о вторичной профилактике. Недавно опубликованные рекомендации и заключения, которые затрагивают сходные вопросы, перечислены в полной версии рекомендаций, имеющих on-line.

### Определение и патофизиология

Стабильная стенокардия – это синдром, характеризующийся дискомфортом в области грудной клетки, челюсти, плеча, спины или рук, который в типичном случае возникает при физической нагрузке или эмоциональном напряжении и проходит в покое

или после приема нитроглицерина. Реже неприятные ощущения локализуются в эпигастральной области. Термином стенокардия обозначают симптомы, связанные с ишемией миокарда, хотя похожие проявления могут быть следствием заболеваний пищевода, легких или грудной клетки. Основной причиной ишемии миокарда является атеросклероз коронарных артерий, реже – гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, аортальный стеноз и другие заболевания сердца, которые в данном документе не рассматриваются.

## Эпидемиология

Частота стенокардии резко увеличивается с возрастом – у женщин с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет и у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет. В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет 20 000 - 40 000 на 1 млн населения.

## Естественное течение и прогноз

Информация о прогнозе у больных стабильной стенокардией была получена в длительных проспективных популяционных исследованиях, клинических исследованиях антиангинальных средств и по данным регистров. При интерпретации и сравнении этих данных следует учитывать возможность наличия системной ошибки, связанной с отбором пациентов (selection bias). Результаты Фремингемского исследования [3,4] показали, что у больных стабильной стенокардией риск развития нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС в течение 2 лет составляет соответственно 14,3 и 5,5% у мужчин и 6,2 и 3,8% у женщин. По данным клинического изучения антиангинальных средств и/или результатов реваскуляризации, ежегодная смертность составляет 0,9-1,4% [5-9], а частота инфаркта миокарда – от 0,5% (INVEST) [8] до 2,6% (TIBET) [6] в год. Эти данные согласуются с результатами изучения регистров [10].

Однако индивидуальный прогноз у больных стенокардией может отличаться в значительных пределах (до 10 раз) в зависимости от клинических, функциональных и анатомических факторов, что подчеркивает важность тщательной оценки риска.

## Диагноз и обследование больных

Больным стенокардией необходимо проводить клиническое обследование, лабораторные тесты и специальные кардиологические исследования, как неинвазивные, так и инвазивные. Их используют для подтверждения наличия ишемии миокарда у больных с предполагаемой стенокардией, идентификации сопутствующих состояний или факторов риска и

оценки эффективности лечения. На практике диагностические и прогностические исследования проводят одновременно, а многие диагностические методы позволяют получить важную информацию о прогнозе. Ниже приводятся рекомендации по использованию различных диагностических методов. Специальные исследования, которые широко применяются для стратификации риска, рассматриваются отдельно. На схеме 1 изображен алгоритм обследования больных с клиническими проявлениями стенокардии.

## Симптомы

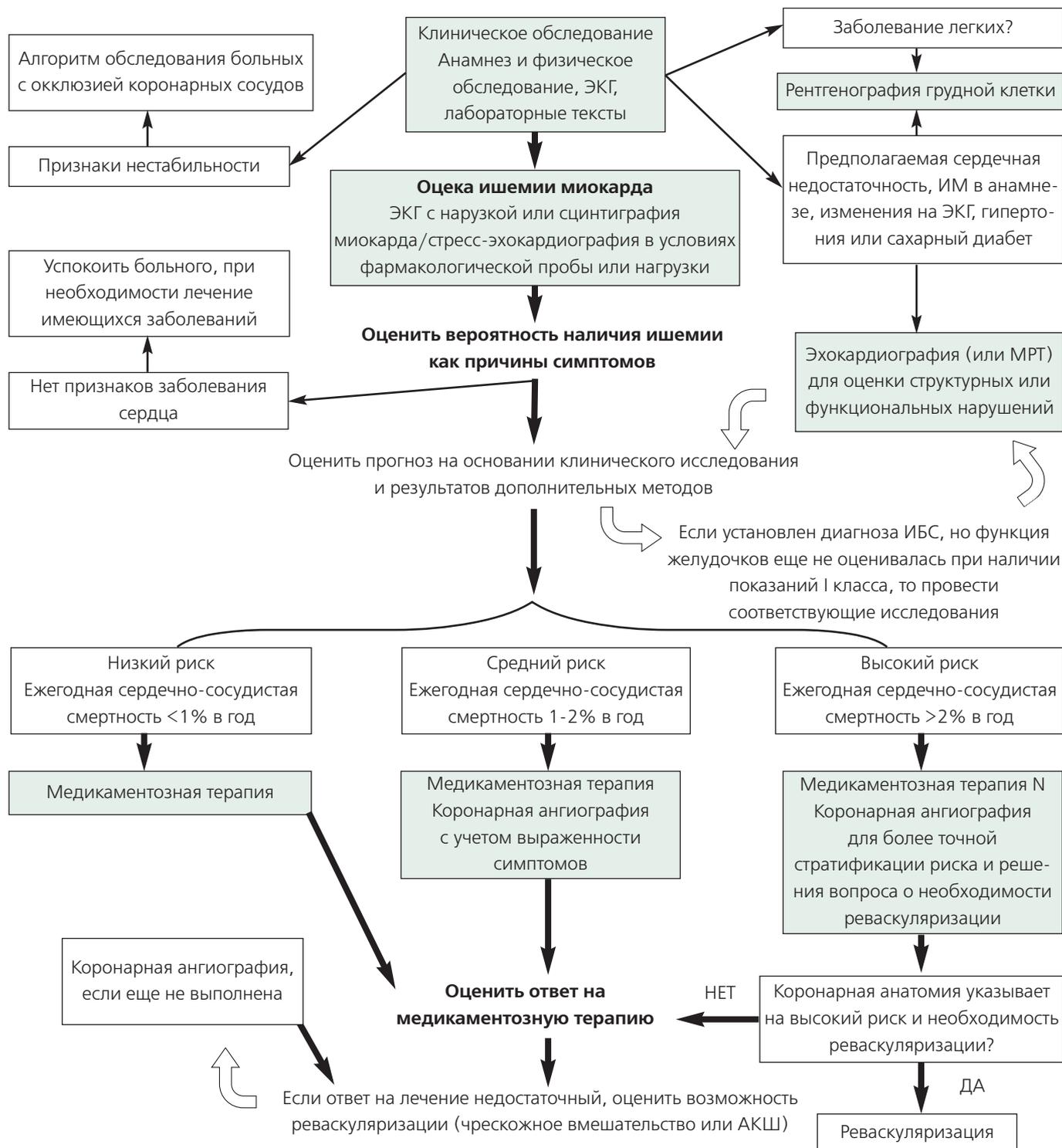
Основой диагностики стенокардии остается тщательное изучение анамнеза. У большинства больных диагноз может быть установлен на основании клинических проявлений, хотя для подтверждения его и оценки тяжести состояния необходимы физическое обследование и объективные тесты.

Характеристики дискомфорта, связанного с ишемией миокарда (стенокардии), подробно описаны и могут быть разделены на 4 категории: локализация, характер, длительность и связь с нагрузкой и другими факторами, которые вызывают появление или уменьшение симптомов. При ишемии миокарда дискомфорт обычно локализуется за грудиной, однако может возникать и в других областях – от эпигастрия до нижней челюсти или зубов, между лопатками или в руке, кисти и пальцах. Больные обычно описывают свои ощущения как давление, стеснение, тяжесть, иногда жжение. Выраженность дискомфорта варьируется в широких пределах и не зависит от тяжести стеноза коронарных артерий. Стенокардия может сопровождаться чувством нехватки воздуха, а также другими симптомами, такими как утомление, тошнота, беспокойство или чувство надвигающейся смерти.

В большинстве случаев дискомфорт сохраняется не более 10 мин или чаще даже меньше. Важной характеристикой стенокардии является ее связь с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением. Симптомы обычно нарастают при увеличении нагрузки, например, при ходьбе в гору или против ветра, и исчезают в течение нескольких минут после устранения причины приступа. Классической особенностью является возникновение стенокардии после переедания или рано утром. Прием нитратов под язык быстро купирует стенокардию. Сходного эффекта можно добиться при разжевывании капсул нифедипина.

Боли, не связанные с ишемией миокарда (кардиалгии), не имеют типичных характеристик, описанных выше. Они локализуются в левой половине грудной клетки, более ограниченные и сохраняются в течение нескольких часов или даже дней. Кардиалгии

Схема 1. Алгоритм обследования больных стенокардией



не снимаются нитроглицерином (хотя он может оказаться эффективным в случае спазма пищевода) и могут возникнуть при пальпации. В таких случаях следует исключать заболевания других органов.

Предложенные ранее определения типичной и атипичной стенокардии [11] приведены в табл. 1. При сборе анамнеза важно выделить больных нестабильной стенокардией, которая может быть след-

ствием разрыва атеросклеротической бляшки. У таких больных имеется высокий риск развития острого коронарного синдрома. Выделяют 3 варианта нестабильной стенокардии: (1) стенокардия покоя, т.е. типичная по описанию и локализации боль, которая возникает в покое и сохраняется более длительно – до 20 мин; (2) быстро прогрессирующая стенокардия – нарастание тяжести, интенсивности стенокар-

Таблица 1. Клиническая классификация болей в груди

Типичная стенокардия (определенная)	Наличие 3 критериев: типичный дискомфорт за грудиной (по описанию и длительности); связь дискомфорта с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением; проходит в покое и/или после приема нитроглицерина.
Атипичная стенокардия (вероятная)	Наличие 2 из перечисленных выше критериев: боль, не связанная с ишемией миокарда; наличие не более одного из перечисленных критериев или их отсутствие.

дии и снижение пороговой физической нагрузки в течение 4 нед или менее; (3) вновь возникшая стенокардия, сопровождающаяся значительным ограничением обычной физической активности в течение 2 мес. Подходы к обследованию и лечению больных нестабильной стенокардией рассматриваются в рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом.

Тяжесть стенокардии оценивают на основании выраженности симптомов, например, по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (табл. 2) [12]. Для определения степени функциональных нарушений и ответа на лечение используют и другие классификации, такие как индекс активности Дьюка [13] и сиэттлский вопросник [14], которые

Таблица 2. Классификация стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества

Класс	Выраженность симптомов
I	Обычная активность не вызывает стенокардию. Боли возникают только при значительной или длительной нагрузке
II	Небольшое ограничение обычной активности. Стенокардия появляется при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, после еды, в холодную погоду, при эмоциональном напряжении или в первые несколько часов после пробуждения.
III	Значительное ограничение обычной физической активности. Стенокардия возникает при спокойной ходьбе по ровному месту или подъеме по лестнице на один пролет.
IV	Невозможность выполнения какой-либо физической нагрузки, или стенокардия покоя.

могут быть более информативными с точки зрения оценки прогноза [15].

При обследовании больного с подозрением на стенокардию необходимо исключить наличие артериальной гипертонии, порока сердца и гипертрофической кардиомиопатии обструктивного типа. Следует рассчитать индекс массы тела (ИМТ) и измерить окружность талии, чтобы исключить метаболический синдром [16,17]. При обследовании целесообразно обращать внимание на проявления некоронарных сосудистых заболеваний, которые могут протекать бессимптомно, и других сопутствующих заболеваний. Непосредственно во время приступа ишемии миокарда или сразу после него может выслушиваться III или IV тон. Во время ишемии может развиваться митральная недостаточность. Однако подобные симптомы неспецифичны.

### Лабораторные тесты

Лабораторные исследования помогают установить возможные причины ишемии миокарда, выявить сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие состояния, а также определить прогноз.

Развитию ишемии миокарда могут способствовать снижение уровня гемоглобина или заболевания щитовидной железы. Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением уровня гемоглобина позволяет получить прогностическую информацию [18]. У всех больных стенокардией рекомендуется определять сывороточный уровень креатинина для оценки функции почек. При наличии признаков нестабильности целесообразно определить маркеры повреждения миокарда, такие как тропонин или МВ-фракция креатинкиназы. Их повышение указывает на наличие острого коронарного синдрома. Повторение указанных исследований обычно не требуется.

У всех больных с предполагаемой ИБС, в том числе стенокардией напряжения, необходимо исследовать липидный профиль, включая общий холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) и уровень триглицеридов, чтобы оценить сердечно-сосудистый риск и необходимость лечения. Исследование липидного профиля и уровня глюкозы следует периодически повторять, чтобы определить эффективность лечения, а также выявить вновь развившийся сахарный диабет (если он ранее отсутствовал). В настоящее время нет данных, которые позволили бы дать рекомендации по поводу того, как часто следует повторять анализы крови. По мнению экспертов, это следует делать ежегодно. Больным с очень высокими уровнями липидов или глюкозы показаны более частые анализы для оценки результатов лечения.

Гликемия натощак и после нагрузки глюкозой и повышение уровня HbA1c являются независимыми факторами риска. Ожирение и особенно метаболический синдром позволяют предсказать развитие нежелательных исходов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у пациентов без каких-либо признаков заболевания сердца. Диагноз метаболического синдрома устанавливают на основании измерения окружности талии (или ИМТ), артериального давления (АД), уровня ЛПВП, триглицеридов и гликемии натощак. Его наличие имеет прогностическое значение и дополняет стандартные сердечно-сосудистые факторы риска [19].

В последние годы большой интерес вызвало изучение дополнительных лабораторных показателей, таких как субфракции холестерина (АпоА и АпоВ), гомоцистеин, липопротеин (а), параметры гемостаза [20], а также маркеры воспаления, в частности С-реактивный белок [21,22]. Однако уровни маркеров воспаления изменчивы и могут оказаться ненадежными предикторами неблагоприятных исходов в отдаленные сроки [23]. Недавно было показано, что важным предиктором смертности является уровень NT-BNP (мозговой натрийуретический пептид), прогностическое значение которого не зависит от возраста, фракции выброса и стандартных факторов риска [24]. В настоящее время нет данных о том, что модификация указанных параметров способна улучшить результаты современных стратегий лечения, особенно с учетом стоимости и доступности указанных методов. Тем не менее, они могут оказаться полезными в определенных случаях, например, измерение параметров гемостаза при отсутствии других факторов риска у больного с перенесенным инфарктом миокарда [25] или отягощенным анамнезом по ИБС. Необходимо дальнейшее изучение перечисленных факторов риска.

### Рекомендации по лабораторному обследованию больных стенокардией

#### Класс I (все больные)

- (1) Уровни липидов натощак, включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и триглицериды (В)\*
- (2) Гликемия натощак (В)
- (3) Общий анализ крови, включая определение гемоглобина и лейкоцитарной формулы (В)
- (4) Уровень креатинина (С)

#### Класс I (при наличии клинических показаний)

- (1) Маркеры повреждения миокарда с признаками нестабильности или острого коронарного синдрома (А)
- (2) Показатели функции щитовидной железы (С)

#### Класс IIa

- (1) Пероральная проба с нагрузкой глюкозой (В)

#### Класс IIb

- (1) Высокочувствительный С-реактивный белок (В)
- (2) Липопротеин (а), АпоА и АпоВ (В)
- (3) Гомоцистеин (В)
- (4) HbA1c (В)
- (5) NT-BNP

### Рекомендации по лабораторному обследованию в динамике

#### Класс IIa

- (1) Липидный профиль и гликемия натощак ежегодно (С)

\* Здесь и далее: А, В, С – уровни доказательств (см. стр. 71)

### Рентгенография грудной клетки

Рентгенографию часто проводят больным с предполагаемым заболеванием сердца. Однако у больных стабильной стенокардией этот метод не имеет диагностического значения и не позволяет стратифицировать риск. Рентгенография грудной клетки показана только при наличии признаков сердечной недостаточности, порока сердца или заболевания легких. Наличие кардиомегалии, застоя крови в легких, увеличения предсердий и кальциноза сердца имеет прогностическое значение.

### Рекомендации по рентгенографии грудной клетки у больных стенокардией

#### Класс I

- (1) Рентгенография грудной клетки показана при наличии симптомов сердечной недостаточности (С)
- (2) Рентгенография грудной клетки обоснована при наличии признаков поражения легких (В)

### Неинвазивные исследования

В данном разделе обсуждаются неинвазивные методы, которые используют с диагностической целью и для оценки эффективности лечения, в то время как методы стратификации риска рассматриваются в следующем разделе. Диагностические методы редко изучаются в рандомизированных исследованиях, поэтому использованы результаты нерандомизированных исследований и их мета-анализов.

### ЭКГ в покое

Всем больным стенокардией необходимо зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Следует подчеркнуть, что даже у больных тяжелой стенокардией изменения на ЭКГ в покое часто отсутствуют, что не исключает диагноз ишемии миокарда. Однако на ЭКГ могут быть выявлены признаки коронарной болезни сердца, например, перенесенный инфаркт миокарда

или нарушения реполяризации. ЭКГ может оказаться более информативной, если ее регистрируют во время приступа боли. В этом случае можно выявить смещение сегмента ST при ишемии миокарда или признаки поражения перикарда. Регистрация ЭКГ во время приступа боли особенно показана, если предполагается наличие вазоспазма. На ЭКГ можно обнаружить и другие изменения, такие как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), блокада ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения желудочков, аритмии или нарушения проводимости. Их наличие помогает установить возможную причину боли, определить план дальнейшего обследования и лечения. ЭКГ в покое имеет важное значение для стратификации риска (см. ниже). Польза регулярной регистрации ЭКГ в динамике убедительно не доказана. Она может быть обоснована, если врач пытается снять ЭКГ во время приступа боли, или при изменении функционального класса больного.

### Рекомендации по регистрации ЭКГ в покое у больных стенокардией

#### Класс I (все больные)

- (1) ЭКГ в покое при отсутствии приступа стенокардии (С)
- (2) ЭКГ во время приступа боли (если возможно) (В)

### Рекомендации по повторной регистрации ЭКГ в динамике

#### Класс IIb

- (1) Повторная регистрация ЭКГ в динамике при отсутствии изменений состояния больного (С)

### ЭКГ с нагрузкой

Проба с нагрузкой является более чувствительным и специфичным методом диагностики ишемии миокарда, чем ЭКГ в покое. Учитывая доступность и невысокую стоимость, пробу с нагрузкой считают методом выбора при обследовании больных с подозрением на стабильную стенокардию. Диагностическое значение пробы изучалось в многочисленных исследованиях и мета-анализах [26-29]. Если использовать депрессию сегмента ST в качестве критерия положительной пробы, то ее чувствительность и специфичность в диагностике коронарной болезни сердца составляют 23-100% (в среднем 68%) и 17-100% (в среднем 77%) соответственно. В большинстве исследований пробу проводили больным, у которых отсутствовали существенные изменения на ЭКГ в покое и не проводилась антиангинальная терапия (или она была прекращена перед пробой). ЭКГ с нагрузкой не информативна при блокаде левой ножки пучка Гиса, электрокардиостимулятора и синдроме Вольфа-Пар-

кинсона-Уайта. Результаты пробы чаще оказываются ложноположительными у больных с ГЛЖ, нарушениями электролитного состава, нарушениями внутрижелудочковой проводимости и при лечении сердечными гликозидами. Кроме того, проба с нагрузкой менее чувствительна и специфична у женщин [30].

Результаты пробы следует интерпретировать с учетом вероятности наличия коронарной болезни сердца, которую оценивают на основании клинических данных, а также распространенности заболевания в исследуемой выборке [31]. Вероятность наличия ИБС зависит от возраста и пола, а также характера имеющихся симптомов.

Результаты пробы с нагрузкой оценивают на основании не только изменений ЭКГ, но и уровня переносимой физической нагрузки, степени увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД, скорости восстановления ЧСС после прекращения нагрузки и клинических проявлений [32]. Высказывалось предположение, что изучение связи между изменениями сегмента ST и ЧСС позволяет повысить диагностическую надежность теста [33], хотя это может оказаться не так при наличии симптомов [34].

Пробу с нагрузкой можно проводить только после тщательного анализа симптомов и физического обследования, а также регистрации ЭКГ в покое. ЭКГ с нагрузкой не следует проводить больным тяжелым аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией, хотя с осторожностью она может быть выполнена и у части таких пациентов.

Необходимо фиксировать причины прекращения пробы и симптомы, которые в этот момент определялись (включая их тяжесть), а также измерять время до появления изменений на ЭКГ и/или симптомов, общую продолжительность нагрузки, изменения АД и ЧСС, распространенность и выраженность изменений на ЭКГ, их динамику после прекращения нагрузки, восстановление ЧСС после нагрузки. При проведении пробы в динамике для количественного анализа симптомов можно использовать шкалу Борга, что облегчает сравнение полученных результатов [35].

### Причины прекращения пробы с нагрузкой

1. Появление симптомов, например, боли, усталости, одышки или перемежающейся хромоты.
2. Сочетание симптомов (например, боли) с выраженными изменениями сегмента ST.
3. Безопасность больного
  - а) выраженная депрессия сегмента ST (>2 мм; если депрессия сегмента ST составляет 4 мм или более, то это является абсолютным показанием к прекращению пробы);
  - б) подъем сегмента ST  $\geq 2$  мм;
  - в) выраженная аритмия;

- г) стойкое снижение систолического АД более чем на 10 мм рт. ст.;
  - д) высокая артериальная гипертония (систолическое АД более 250 мм рт. ст. или диастолическое АД более 115 мм рт. ст.).
4. Достижение максимальной частоты сердечных сокращений также может служить основанием для прекращения пробы у больных с прекрасной переносимостью нагрузки, у которых отсутствуют признаки усталости (решение принимает врач по своему усмотрению).

В некоторых случаях результаты пробы с нагрузкой оказываются неубедительными, например, если у больного не достигнуто по крайней мере 85% от максимальной частоты сердечных сокращений при отсутствии симптомов ишемии, если он не может выполнить адекватную нагрузку из-за ортопедических проблем или заболеваний других органов, а также при наличии неспецифических изменений на ЭКГ. За исключением тех случаев, когда вероятность коронарной болезни сердца очень низкая (менее 10%), таким больным следует провести альтернативное неинвазивное исследование. «Нормальные» результаты пробы у больных, получающих антиангинальные средства, не исключают наличие выраженного стеноза коронарных артерий [36]. С диагностической целью исследование целесообразно проводить у пациентов, не принимающих противоишемические препараты, хотя это может оказаться невозможным или небезопасным.

Пробу с нагрузкой используют также для оценки эффективности антиангинальной терапии или реваскуляризации и определения переносимой физической нагрузки, однако целесообразность ее регулярного выполнения в динамике специально не изучалась.

### Рекомендации по проведению пробы с физической нагрузкой у больных стенокардией

#### Класс I

- (1) Пробу следует проводить при наличии симптомов стенокардии и средней/высокой вероятности коронарной болезни сердца (с учетом возраста, пола и клинических проявлений) за исключением тех случаев, когда проба не может быть выполнена из-за непереносимости нагрузки или наличия изменений на ЭКГ в покое (B)

#### Класс IIb

- (1) Наличие депрессии сегмента ST в покое  $\geq 1$  мм или лечение дигоксином (B)
- (2) Низкая вероятность наличия коронарной болезни сердца (менее 10%) с учетом возраста, пола и характера клинических проявлений (B)

### Рекомендации по проведению пробы с физической нагрузкой в динамике у больных стабильной стенокардией

#### Класс IIb

- (1) Проба с нагрузкой в динамике при отсутствии изменений состояния больного (C).

### Стресс-эхокардиография и сцинтиграфия миокарда

Хорошо изученными методами диагностики коронарной болезни сердца являются эхокардиография и сцинтиграфия миокарда, которые могут проводиться в условиях физической нагрузки или фармакологических проб. Их прогностическое и диагностическое значение изучалось в многочисленных исследованиях. Новые методы, такие как магнитно-резонансная томография, чаще всего используют с применением фармакологических проб, а не физической нагрузки.

Стресс-тесты имеют преимущества перед стандартной ЭКГ с нагрузкой по информативности в диагностике коронарной болезни сердца (табл. 3), в том числе у больных с изменениями на ЭКГ в покое и у пациентов, не способных выполнить нагрузку. Кроме того, они позволяют точнее определить распространенность и локализацию ишемии миокарда. Их чаще применяют у больных, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях или аортокоронарное шунтирование, учитывая более высокую надежность в определении локализации ишемии миокарда. У больных с ангиографически подтвержденным умеренным стенозом коронарных артерий наличие признаков ишемии миокарда позволяет предсказать риск неблагоприятных исходов, в то время как отрицательные результаты стресс-теста указывают на низкую вероятность их развития.

**Стресс-эхокардиография.** Стресс-эхокардиография является альтернативой «классической» пробе с

Таблица 3. Методы диагностики стабильной стенокардии

Исследование	Диагноз коронарной болезни сердца	
	чувствительность, %	специфичность, %
ЭКГ с нагрузкой	68	77
Эхокардиография с нагрузкой	80-85	84-86
Сцинтиграфия миокарда с нагрузкой	85-90	70-75
Эхокардиография с добутамином	40-100	62-100
Эхокардиография с вазодилататорами	56-92	87-100
Сцинтиграфия миокарда с вазодилататорами	83-94	64-90

нагрузкой и используется для оценки наличия, локализации и распространенности ишемии миокарда. Перед пробой с физической нагрузкой, которую обычно проводят на велоэргометре, целесообразно провести эхокардиографию в покое. Во время пробы изображения регистрируют на каждой ступени и пике нагрузки, что может быть технически сложным [37]. Чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии в диагностике коронарной болезни сердца составляют 53-90 и 70-100% соответственно. По данным мета-анализов, в целом чувствительность и специфичность этого метода равны 80-85% и 84-86% соответственно [38-41]. Для улучшения визуализации региональных нарушений сократимости миокарда в последние годы используют контрастные агенты [42]. Еще более перспективным методом исследования является тканевая доплер-эхокардиография.

Последний метод позволяет количественно оценить региональную скорость сокращения миокарда. Использование его дало возможность значительно улучшить информативность стресс-эхокардиографии [43], в том числе на более ранних этапах развития коронарной болезни сердца. Количественный характер метода снижает вариабельность результатов и степень субъективности их интерпретации. Тканевый доплеровский метод дополнит современные ультразвуковые методы диагностики ишемии миокарда и будет способствовать повышению точности и воспроизводимости исследования. Имеются также данные о том, что тканевая доплер-эхокардиография может повысить прогностическое значение стресс-теста [44].

**Перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой.** Для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) с нагрузкой на велоэргометре или тредмиле чаще всего используют таллий-201 и технеций-99m. SPECT в настоящее время практически заменила стандартную перфузионную сцинтиграфию миокарда, так как первый метод позволяет лучше оценить локализацию и распространенность ишемии и получить более качественное изображение. Накопление радиоактивного фармпрепарата отражает состояние кровоснабжения миокарда. Гиперперфузия характеризуется уменьшением накопления радиоактивной метки при стрессовой пробе по сравнению с состоянием покоя. Повышенное ее накопление в области легочных полей свидетельствует о наличии тяжелой и распространенной коронарной болезни сердца. SPECT является более чувствительным и специфичным методом диагностики, чем ЭКГ с нагрузкой. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с нагрузкой составляют 70-98% и 40-90% соответственно (в среднем 85-90 и 70-75%) [40,41, 45,46].

**Фармакологические пробы.** Проба с физической нагрузкой (если возможна) является более физиологичным и предпочтительным методом воспроизведения ишемии миокарда, однако могут быть использованы и фармакологические пробы. Перфузионная сцинтиграфия миокарда или эхокардиография в условиях фармакологической пробы показаны больным, которые не могут выполнить адекватную нагрузку. Выделяют 2 варианта пробы: (1) инфузия коротко действующего симпатомиметика, такого как добутамин в возрастающей дозе, который вызывает увеличение потребности миокарда в кислороде и имитирует эффект физической нагрузки; (2) инфузия коронарных вазодилаторов (например, аденозина или дипиридамола), которые вызывают феномен обкрадывания (увеличение перфузии миокарда в участках, кровоснабжаемых неизменными артериями, и отсутствие сходных изменений или даже уменьшение перфузии при наличии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий).

В целом фармакологические пробы безопасны и хорошо переносятся. Перед назначением вазодилаторов (аденозина или дипиридамола) необходимо убедиться в том, что больной не принимает дипиридабол в качестве антиагреганта или с другими целями. В течение 12-24 ч перед пробой не следует принимать кофеин, так как он нарушает метаболизм указанных препаратов. Аденозин может вызвать бронхоспазм у больных астмой, поэтому в таких случаях следует применять добутамин. Диагностическая информативность сцинтиграфии миокарда и эхокардиографии в условиях фармакологической пробы или пробы с физической нагрузкой является сопоставимой. Чувствительность и специфичность эхокардиографии с добутамином составляет 40-100 и 62-100% соответственно, сцинтиграфии миокарда с вазодилатором – 56-92 и 87-100% [39,40]. Чувствительность и специфичность SPECT с аденозином при диагностике коронарной болезни сердца составляет 83-94% и 64-90% соответственно [40].

В целом показания к стресс-эхокардиографии и стресс-сцинтиграфии (с нагрузкой или в условиях фармакологической пробы) являются очень похожими. Выбор метода зависит от его доступности и опыта исследователей. Преимуществом стресс-эхокардиографии перед перфузионной сцинтиграфией миокарда является более высокая специфичность, возможность более тщательного изучения анатомии и функции сердца, более высокая доступность и меньшая стоимость, а также отсутствие облучения. Однако по крайней мере у 5-10% больных не удается получить адекватное изображение. Разработка методов количественного анализа эхокардиографических изображений, таких как тканевая доплер-эхо-

кардиография, будет способствовать повышению надежности результатов исследования.

Хотя стресс-эхокардиография и сцинтиграфия миокарда по информативности имеют преимущества перед ЭКГ с нагрузкой, тем не менее они ассоциируются со значительными затратами. Эти методы имеют важное значение при обследовании больных с низкой вероятностью наличия коронарной болезни сердца, прежде всего женщин [47,48], при неубедительных результатах ЭКГ с нагрузкой, при выборе места для реваскуляризации миокарда и оценки ишемии после реваскуляризации [49,50].

Описание методов выявления жизнеспособного миокарда выходит за рамки настоящих рекомендаций, однако недавно рабочая группа Европейского общества кардиологов опубликовала рекомендации по диагностике гибернирующего миокарда [51]. Хотя стресс-эхокардиография и сцинтиграфия миокарда позволяют оценить изменения локализации и распространенности ишемии миокарда на фоне лечения, тем не менее повторное их выполнение при отсутствии динамики клинических проявлений не рекомендуется.

### Рекомендации по проведению стресс-эхокардиографии и сцинтиграфии миокарда у больных стабильной стенокардией

#### Класс I

- (1) Наличие изменений на ЭКГ в покое, блокады левой ножки пучка Гиса, депрессии сегмента ST более 1 мм, электрокардиостимулятора или синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, которые не позволяют интерпретировать результаты ЭКГ с нагрузкой (B)
- (2) Неоднозначные результаты ЭКГ с нагрузкой при приемлемой ее переносимости у больного с невысокой вероятностью коронарной болезни сердца, если диагноз вызывает сомнение (B)

#### Класс IIa

- (1) Определение локализации ишемии миокарда перед реваскуляризацией миокарда (чрескожным вмешательством на коронарных артериях или аортокоронарным шунтированием) (B).
- (2) Альтернатива ЭКГ с нагрузкой при соответствующего оборудования, персонала и средств (B).
- (3) Альтернатива ЭКГ с нагрузкой при низкой вероятности наличия коронарной болезни сердца, например, у женщин с атипичной болью в груди (B).
- (4) Оценка функционального значения умеренного стеноза коронарных артерий, выявленного при ангиографии (C).

- (5) Определение локализации ишемии миокарда при выборе метода реваскуляризации у больных, которым проведена ангиография (B).

### Рекомендации по применению эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда с фармакологической пробой у больных стабильной стенокардией

#### Класс I, IIa и IIb

Перечисленные выше показания, если больной не может выполнить адекватную нагрузку.

**Магнитно-резонансная томография.** Магнитно-резонансная томография (МРТ) в сочетании с инфузией добутамина может быть использована для выявления нарушений сократимости стенки левого желудочка, вызванных ишемией. По сравнению со стресс-эхокардиографией метод позволяет получить более качественные изображения [52]. Хотя перфузионная МРТ находится пока на стадии изучения, продемонстрированы ее преимущества перед рентгеновской коронарной ангиографией, позитронной эмиссионной томографией и SPECT.

Недавно применение МРТ для изучения региональной сократимости стенки левого желудочка и перфузии миокарда было отнесено к рекомендациям II класса (это означает, что метод позволяет получить важную информацию и часто информативен) [53].

#### Эхокардиография в покое

Двухмерная и доплеровская эхокардиография в покое позволяет исключить другие заболевания сердца, например, пороки клапанов [54] или гипертрофическую кардиомиопатию [55], и исследовать функцию желудочков [38]. Только с диагностическими целями эхокардиографию проводят у больных с шумами в сердце, клиническими или электрокардиографическими ЭКГ-проявлениями гипертрофической кардиомиопатии или перенесенного инфаркта миокарда и признаками сердечной недостаточности. МРТ также может быть использована для выявления структурных изменений сердца и изучения его функции, однако этот метод менее доступен.

Разработка тканевой доплер-эхокардиографии расширила возможности изучения диастолической функции [56,57], однако прогностическое значение изолированной диастолической дисфункции недостаточно изучено, а целесообразность ее лечения не доказана. Оценка функции левого желудочка имеет очень важное значение для стратификации риска. В этом случае эхокардиография (или альтернативные методы) имеет значительно более широкий спектр показаний.

## Рекомендации по проведению эхокардиографии у больных стенокардией

### Класс I

- (1) Аускультативные изменения, указывающие на наличие порока клапанов сердца или гипертрофическую кардиомиопатию (B)
- (2) Признаки сердечной недостаточности (B)
- (3) Перенесенный инфаркт миокарда (B)
- (4) Блокада левой ножки пучка Гиса, зубцы Q или другие значимые патологические изменения на ЭКГ (C)

**Амбулаторное мониторирование ЭКГ.** Холтеровское мониторирование ЭКГ позволяет выявить признаки ишемии миокарда при повседневной активности [58], однако этот метод обычно не позволяет получить важную дополнительную диагностическую и прогностическую информацию по сравнению с пробой с нагрузкой [59,60]. Амбулаторное мониторирование ЭКГ может оказаться более информативным при подозрении на вазоспастическую стенокардию. И, наконец, этот метод позволяет выявить серьезные нарушения ритма сердца. Амбулаторное мониторирование ЭКГ в динамике больным стабильной стенокардией не рекомендуется.

## Рекомендации по проведению амбулаторного мониторирования ЭКГ у больных стенокардией

### Класс I

- (1) Стенокардия, сопровождающаяся нарушениями ритма (B)

### Класс IIa

- (1) Подозрение на вазоспастическую стенокардию (C)

## Неинвазивные методы изучения кальциноза и анатомии коронарных артерий

**Компьютерная томография.** Электронно-лучевая и мультиспиральная компьютерная томография (МКТ) являются информативными методами выявления и оценки распространенности кальциноза коронарных артерий. Площадь и плотность кальцифицированных бляшек чаще всего определяют с помощью индекса Agatston [61], который вычисляют с использованием специального программного обеспечения. В популяционных исследованиях наличие кальция в коронарных артериях позволяло идентифицировать пациентов, у которых выше риск коронарной болезни сердца, однако широкое применение МКТ для оценки кальциноза коронарных артерий у больных стабильной стенокардией не рекомендуется [62,63].

Сокращение времени регистрации изображений и увеличение разрешающей способности электронно-лучевой и мультиспиральной МКТ позволили

проводить коронарную ангиографию после внутривенного введения контрастных средств [64]. С точки зрения неинвазивного изучения коронарных артерий более перспективной является мультиспиральная МКТ. Предварительные исследования продемонстрировали высокую разрешающую способность метода и возможность определения состояния стенки артерий и атеросклеротических бляшек. Чувствительность и специфичность КТ ангиографии в диагностике коронарной болезни сердца составили 95 и 98% соответственно (16 срезов) [65]. При увеличении числа срезов до 64 чувствительность и специфичность составили 90-94 и 95-97% соответственно, а отрицательное предсказательное значение метода – 93-99% [66,67]. МКТ может найти применение у больных с низкой вероятностью коронарной болезни сердца (менее 10%) при неоднозначных результатах функциональных проб (ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда).

## Рекомендации по применению МКТ ангиографии у больных стабильной стенокардией

### Класс IIb

- (1) Низкая вероятность наличия коронарной болезни сердца в сочетании с неоднозначными результатами ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда (C)

**Магнитно-резонансная ангиография (МРТ).** Как и в случае МКТ, усовершенствование МРТ делает ее неинвазивной альтернативой коронарной ангиографии [53]. Однако в настоящее время ее используют только с исследовательскими целями, в то время как широкое диагностическое применение МРТ у больных стабильной стенокардией не рекомендуется.

## Инвазивные методы изучения анатомии коронарных артерий Коронарная ангиография

Коронарную ангиографию обычно проводят для установления диагноза и выбора метода лечения. Неинвазивное обследование позволяет с достаточной определенностью оценить вероятность наличия стеноза коронарных артерий и решить вопрос о целесообразности проведения коронарной ангиографии с целью дальнейшей стратификации риска. Однако ангиография может быть противопоказана из-за серьезных сопутствующих заболеваний, а результаты ее иногда являются неоднозначными. После перенесенной остановки сердца и угрожающей жизни аритмии важное значение для выбора тактики ведения больного имеет определенная информация о наличии или отсутствии коронарной болезни сердца [68,69]. Кроме того, неинвазивные методы не позволяют определить возможность реваскуляризации

миокарда, целями которой могут быть уменьшение симптомов, а также улучшение прогноза. Коронарная ангиография играет фундаментальную роль в обследовании больных стабильной стенокардией. С помощью этого метода можно получить надежную информацию об анатомическом состоянии коронарных артерий, выбрать метод лечения (медикаментозная терапия или реваскуляризация миокарда) и определить прогноз. Частота серьезных осложнений при диагностической катетеризации составляет 1-2%, а суммарная частота смерти, инфаркта миокарда или инсульта – около 0,1-0,2% [70].

Обычная коронарная ангиография позволяет оценить степень стеноза просвета коронарной артерии, однако другие инвазивные методы, такие как внутрисосудистая эхография, дают возможность более полной оценки поражения коронарных сосудов. Внутрисосудистая эхография, измерение скорости коронарного кровотока или внутрикоронарного давления могут быть особенно полезными у больных с умеренно выраженными изменениями. Кроме того, они облегчают выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях, однако не являются обязательными методами для больных стабильной стенокардией (см. полный текст документа на [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

### Рекомендации по проведению коронарной ангиографии с целью установления диагноза у больных стабильной стенокардией

#### Класс I

- (1) Тяжелая стабильная стенокардия (III-IV функционального класса по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества) и высокая вероятность наличия коронарной болезни сердца, особенно при отсутствии адекватного ответа на медикаментозную терапию (B)
- (2) Остановка сердца в анамнезе (B)
- (3) Серьезные желудочковые аритмии (C)
- (4) Раннее развитие среднетяжелой или тяжелой стенокардии после реваскуляризации миокарда (чрескожного вмешательства на коронарных артериях или аортокоронарного шунтирования)

#### Класс IIa

- (1) Неоднозначные или противоречивые результаты неинвазивных тестов при наличии среднего или высокого риска коронарной болезни сердца (C)
- (2) Высокий риск рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных артериях (в прогностически важной области) (C)

### Стратификация риска

Отдаленный прогноз у больных стабильной стенокардией вариабельный, а подходы к лечению значительно расширились – от симптоматической терапии

до мощных и дорогостоящих методов, способных улучшить прогноз. При обсуждении вопросов стратификации риска у больных стабильной стенокардией под «риском» обычно понимают сердечно-сосудистую смерть, однако нередко в это понятие включают сердечно-сосудистую смерть и инфаркт миокарда, а в некоторых случаях и другие сердечно-сосудистые исходы. Процесс стратификации риска преследует 2 цели – (1) ответить на вопросы по поводу прогноза, которые возникают у самих больных, работодателей, страховых компаний, врачей других специальностей, занимающихся лечением сопутствующих заболеваний, и (2) выбрать адекватное лечение.

При использовании некоторых методов лечения, особенно реваскуляризации и/или интенсифицированной фармакотерапии, улучшение прогноза достигается только в определенных группах больных высокого риска, в то время как у пациентов с благоприятным прогнозом польза подобных вмешательств менее очевидна или отсутствует. В связи с этим необходимо выделять пациентов, относящихся к группе самого высокого риска, у которых наиболее вероятно польза более агрессивного лечения уже на раннем этапе обследования.

В рекомендациях по первичной профилактике критерием высокого риска является сердечно-сосудистая смертность в течение 10 лет более 5% (более 0,5% в год) [71]. Однако четкого ответа на вопрос о том, что считать высоким и низким риском у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нет [72,73]. Дополнительные проблемы создают трудности сравнения различных систем оценки риска в разных популяциях, определения точности индивидуальных предикторов риска и объединения различных факторов риска, которые часто изучаются по отдельности, в единую систему. С учетом постоянно изменяющихся представлений о высоком и низком риске за последние 4-5 десятилетий (когда были установлены многие факторы риска) очевидно, что преодолеть существующие проблемы не так легко.

Однако пока не разработана практическая модель оценки риска, включающая в себя все возможные аспекты стратификации риска, может быть использован альтернативный прагматичный подход, основанный на результатах клинических исследований. При интерпретации и обобщении данных необходимо учитывать возможность системных ошибок, но они все же позволяют дать оценку абсолютному риску, который может быть достигнут на фоне современной терапии даже у больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это, в свою очередь, дает возможность выделить критерии высокого, среднего и низкого риска и определить пороговые значе-

ния, необходимые для решения вопроса об инвазивных исследованиях и интенсифицированной фармакотерапии.

Частота сердечно-сосудистой смерти в исследовании PEACE [74] составила <1% в год, в то время как в выборках высокого риска, например, у больных сахарным диабетом в исследовании MICRO-HOPE [75] или в исследовании IONA [76], ежегодная сердечно-сосудистая смертность превышала 2%. В настоящих рекомендациях критерием высокого риска считается сердечно-сосудистая смертность >2% в год, среднего риска – 1-2% в год и низкого риска - <1% в год.

Ключевыми элементами стратификации риска являются клиническое обследование, результаты пробы с физической нагрузкой, функция левого желудочка и распространенность коронарного атеросклероза. Стратификация риска обычно имеет «форму» пирамиды. Всем больным необходимо проводить клиническое обследование, большинству – неинвазивные исследования с целью выявления ишемии и оценки функции левого желудочка и, наконец, отдельным пациентам – коронарную ангиографию.

### Стратификация риска на основании клинических данных

История болезни и результаты физического обследования позволяют получить очень важную прогностическую информацию. На этом этапе для стратификации риска могут быть использованы ЭКГ и лабораторные тесты, перечисленные выше. Установлено, что сахарный диабет, артериальная гипертония, метаболический синдром, курение и гиперхолестеринемия (нелеченная или сохраняющаяся несмотря на лечение) позволяют предсказать развитие неблагоприятных исходов у больных стабильной стенокардией и другими проявлениями коронарной болезни сердца. Неблагоприятное прогностическое значение имеют возраст, а также перенесенный инфаркт миокарда [77,78], симптомы сердечной недостаточности [77-79], характер течения стенокардии (впервые возникшая или прогрессирующая) и ее тяжесть, особенно при отсутствии ответа на лечение [80-82].

Типичная стенокардия является значимым прогностическим фактором у больных, которым проводится коронарная ангиография, хотя связь типичной стенокардии и прогноза опосредуется ее связью с распространенностью коронарного атеросклероза. Однако особенности приступов, их частота и наличие электрокардиографических изменений в покое считают независимыми предикторами смерти и инфаркта миокарда. На основании этих показателей можно рассчитать простой индекс, который позволяет предсказать неблагоприятные исходы, особенно в течение ближайшего года [80].

**Индекс** = течение стенокардии x (1 + частота) + изменения ST/T  
 Стабильная = 0 (до 5) (6 баллов)  
 Прогрессирующая = 1  
 Ночная = 2  
 Нестабильная = 3

Физическое обследование также помогает в оценке риска. Наличие поражения периферических сосудов (нижних конечностей или сонных артерий) указывает на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной стенокардией. Неблагоприятными прогностическими факторами являются также симптомы сердечной недостаточности, отражающей функцию левого желудочка.

У больных стабильной стенокардией, у которых определяются изменения на ЭКГ в покое (признаки перенесенного инфаркта миокарда, блокада левой ножки пучка Гиса, ГЛЖ, атриовентрикулярная блокада II-III степени или фибрилляция предсердий), риск сердечно-сосудистых осложнений выше, чем у пациентов с нормальной ЭКГ. Нельзя исключить, что во всей популяции больных стабильной стенокардией сердечно-сосудистый риск ниже, чем во многих клинических исследованиях у больных, которым проводили ангиографию.

### Рекомендации по стратификацию риска у больных стабильной стенокардией на основании результатов клинического обследования, включая ЭКГ и лабораторные методы

#### Класс I

- (1) Подробный анамнез и физическое обследование, включая измерение ИМТ и/или окружности талии у всех больных; полное описание симптомов, количественная оценка функциональных нарушений, медицинский анамнез и профиль сердечно-сосудистых факторов риска (B)
- (2) ЭКГ в покое у всех больных (B)

### Стратификация риска с помощью стресс-тестов

Стресс-тесты могут выполняться в условиях физической нагрузки или фармакологических проб. Прогностическое значение подобных проб определяется возможностью не только выявления ишемии миокарда как таковой, но и оценки порога ее развития, распространенности и тяжести имеющихся изменений (эхокардиография и сцинтиграфия) и переносимости физической нагрузки. Стресс-тесты сами по себе недостаточны для оценки риска развития неблагоприятных исходов. Стратификация риска на основании нагрузочных проб должна быть частью клинического обследования. Результаты стресс-тестов не следует использовать изолированно от клинических данных. Таким образом, нагрузочные пробы позволяют получить дополнительную информацию о сер-

дечно-сосудистом риске, имеющемся у больного.

При наличии проявлений коронарной болезни сердца необходимо провести нагрузочные пробы для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений за исключением тех случаев, когда имеется неотложная необходимость в катетеризации сердца. Однако стресс-тесты не изучались в рандомизированных исследованиях. Выбор метода исследования основывается на результатах ЭКГ в покое, способности больного выполнить физическую нагрузку, доступности тех или иных методов.

**ЭКГ с нагрузкой.** ЭКГ с нагрузкой хорошо изучена и является важным инструментом стратификации риска у больных коронарной болезнью сердца. Прогностическими факторами являются переносимость физической нагрузки и клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда, возникающие при физическом напряжении. Максимальная нагрузка – это важный прогностический маркер, который лишь частично зависит от степени дисфункции желудочков в покое и при нагрузке [29,83]. Однако на нее оказывают влияние также возраст, общее физическое состояние, сопутствующие заболевания и психологическое состояние. Переносимость нагрузки оценивают на основании максимальной ее длительности, максимального уровня MET, максимальной нагрузки в ваттах, максимальной ЧСС и двойного произведения (произведения частоты сердечных сокращений и давления). У больных коронарной болезнью сердца и нормальной или незначительно сниженной функцией левого желудочка 5-летняя выживаемость выше при более высокой переносимости физической нагрузки [29,77,84-86].

В нескольких исследованиях предпринимались попытки разработки прогностического индекса, который рассчитывают на основании различных показателей переносимости физической нагрузки. Клиническое значение стресс-тестов значительно увеличивается при многофакторном анализе ряда показателей у конкретного больного, таких как ЧСС на пике нагрузки, депрессия сегмента ST, наличие стенокардии во время пробы, максимальная нагрузка и наклон сегмента ST [84,87-89].

**Индекс Дьюка** (Duke treadmill score – DTS) – это валидированный индекс, который рассчитывают на основании времени нагрузки, отклонения сегмента ST и возникновении стенокардии при нагрузке [84,88]. У 2/3 больных с предполагаемым диагнозом коронарной болезни сердца и значениями индекса Дьюка, указывавшими на низкий риск, 4-летняя выживаемость составила 99% (ежегодная смертность в среднем 0,25%), в то время как у 4% больных со значениями индекса, свидетельствовавшими о высоком риске, 4-летняя выживаемость равнялась

79% (ежегодная летальность 5%). Сочетанное использование результатов нагрузочных проб и клинических параметров, а также расчет прогностических индексов, таких как индекс Дьюка, оказалось эффективным подходом к стратификации больных коронарной болезнью сердца на группы высокого и низкого риска

**Индекс Дьюка [88]**

Время нагрузки в минутах	n
Депрессия ST в мм x 5	- n
Стенокардия, не ограничивающая пробу x 4	- n
Стенокардия, ограничивающая пробу x 8	- n

Риск	смертность в течение 1 года	
Низкий	≥5	0,25%
Средний	от 4 до -10	1,25%
Высокий	≤-11	5,25%

**Стресс-эхокардиография.** Стресс-эхокардиографию также можно с успехом использовать для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [41,90]. Она характеризуется очень высоким отрицательным предсказательным значением [91,92]. При отрицательном результате пробы вероятность неблагоприятных исходов (смерти или инфаркта миокарда) составляет <0,5% в год. Фактором риска является число региональных нарушений сократимости в покое и при нагрузке. Чем их больше, тем выше риск [38]. Выделение пациентов высокого риска позволяет решить вопрос о дальнейшем обследовании и/или лечении.

**Перфузионная сцинтиграфия миокарда.** Нормальные результаты исследования с высокой вероятностью свидетельствуют о благоприятном прогнозе. В нескольких исследованиях на тысячах больных было показано, что при нормальной перфузии миокарда риск смерти или инфаркта миокарда составляет менее 1% в год, что практически соответствует уровню в общей популяции. Единственным исключением являются больные, у которых имеются высокий индекс Дьюка или выраженная дисфункция левого желудочка в покое [93].

Напротив, нарушения перфузии ассоциируются с тяжелой коронарной болезнью сердца и высоким сердечно-сосудистым риском. Большие и распространенные дефекты перфузии, возникающие при стрессовых пробах, преходящая ишемическая дилатация левого желудочка после пробы и повышенное накопление таллия-201 в легких после нагрузки или фармакологической пробы имеют неблагоприятное прогностическое значение [46,94].

Сцинтиграфия с физической нагрузкой с прогностической точки зрения более информативна, чем фармакологические пробы, учитывая возможность

получения дополнительных сведений о симптомах, переносимости нагрузки и гемодинамическом ответе на нагрузку.

### Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании ЭКГ с нагрузкой (у пациентов, способных выполнить ее)

#### Класс I

- (1) Все больные, у которых отсутствуют изменения на ЭКГ в покое (B)
- (2) Больные стабильной коронарной болезнью сердца при значительном ухудшении симптомов (C)

#### Класс IIa

- (1) Значительное ухудшение симптомов после реваскуляризации миокарда (B)

### Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании сцинтиграфии миокарда и эхокардиографии (у пациентов, способных выполнить нагрузку)

#### Класс I

- (1) Изменения на ЭКГ в покое, блокада левой ножки пучка Гиса, депрессия сегмента ST более 1 мм, электрокардиостимулятор или синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, которые не позволяют интерпретировать динамику ЭКГ при нагрузке (C)
- (2) Неоднозначные результаты ЭКГ с нагрузкой в сочетании со средней или высокой вероятностью коронарной болезни сердца (B)

#### Класс IIa

- (1) Ухудшение симптомов после реваскуляризации (B)
- (2) Альтернатива ЭКГ с нагрузкой при наличии соответствующих ресурсов и средств (B)

### Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании сцинтиграфии миокарда или эхокардиографии с фармакологическими пробами

#### Класс I

- (1) Больные, не способные выполнить нагрузку

Другие показания I и II класса к стресс-тестам (сцинтиграфии миокарда и эхокардиографии) у больных, способных выполнить нагрузку, если проведение нагрузочных проб невозможно в связи с отсутствием соответствующих методов.

### Стратификация риска на основании функции желудочков

Самым мощным предиктором выживаемости в отдаленные сроки является функция левого желудочка. У больных стабильной стенокардией смертность увеличивается по мере снижения фракции выброса левого желудочка. При фракции выброса в покое

<35% ежегодная смертность превышает 3% [77,79,95,96]. Результаты длительного наблюдения (регистр CASS) показали, что 72% случаев смерти наблюдались у 38% больных с дисфункцией левого желудочка или тяжелой коронарной болезнью сердца. 12-летняя выживаемость больных с фракцией выброса >50, 35-49 и <35% составила 73, 54 и 21% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Функция желудочков позволяет получить дополнительную информацию о коронарной анатомии.

Клиническое обследование, как указано выше, дает возможность выделить больных сердечной недостаточностью, у которых значительно выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако распространенность бессимптомной дисфункции левого желудочка является достаточно высокой [97-99] и в 2 раза превышает частоту застойной сердечной недостаточности. Основным фактором риска ее развития является ИБС.

Размеры желудочков имеют важное прогностическое значение, которое превосходит таковое результатов нагрузочных проб у больных стабильной стенокардией (при 2-летнем наблюдении) [100]. В исследовании у больных артериальной гипертонией без стенокардии использование эхокардиографии для изучения структуры и функции желудочков позволило пересмотреть риск (с низкого/среднего на высокий) у 37% больных [101]. В Европейских рекомендациях по ведению больных артериальной гипертонией предлагается проводить эхокардиографию [102]. Особого внимания требуют больные сахарным диабетом. Эхокардиография у пациентов с сахарным диабетом и стенокардией позволяет выявить ГЛЖ и оценить диастолическую и систолическую функции левого желудочка. Таким образом, оценка функции желудочков является желательной при стратификации риска у больных стабильной стенокардией. Выявление гипертрофии левого желудочка (с помощью эхокардиографии или МРТ) и определение его функции имеют особое значение для больных артериальной гипертонией или сахарным диабетом. В большинстве других случаев выбор метода анализа функции желудочков зависит от результатов других тестов, которые уже выполнены или планируются, и уровня сердечно-сосудистого риска. Например, у больного, которому проводится сцинтиграфия миокарда, функцию левого желудочка можно оценить с помощью этого метода без дополнительных исследований. Если больному назначена коронарная ангиография на основании низкой переносимости физической нагрузки при отсутствии перенесенного инфаркта миокарда или других показаний к эхокардиографии, то систолическую функцию можно исследовать во время ангиографии.

### Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании эхокардиографических показателей функции желудочков

#### Класс I

- (1) Эхокардиография в покое у больных с инфарктом миокарда в анамнезе, симптомами сердечной недостаточности или изменениями на ЭКГ в покое (B)
- (2) Эхокардиография в покое у больных артериальной гипертонией (B)
- (3) Эхокардиография в покое у больных сахарным диабетом (C)

#### Класс IIa

- (1) Эхокардиография в покое у больных с нормальной ЭКГ в покое при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе, если не планируется коронарная ангиография (C)

### Стратификация риска на основании коронарной ангиографии

Несмотря на ограничения коронарной ангиографии (невозможность выявления уязвимых бляшек, которые могут привести к развитию острого коронарного синдрома), распространенность, тяжесть и локализация стеноза коронарных артерий имеют важное прогностическое значение у больных стенокардией [79,95,103,104].

Существует несколько прогностических индексов, которые использовали для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Самым простым и распространенным подходом является выделение стеноза одной, двух, трех артерий и главного ствола левой коронарной артерии. В регистре CASS 12-летняя выживаемость на фоне медикаментозной терапии у пациентов с неизмененными коронарными артериями составила 91%, у больных с поражением одного сосуда – 74%, двух – 59% и трех – 50% ( $p < 0,001$ ) [96]. У больных выраженным стенозом главного ствола коронарной артерии, получающих фармакотерапию, прогноз неблагоприятный. Наличие тяжелого проксимального стеноза левой передней нисходящей артерии также значительно снижает выживаемость. Пятилетняя выживаемость у больных со стенозом трех коронарных артерий в сочетании со стенозом проксимальной части передней нисходящей артерии более 95% составила 54% против 79% у больных с атеросклерозом трех коронарных артерий, но без сужения передней нисходящей артерии [104].

При адекватном применении неинвазивные пробы позволяют достаточно информативно оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Это прежде всего касается больных, у которых имеет-

ся низкая вероятность тяжелой коронарной болезни сердца. Если расчетная ежегодная сердечно-сосудистая смертность составляет  $\leq 1\%$ , то применение ангиографии для выделения пациентов, у которых возможно улучшение прогноза, нецелесообразно. Напротив, исследование оправдано, если риск смерти от сердечно-сосудистых причин превышает 2% в год. Решение о проведении ангиографии при наличии промежуточного риска (расчетная сердечно-сосудистая смертность 1-2% в год) принимают с учетом различных факторов, включая симптомы, функциональное состояние, образ жизни, профессию, сопутствующие заболевания и ответ на начальную терапию.

На фоне возрастания интереса населения и средств массовой информации к медицинским технологиям и расширения доступа в интернет и другим источникам информации больные часто имеют достаточно сведений о возможных методах исследования и подходах к лечению своего заболевания. При этом врач должен в полной мере информировать пациента о возможном риске и потенциальной пользе того или иного вмешательства (или ее отсутствии) и помочь ему сделать правильный выбор. Некоторые больные по-прежнему предпочитают медикаментозное лечение или сомневаются в диагнозе, несмотря на достаточное число доказательств. Коронарную ангиографию не следует проводить больным стабильной стенокардией, которые отказываются от инвазивного лечения, предпочитают избежать реваскуляризации, не являются кандидатами на чрескожное вмешательство на коронарных артериях или аорто-коронарное шунтирование, а также пациентам, у которых реваскуляризация не приведет к улучшению качества жизни.

### Рекомендации по стратификации риска у больных стабильной стенокардией на основании коронарной ангиографии

#### Класс I

- (1) Больные, у которых имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений по данным неинвазивных тестов, даже при наличии легкой или среднетяжелой стенокардии (B)
- (2) Тяжелая стабильная стенокардия (функциональный класс III по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества), особенно при отсутствии адекватного ответа на фармакотерапию (B)
- (3) Стабильная стенокардия у больных, у которых планируются большие операции, особенно на сосудах (операции при аневризме аорты, аортофеморальное шунтирование, каротидная эндартерэктомия), при наличии среднего или высокого риска по данным неинвазивных тестов (B)

### Класс IIa

- (1) Неоднозначные или противоречивые результаты неинвазивных тестов (C)
- (2) Высокий риск рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных артериях, если реваскуляризация проводилась в прогностически важной области (C)

Рекомендации по применению различных исследований у больных стабильной стенокардией и их информативность с точки зрения установления диагноза и оценки прогноза приведены в табл. 4 и 5.

### Особые ситуации: стенокардия при “неизмененных” коронарных артериях

У значительной части больных, особенно женщин, которым проводится коронарная ангиография для уточнения причины боли в груди, отсутствуют значимые изменения коронарных артерий [105]. В таких случаях особенности боли позволяют рассматривать 3 возможности: (1) неангинальная боль, (2) атипичная стенокардия, в том числе вазоспастическая, (3) сердечный синдром X.

### Синдром X

**Клиническая картина.** Хотя нет общепринятого определения синдрома X, его классическая картина предполагает наличие 3 признаков [106]:

- (1) типичная стенокардия, возникающая при нагрузке ( $\pm$  стенокардия или одышка в покое)
- (2) положительный результат ЭКГ с нагрузкой или других стресс-тестов
- (3) нормальные коронарные артерии

Боли возникают часто, а приступы стенокардии обычно регистрируют несколько раз в неделю, однако течение ее является стабильным. Следовательно, синдром X напоминает стабильную стенокардию. Однако клинические проявления у больных с синдромом X очень вариабельные, а помимо стенокардии напряжения могут наблюдаться и приступы стенокардии покоя [107]. У части больных с синдромом X удается продемонстрировать наличие микрососудистой дисфункции; это состояние называют “микрососудистой стенокардией” [108].

У пациентов с болью в груди и “нормальными” коронарными артериями часто определяется артериальная гипертензия, сочетающаяся и не сочетающаяся с гипертрофией желудочков. Гипертоническое сердце характеризуется эндотелиальной дисфункцией [109], ГЛЖ, интерстициальным и периваскулярным фиброзом с диастолической дисфункцией [110], изменениями ультраструктуры миокарда и коронарного русла [111] и снижением коронарного резерва

[112]. Вместе или отдельно эти изменения ухудшают коронарный кровоток и могут вызвать стенокардию. В таких случаях основное значение имеет контроль артериальной гипертензии, позволяющий восстановить функциональную и структурную целостность сердечно-сосудистой системы [113].

**Прогноз.** Хотя риск смерти у больных с синдромом X низкий [114], тем не менее заболеваемость у них высокая [115,116]. Пациенты часто отмечают длительные боли в груди и нуждаются в повторных госпитализациях [117]. Имеются данные о том, что выявление эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом X позволяет идентифицировать пациентов, у которых выше риск развития атеросклероза коронарных артерий [118] и хуже прогноз, чем считалось ранее [116].

### Диагноз синдрома X

Синдром X может быть диагностирован, если у больного стенокардией напряжения имеются нормальные или несуженные коронарные артерии на ангиограмме, но определяются признаки ишемии миокарда при физической нагрузке (депрессия сегмента ST на ЭКГ, дефекты перфузии миокарда на сцинтиграммах). В таких случаях стенокардию следует дифференцировать от кардиалгий, связанных с нарушением моторики пищевода, фибромиалгией и остеохондритом. С помощью адекватных провокационных проб необходимо исключить спазм коронарных артерий. Критерием эндотелиальной дисфункции может служить уменьшение дилатации эпикардиальной коронарной артерии в ответ на введение ацетилхолина. Провокационная проба с ацетилхолином выполняет двойную функцию, позволяя исключить вазоспазм и выявить эндотелиальную дисфункцию, которая может ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом. В определенных ситуациях, например, при наличии распространенного дефекта перфузии или очага асинергии стенки левого желудочка и ангиографически измененной артерии, возможно проведение интракоронарной эхографии для исключения обструктивных изменений сосуда. Необходимо подчеркнуть, что прогноза благоприятный при отсутствии эндотелиальной дисфункции. Пациента следует информировать о доброкачественном течении заболевания.

### Рекомендации по обследованию больных с классической триадой синдрома X

#### Класс I

- (1) Эхокардиография в покое у больных стенокардией и нормальными или неокклюзированными коронарными артериями с целью выявления гипертрофии желудочков и/или диастолической дисфункции (C).

Таблица 4. Рекомендации по неинвазивному обследованию больных стабильной стенокардией

Показатель	Диагноз		Прогноз	
	класс	уровень	класс	уровень
<b>Лабораторные тесты</b>				
Общий анализ крови, креатинин	I	C	I	B
Гликемия натощак	I	B	I	B
Липидный профиль натощак	I	B	I	B
СРБ, гомоцистеин, ЛП (a), АпоА, АпоВ	IIb	B	IIb	B
<b>ЭКГ</b>				
Начальное обследование	I	C	I	B
Во время приступа стенокардии	I	B		
Периодический контроль при последующих визитах	IIb	C	IIb	C
<b>Амбулаторное мониторирование ЭКГ</b>				
Предполагаемая аритмия	I	B		
Предполагаемая вазоспастическая стенокардия	IIa	C		
Предполагаемая стенокардия при нормальной пробе с нагрузкой	IIa	C		
<b>Рентгенография грудной клетки</b>				
Предполагаемая сердечная недостаточность или аускультативные изменения	I	B	I	B
Предполагаемое заболевание легких	I	B		
<b>Эхокардиография</b>				
Предполагаемая сердечная недостаточность, аускультативные изменения, изменения на ЭКГ, зубцы Q, блокада ножки пучка Гиса, изменения ST	I	B	I	B
Инфаркт миокарда в анамнезе			I	B
Артериальная гипертензия или сахарный диабет	I	C	I	B/C
Средний или низкий риск, если не планируется альтернативное исследование для оценки функции левого желудочка			IIa	C
<b>ЭКГ с нагрузкой</b>				
Метод выбора при первичном обследовании, если больной может выполнить нагрузку и возможна интерпретация ЭКГ	I	B	I	B
Значительное ухудшение симптомов у больного ИБС			I	B
Исследование в динамике, если достигнут контроль стенокардии	IIb	C	IIb	C
<b>Стресс-эхокардиография или сцинтиграфия миокарда</b>				
Первичное обследование, если невозможна интерпретация ЭКГ	I	B	I	B
Неоднозначные результаты ЭКГ с нагрузкой (при адекватной ее переносимости)	I	B	I	B
Стенокардия после реваскуляризации	IIa	B	IIa	B
Определение локализации ишемии перед планируемой реваскуляризацией	IIa	B		
Оценка функции желудочков при умеренном стенозе при ангиографии	IIa	C		
<b>Фармакологические пробы</b>				
Неспособность выполнить нагрузку	I	B	I	B
Неоднозначные результаты пробы с нагрузкой из-за плохой ее переносимости	I	B	I	B
Оценка жизнеспособного миокарда	IIa	B		
Наличие соответствующих условий	IIa	B	IIa	B
<b>Неинвазивная КТ-ангиография</b>				
Низкая вероятность наличия болезни и неоднозначные или положительные результаты стресс-теста	IIb	C		

**Класс IIb**

(1) Интракоронарная ангиография с провокационной ацетилхолиновой пробой для оценки эндотелийзависимого коронарного резерва и исключения вазоспазма (с).

**Класс IIb**

(1) Интракоронарная эхография, измерение коронарного резерва или фракционного коронарного резерва для исключения скрытой обструкции, если ангиографические данные демонстрируют наличие изменений, а не полностью нормальных

Таблица 5. Рекомендации по реваскуляризации у больных стабильной стенокардией

Показатель	Улучшение прогноза*		Уменьшение симптомов**		Исследования
	класс	уровень	класс	уровень	
<b>Чрескожное вмешательство (при наличии анатомических показаний и после адекватной стратификации риска и обсуждения с больным)</b>					
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на медикаментозную терапию, + стеноз одной коронарной артерии			I	A	ACME, MASS
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на медикаментозную терапию, + поражение нескольких артерий (без диабета)			I	A	RITA 2, VA-ACME
Стабильная стенокардия с минимальными симптомами (I функциональный класс) + поражение 1, 2 или 3 коронарных артерий при наличии объективных признаков распространенной ишемии	IIb	C			ACIP
<b>АКШ при наличии анатомических показаний и после адекватной стратификации риска и обсуждения с больным</b>					
Стенокардия + стеноз главного ствола левой коронарной артерии	I	A	I	A	CASS, European Coronary Surgery Study, VA Study, мета-анализ Yusuf
Стенокардия + стеноз 3 артерий и объективные признаки распространенной ишемии	I	A	I	A	
Стенокардия + стеноз 3 артерий и низкая функция левого желудочка	I	A	I	A	
Стенокардия + стеноз 2 артерий, включая проксимальную часть передней нисходящей артерии	I	A	I	A	
Стенокардия I-IV функционального класса + поражение нескольких артерий у больного диабетом	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusuf et al., Hoffman et al.
Стенокардия I-IV функционального класса + поражение нескольких артерий у больного без диабета			I	A	
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на лечение, + стеноз проксимальной части левой нисходящей артерии			I	B	MASS
Стенокардия I-IV функционального класса, не отвечающая на лечение, + стеноз одной артерии (но не передней нисходящей)			IIb	B	
Стенокардия I функционального класса + стеноз 1, 2 или 3 артерий в сочетании с объективными признаками распространенной ишемии	IIb	C			ACIP
* Влияние на смертность, сердечную или сердечно-сосудистую смертность или смертность в сочетании с развитием инфаркта миокарда; ** изменения функционального класса стенокардии, времени до развития стенокардии при пробе с физической нагрузкой на тредмиле, повторные госпитализации по поводу стенокардии или другие показатели, отражающие функциональную активность или качество жизни.					

коронарных артерий, и стресс-тесты для идентификации распространенных очагов ишемии (C)

### Вазоспастическая/вариантная стенокардия

**Клиническая картина.** У больных вариантной или вазоспастической стенокардией наблюдаются боли типичной локализации, которые возникают в

покое, но обычно отсутствуют или возникают редко при физической нагрузке. Нитраты обычно быстро купируют боль. Для описания таких симптомов используют термин «вазоспастическая» или «вариантная» стенокардия, а также стенокардия Принцметала [119]. Стенокардия покоя, сочетающаяся с высокой толерантностью к физической нагрузке, может ассоциироваться с тяжелым стенозом коронарных арте-

рий без признаков вазоспазма. При отсутствии признаков коронарного атеросклероза или коронароспазма и ишемии миокарда необходимо исключить другие причины боли в сердце.

У значительного числа больных вазоспастической стенокардией определяется стенозирующий коронарный атеросклероз. В таких случаях вазоспастическая стенокардия может сочетаться со стенокардией напряжения. Причинами вазоспазма могут быть курение, нарушения состава электролитов (калий, магний), кокаин, холод, аутоиммунные заболевания, гипервентиляция и инсулинорезистентность.

**Естественное течение и прогноз.** Прогноз вазоспастической стенокардии зависит от распространенности коронарной болезни сердца. Смерть и инфаркт миокарда нечасто развиваются у больных, у которых отсутствуют ангиографические признаки стенозирующего коронарного атеросклероза [120]. Коронарная смертность у таких пациентов составляет около 0,5% в год [121], однако при сочетании спазма со стенозом прогноз хуже [122].

#### Диагноз вазоспастической стенокардии

**ЭКГ.** На ЭКГ во время вазоспазма обычно определяется подъем сегмента ST [119]. В других случаях выявляют депрессию сегмента ST [123], однако иногда изменения сегмента ST вообще отсутствуют [124,125]. Учитывая быстрое купирование приступов, зарегистрировать их на ЭКГ бывает трудно. Повторное суточное мониторирование ЭКГ помогает зафиксировать сдвиги сегмента ST, наблюдающиеся у таких больных [126].

**Коронарная ангиография.** Хотя наличие подъема сегмента ST во время приступа стенокардии и отсутствие изменений на ангиограмме делает диагноз вариантной стенокардии высоко вероятным, тем не менее, в хуже документированных случаях

он может вызывать сомнения. Кроме того, отсутствует общепринятое определение коронарного вазоспазма.

Спонтанный спазм коронарных артерий при ангиографии у больных с предполагаемой вазоспастической стенокардией наблюдают редко. В связи с этим для подтверждения наличия вазоспазма часто используют провокационные пробы. Гипервентиляция и холодная проба характеризуются низкой чувствительностью в диагностике коронароспазма [127]. В большинстве центров вводят ацетилхолин в коронарные артерии [128], хотя сходные результаты могут быть получены с помощью провокационной пробы с эргоновином [129,130]. Проведение провокационных проб без коронарографии или у больных с выраженным стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий не рекомендуется.

#### Рекомендации по диагностике вазоспастической стенокардии

##### Класс I

- (1) ЭКГ во время приступа (по возможности) (B)
- (2) Коронарная ангиография у больных с характерными приступами стенокардии и изменениями сегмента ST, которые проходят под влиянием нитратов и/или антагонистов кальция, для оценки поражения коронарных сосудов (B)

##### Класс IIa

- (1) Интракоронарные провокационные пробы для идентификации коронароспазма у больных с клиническими его проявлениями, если при ангиографии отсутствуют изменения или определяется нестенозирующий коронарный атеросклероз (B)
- (2) Амбулаторное мониторирование ЭКГ для выявления сдвигов сегмента ST (C).

(окончание в следующем номере)

## Литература

1. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18:394-413.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29: 154-163.
4. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-2555.
5. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340: 1421-1425.
6. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:104-112.
7. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. 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;290:2805-2816.
9. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-1170.
10. Brunelli C, Cristofani R, LTAbbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989;10: 292-303.
11. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575.
12. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522-523.
13. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651-654.
14. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:333-341.
15. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43-49.
16. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250.
17. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-141.
18. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-1643.
19. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614-618.
20. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462-466.
21. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
22. Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-892.
23. Bogaty PBJ, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-226.
24. Kragelund CGB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *NEJM* 2005;352:666-675.
25. Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;111:1855-1863.
26. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
27. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-666.
28. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:536-546.
29. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-1597.
30. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG. Non-invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:8-16.
31. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
32. Lauer SM. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001;19:401-414.
33. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker W, Mary DA, Linden RJ. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982;48:311-320.
34. Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:457-481.
35. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981;644:43-45.
36. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993;14:969-988.

37. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, DTHooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G, Claus P, Rademakers F, Herregods MC, Fraser AG, Pierard LA, Bijmens B, Sutherland GR. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:299-308.
38. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, Lewis RP, Pearlman AS, Philbrick JT, Shah PM, Williams RG, Ritchie JL, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Gibbons RJ, OTRourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-879.
39. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411-426.
40. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, OTRourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2197.
41. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
42. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004;94:1225-1231.
43. Madler CF, Payne N, Wilkenshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA, Engvall J, Brodin LA, Sutherland GR, Fraser AG. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24:1584-1594.
44. Marwick TH, Case C, Leano R, Short L, Baglin T, Cain P, Garrahy P. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;93:142-146.
45. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, OTRourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521-547.
46. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;31:261-291.
47. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;106:172-178.
48. Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. *Cardiol Rev* 2000;8:65-74.
49. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Valkema R, Geleijnse ML, Kasprzak JD, Liqui-Lung AF, Cornel JH, Roelandt JR. Dobutamine-atropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *J Nucl Cardiol* 1998;5:491-497.
50. Shapira I, Heller I, Kornizky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001;32:271-282.
51. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:815-836.
52. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E, Dreyse A, Fleck S. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763-770.
53. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940-1965.
54. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993;106:54-56.
55. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-130.
56. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005;91:681-695.
57. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1334-1342.
58. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF, Tomlinson CW, Gent M. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65-70.
59. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277.
60. Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C, Clarke D, Purcell H, Sutton G, Fox K. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995;16:317-324.
61. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
62. OTRourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-340.
63. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002;23:1562-1565.
64. de Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1238-1240.
65. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471-2478.
66. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-557.
67. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482-1487.
68. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633.

69. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003;91:785-789.
70. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83.
71. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. 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;24:1601-1610.
72. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, DTAgostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007-1019.
73. Hense WH. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003;327:1238-1239.
74. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
75. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
76. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
77. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772-779.
78. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60:1259-1269.
79. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430.
80. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20-26.
81. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984;54:988-993.
82. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118:81-90.
83. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122:1423-1431.
84. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-853.
85. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982; 65:452-456.
86. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, Behar VS, Wallace AG, McCants CB, Rosati RA. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70.
87. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, Kawaguchi T, Lehmann K, Ribisl PM, Thomas R et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:689-695.
88. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793-800.
89. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, Atwood JE. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from 6000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001; 120: 1003-1013.
90. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90.
91. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, Reijs AE, Roelandt JR, Fioretti PM. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;96:137-147.
92. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679-2686.
93. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
94. Brown AK. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83: 363-381.
95. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T III. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66:562-568.
96. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
97. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829-833.
98. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422-1429.
99. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.
100. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-540.
101. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-1314.
102. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
103. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-1180.

104. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-2025.
105. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. *Circulation* 1982;66:III16-III23.
106. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32: 375-376.
107. Cosin-Sales JC, Pizzi S, Brown JC, Kaski. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468-1474.
108. Cannon RO III, Epstein SE. CMicrovascular anginaT as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-1343.
109. Luscher FT. The endothelium and cardiovascular disease-a complex relation. *N Engl J Med* 1994;330:1081-1083.
110. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiro Y, Abe M, Onose Y, Iuchi A, Ito S. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1106-1112.
111. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;28:191-202.
112. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431-1437.
113. Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:255-259.
114. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-814.
115. Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999; 22:283-290.
116. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with CnormalT coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
117. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, den Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S, Forder JR, Kelsey SF, Pohost GM. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored WomenTs Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-2999.
118. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-2523.
119. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-388.
120. MacAlpin NR. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1011-1017.
121. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; 17:1015-1021.
122. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003; 67:1029-1035.
123. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coronary Artery Dis* 1997;8:525-535.
124. Koh KK, Moon TH, Song JH, Park GS, Lee KH, Cho SK, Kim SS. Comparison of clinical and laboratory findings between patients with diffuse threevessel coronary artery spasm and other types of coronary artery spasm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:132-139.
125. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, Ochi T, Uraoka T. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coronary Artery Dis* 2002;13:231-236.
126. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, Suzuki S, Kawamura K. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24 h 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:38-44.
127. Sueda S, Saeki H, Otani T, Ochi N, Kukita H, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. *Jpn Circ J* 1999;63:85-90.
128. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;74:955-963.
129. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;123:380-386.
130. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004;55:403-411.

# Новые возможности в лечении стабильной стенокардии: рекомендации Европейского общества кардиологов 2006 г.

Ю. А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Стабильная стенокардия – одна из наиболее часто встречающихся форм ишемической болезни сердца (ИБС). Наряду с большой распространенностью при этом заболевании имеется высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и других неблагоприятных последствий. В нашей стране, как и во многих других странах, ИБС и ее осложнения являются основной причиной смерти. Это обуславливает повышенный интерес к новым рекомендациям по ведению больных стабильной стенокардией Европейского общества кардиологов (ЕОК), полная версия которых недавно появилась на сайте общества и представлена в *European Heart Journal*. За последние 10 лет с момента опубликования предыдущих рекомендаций в 1997 г. в тактике ведения этой категории больных изменились некоторые подходы и приоритеты, появились принципиально новые направления медикаментозной терапии.

В создании рекомендаций на разных этапах принимали участие 45 специалистов-экспертов в области ИБС из 15 европейских стран. Документ состоит из 9 разделов. В преамбуле подробно излагается методология создания документа, объективно отражающего современные возможности в диагностике и лечении стабильной стенокардии. При изложении материала используется уже получивший широкое распространение принцип разделения на классы рекомендаций (I, II, IIa, IIb и III) и уровень доказанности (A, B, C). Коротко излагается определение заболевания и патофизиология приступов ишемии миокарда, эпидемиологическая ситуация, вопросы естественного течения и прогноза ИБС.

Раздел, посвященный диагностике ИБС и оценке состояния больных, состоит из 5 глав, среди которых выделены клинические симптомы и признаки болезни, неинвазивная и инвазивная диагностика, стратификация риска развития осложнений и особая группа больных с ИБС на фоне «нормальных» коронарных артерий (синдром X и вазоспастическая/вариантная стенокардия).

Представлен алгоритм первичного обследования больных с клиническими проявлениями ИБС. Наряду с правильной интерпретацией симптомов болезни

(связь болевых и иных проявлений с нагрузкой) первоочередное внимание уделяется необходимости объективизации ишемии миокарда как причины развития признаков заболевания. Следующим шагом при обследовании является стратификация риска, согласно результатам которой и определяется стратегия ведения больного и выбор лечения. В соответствии с предполагаемой вероятностью развития смерти от сердечно-сосудистых причин (менее 1%, 1-2% и более 2% в год) больных делят на лиц с низким, промежуточным (средним) и высоким риском. В этом плане представляют интерес сводные данные о частоте развития ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин в крупных исследованиях последнего времени по лечению больных стабильной ИБС в группе плацебо. Внесение в оценку прогноза дополнительных данных (например, анатомия коронарного русла) существенно отражается на риске осложнений. Принципно, в стратификации риска выделяют четыре направления: клиническая оценка (выраженность симптомов и данные осмотра), результаты нагрузочного тестирования, определение состояния функции левого желудочка и коронарная анатомия.

Раздел **лечение стабильной стенокардии** состоит из 5 глав. Как и ранее, выделяют две цели в лечении больных стабильной стенокардией. Первая – это улучшение прогноза путем профилактики развития ИМ и смерти. Усилия по профилактике ИМ и смерти при ИБС в основном направлены на снижение частоты острых тромботических событий и риска развития сердечной дисфункции. Эти цели достигаются внедрением модифицированного образа жизни и фармакологических вмешательств, направленных на 1) замедление прогрессирования атеромы, 2) стабилизацию атеросклеротической бляшки за счет уменьшения выраженности воспаления сосудистой стенки и защиты эндотелиальной функции и 3) профилактику развития тромбоза, если эндотелиальная дисфункция или разрыв атеромы все же происходит.

Вторая цель – минимизация или устранение симптомов болезни. Эта цель достигается при использовании комплекса мероприятий – изменение образа жизни, лекарственная терапия и инвазивное лечение.

В документе подчеркивается, что все превентивные технологии, фармакологические и инвазивные вмешательства в равной степени относятся как к мужчинам, так и к женщинам, даже если они в силу ряда причин менее документированы у женщин и клиническая картина заболевания может несколько отличаться у мужчин и женщин. Стратегия ведения больного прежде всего определяется наличием факторов риска, клинической картиной и величиной риска осложнений, а не полом больного.

Указывается необходимость устранения курения, соблюдения диетического режима и ограничения алкоголя (умеренное употребление может иметь благоприятное воздействие), особенно при наличии артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности. Рекомендуется применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, особенно у лиц, перенесших ИМ. В то же время, как показали завершённые клинические исследования, длительное использование витаминов и антиоксидантов не оказывает существенного влияния на течение ИБС.

Для больных с подтвержденным диагнозом ИБС в сочетании с АГ назначение антигипертензивной терапии рекомендуется при артериальном давлении (АД) более 130/85 мм рт.ст. Необходимо снижать АД до уровня менее 130/80 мм рт.ст. при наличии сахарного диабета и/или почечного поражения у больного с диагнозом стабильной ИБС.

Излагаются рекомендации по физической активности, необходимости контроля за психологическими факторами (методики по релаксации и стресс-контроля, особенно при впервые поставленном диагнозе стенокардии), вождения автомобиля, сексуальной жизни и рабочей (трудовой) активности.

**Фармакологическое лечение стабильной стенокардии** направлено на улучшение качества жизни и прогноза больных. Фармакотерапия является разумной альтернативой инвазивному подходу в лечении большинства больных стабильной стенокардией. Инвазивная стратегия предназначена для больных с высоким риском осложнений или больных с плохо поддающейся медикаментозному контролю стенокардией.

Медикаментозная терапия для улучшения прогноза включает применение антитромбоцитарных препаратов, липидснижающих средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-блокаторов (после перенесенного ИМ).

## Антитромботическая терапия

Прием антитромбоцитарных средств является обязательным компонентом лечения ИБС. Основным антитромбоцитарным препаратом остается аспирин, в основе антитромбоцитарного действия которого

лежит ингибирование циклооксигеназы и синтеза тромбоцитарного тромбоксана А<sub>2</sub>. Аспирин в низкой дозе (75-150 мг) является препаратом выбора для большинства больных стабильной ИБС, в то время как клопидогрель показан лишь некоторым из них. Клопидогрель, как более дорогой препарат по сравнению с аспирином, рекомендуется в первую очередь больным с непереносимостью аспирина и высоким риском артериальных тромбозов. Клопидогрель может назначаться в комбинации с аспирином после коронарного стентирования, острого коронарного синдрома или после ИМ с подъемом сегмента ST на определенное время, однако комбинированная терапия не рекомендуется сегодня для всех больных стабильной стенокардией. Требуется уточнения возможное взаимодействие между липофильными статинами и клопидогрелем. Дипиридамолом не рекомендуется для антитромботического лечения стабильной стенокардии (низкая антитромботическая эффективность и вероятность ухудшения симптоматики из-за синдрома коронарного обкрадывания). Антикоагулянты (варфарин или ингибиторы тромбина), которые в определенных ситуациях высокого риска (после ИМ) могут быть альтернативой аспирину или назначаться вместе с ним, не показаны для рутинного лечения больных стабильной стенокардией без такового показания как мерцательная аритмия.

## Липидснижающие средства

В настоящее время нет сомнений в том, что снижение уровня холестерина плазмы при высоком риске осложнений ИБС сопровождается значительным уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, а также снижением общей смертности. Среди всех методов лекарственной монотерапии ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) наиболее эффективно снижают как уровень холестерина, так и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Снижение сердечно-сосудистого риска статинами может быть достигнуто не только за счет эффективного влияния на уровень холестерина (ингибирование синтеза холестерина), но и противовоспалительного и антитромботического действия. Например, назначение за 7 дней до проведения коронарной ангиопластики аторвастатина в дозе 10 мг в день достоверно снижало вероятность ишемического повреждения миокарда по данным биохимических маркеров. В некоторых исследованиях назначение статинов на фоне «нормального» уровня холестерина сопровождалось улучшением прогноза.

Сегодня в Европейских рекомендациях по профилактике в качестве цели выбраны следующие уровни липидных показателей: < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл)

для общего холестерина (ХС) и  $< 2,5$  ммоль/л (96 мг/дл) для холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных с установленным диагнозом ИБС или высоким риском сердечно-сосудистых событий ( $> 5\%$  фатальных событий в течение 10 лет). Однако из-за наличия у статинов нелипидных эффектов отбор больных для лечения только по исходному уровню ХС ЛПНП может быть недостаточным. Отбор больных стабильной ИБС и стабильной стенокардией для лечения статинами следует проводить на основе оценки риска развития осложнений и доказательств выгод снижения ХС в пределах нормальных значений. Назначаются те дозы, которые оказались эффективными в соответствующих клинических исследованиях по влиянию на заболеваемость и смертность (симвастатин 40 мг, правастатин 40 мг и аторвастатин 10 мг). При отсутствии должного снижения уровня ХС ЛПНП дозы статинов увеличиваются с учетом переносимости и максимальных суточных доз. Было показано, что аторвастатин в дозе 80 мг был более эффективен в предупреждении осложнений, чем аторвастатин в дозе 10 мг и симвастатин в средней дозе 24 мг, у больных стабильной ИБС, но при этом в 6 раз увеличивался риск ферментных проявлений повреждения печени (вероятность более серьезных нежелательных явлений не увеличивалась).

### Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Применение ингибиторов АПФ у больных с сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка после ИМ достоверно по сравнению с плацебо снижает риск развития повторных нефатальных ИМ. Эффективность этого класса препаратов у больных стабильной ИБС и стенокардией без клинических проявлений недостаточности кровообращения активно изучалась в последние годы. Результаты крупномасштабных клинических исследований (НОРЕ, EUROPA, PEACE, CAMELOT) показали, что ингибиторы АПФ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной стенокардией без сердечной недостаточности. Более выраженные благоприятные эффекты были продемонстрированы в исследованиях НОРЕ и EUROPA, в которых изучали эффективность рамиприла и периндоприла в сравнении с плацебо; достоверного влияния трандолаприла и эналаприла на течение стабильной ИБС выявлено не было (исследование PEACE и CAMELOT). Анализ полученных результатов показал, что причиной положительного влияния рамиприла и периндоприла в равной степени могут быть как антигипертензивные, так и дополнительные кардио- и вазопротективные эффекты. В рекомендациях уделяется

большое внимание контролю за уровнем АД у больных ИБС, причем не только у лиц с АГ, но и в диапазоне нормального АД. Клинические выгоды от снижения АД до уровня нормальных цифр наиболее велики у больных с установленным сосудистым заболеванием, например ИБС, хотя пределы такого снижения давления еще предстоит определить.

Таким образом, ингибиторы АПФ рекомендуются для лечения больных стабильной стенокардией с сопутствующей АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, асимптомной дисфункцией левого желудочка и после ИМ. У больных стабильной стенокардией без указанных сопутствующих заболеваний и состояний предполагаемые выгоды от лечения следует соизмерять с затратами, возможными рисками развития нежелательных явлений и использовать дозы и препараты с доказанной эффективностью по этому показанию (рамиприл 10 мг или периндоприл 8 мг; прим. Ю.А.Карпова).

### Бета-блокаторы

Риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин и ИМ снижается на фоне назначения бета-блокаторов больным после перенесенного ИМ до 30%. В крупном мета-регрессионном анализе влияния различных бета-блокаторов на смертность не отмечено достоверного изменения при краткосрочном применении в остром периоде ИМ, однако выявлено достоверное (на 24%) снижение риска смерти при длительном лечении в рамках вторичной профилактики. Следует отметить, что бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью обеспечивают меньшую кардиопротекцию в этой ситуации, как и часто назначаемый атенолол с недостаточно доказанной эффективностью у больных в постинфарктном периоде. Недавно проведенный мета-анализ поставил под сомнение эффективность атенолола в предупреждении осложнений, включая развитие ИМ, у больных АГ.

Основные исследования по оценке эффективности бета-блокаторов после ИМ были проведены до широкого назначения статинов и ингибиторов АПФ, что оставляет определенные сомнения в их значении на фоне современной стратегии ведения больных в постинфарктном периоде. В то же время селективные бета-1 блокаторы бисопролол и метопролол эффективно снижают риск сердечно-сосудистых событий у больных с застойной сердечной недостаточностью, а карведилол (неселективный с блокадой альфа-1 рецепторов) – риск смерти и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами у этой же группы больных.

**Антагонисты кальция.** Проведенный анализ всех исследований по оценке эффективности антагонис-

тов кальция (ACTION, CAMELOT и др.) у больных ИБС не выявил доказательств необходимости их применения для улучшения прогноза у больных с неосложненной стабильной стенокардией. В то же время ритмзамедляющие антагонисты кальция могут назначаться как альтернатива бета-блокаторам у больных после ИМ без сердечной недостаточности, при непереносимости бета-блокаторов.

**Заместительная гормональная терапия**, которая по эпидемиологическим данным ассоциируется с уменьшением риска развития ИБС и ее осложнений у женщин в менопаузе, не рекомендуется для вторичной профилактики ИБС. Данные завершенных контролируемых исследований не показали преимуществ гормонзаместительной терапии комбинацией оральных эстроген/прогестинов в снижении сердечно-сосудистого риска у женщин с установленным диагнозом ИБС. Такая терапия может увеличивать вероятность сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочных желез при первичной профилактике ИБС.

## Фармакологическое лечение симптомов и ишемии

Частота приступов стенокардии и признаки ишемии миокарда (как и немая ишемия) могут быть значительно уменьшены с помощью препаратов, снижающих потребность миокарда в кислороде и/или увеличивающих кровоток в области ишемии. В качестве антиангинальных препаратов обычно применяют бета-блокаторы, антагонисты кальция и органические нитраты.

При применении нитратов уменьшается частота и тяжесть приступов стенокардии, однако назначение длительно действующих нитратов после перенесенного ИМ не приводит к улучшению прогноза. При развитии толерантности к нитратам ухудшается контроль за приступами стенокардии. Поэтому больные, получающие терапию нитратами, должны иметь свободный от нитратов период времени для восстановления терапевтического эффекта. Во многих случаях нитраты применяются в периоды ухудшения состояния или при предполагаемых дополнительных нагрузках.

Бета-блокаторы уменьшают ЧСС и АД во время нагрузки, задерживают или предотвращают развитие болей и ишемических изменений ЭКГ. При подборе дозы ориентируются на частоту приступов, обычно стараются замедлить ЧСС до 55 – 60 уд/мин. Новые представители класса бета-блокаторов с дополнительными свойствами вазодилататоров, антиоксидантов и эндотелиальных протекторов в целом лучше переносятся и имеют более благоприятный метаболический профиль, однако пока не известно, насколько эти преимущества реализуются при длительном применении. Поскольку бета-блокаторы реко-

мандуются для лечения АГ, их использование особенно эффективно при сочетании этих заболеваний. Необходимость контроля за назначением бета-блокаторов и встречающиеся побочные эффекты приводят к тому, что врачи не всегда используют этот ценный класс препаратов.

Антагонисты кальция обычно назначаются при недостаточном антиангинальном эффекте нитратов или бета-блокаторов. Антагонисты кальция особенно показаны для лечения вазоспастической стенокардии. Это препараты с различным гемодинамическим эффектом (группа дигидропиридинов и препараты с замедляющими ритм эффектами верапамил и дилтиазем) и соответственно спектром побочного действия, что необходимо учитывать в выборе препарата. Для длительного лечения стенокардии из производных дигидропиридинов рекомендуется использовать только пролонгированные лекарственные формы или длительно действующие новые генерации антагонистов кальция (амлодипин).

При недостаточном эффекте сначала используются максимальные дозы одного антиангинального препарата (обычно бета-блокатор), а затем присоединяется второе лекарственное средство.

**Другие препараты.** Впервые в рекомендациях представлен новый класс антиангинальных средств – ингибиторы синусового узла. Первый представитель этого класса ивабрадин обладает выраженной селективной способностью к блокаде f-каналов, что позволяет использовать его в дозах, вызывающих выраженное ингибирование If тока и замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ивабрадин уменьшает частоту генерации импульсов синусового узла, не влияя на продолжительность потенциала действия. Он действует на синусовый узел в дозах, которые практически не влияют на другие ионные токи, что делает препарат селективным ингибитором ионного тока If. Сохранил свои позиции в лечении стенокардии препарат метаболического действия триметазидин.

Таким образом, в арсенале врача для успешного лечения больного стабильной стенокардией наряду с апробированными лекарственными препаратами появилось новое средство с доказанными клиническими эффектами – кораксан. Антиангинальную терапию необходимо конструировать в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Назначать второй препарат следует только после оптимизации дозы первого. При неэффективности 2 препаратов необходимо обсуждать вопрос о проведении коронарной ангиографии. Появление новых рекомендаций ЕОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии значительно расширяет возможности в лечении этой категории больных.

## ИНФОРМАЦИЯ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ Министерства образования и науки Российской Федерации

О Перечне ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 20 апреля 2006г. N 227 в Положение о порядке присуждения учёных степеней внесены изменения, существенно повышающие уровень требований к материалам, выносимым на защиту докторской и кандидатской диссертации. Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации сформирован новый Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (далее - Перечень).

Перечень помимо изданий, выпускаемых в Российской Федерации, содержит раздел зарубежных изданий.

Для каждого российского издания указан его индекс в одном из общероссийских каталогов (ОАО "Роспечать", Объединенный каталог "Пресса России" или Общероссийский каталог "Почта России"), а также по рекомендации соответствующего экспертного совета приведено уточнение тематической направленности конкретного издания, в рамках которой будут учитываться публикации кандидатских и докторских исследований.

Отечественные издания, рекомендованные для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук отмечены в Перечне звездочками (\*). Публикации результатов научных исследований соискателей ученой степени кандидата наук размещаются в любом издании указанного Перечня.

Все реквизиты зарубежных изданий, включенных в Перечень можно узнать на соответствующих сайтах в Интернете.

Новый Перечень вводится в действие с 01 января 2007 года. Однако работы соискателей, опубликованные или принятые к печати до 31 декабря 2006 года изданиями, входившими в предыдущий Перечень, но не вошедшими в новый Перечень, после выхода

публикаций в свет учитываются при приёме и защите диссертаций.

Высшая аттестационная комиссия Министерства образования и науки Российской Федерации обращает внимание редакционных советов и лично редакторов отечественных журналов и изданий, включённых в Перечень на необходимость оказания оперативной и бескорыстной поддержки аспирантам и соискателям в опубликовании научных материалов.

Ниже приводится сокращенный вариант Перечня, касающийся только отечественных медицинских журналов, рекомендованных ВАК. Полный вариант Перечня, а также Перечень зарубежных журналов, рекомендованных ВАК, можно найти на сайте ВАК: <http://vak.ed.gov.ru>

### ПЕРЕЧЕНЬ

ведущих рецензируемых научных журналов и изданий по медицине, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (2006 г.)

(Утвержден Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации 30.11.2006)

- Акушерство и гинекология \*
- Аллергология
- Аллергология и иммунология \*
- Ангиология и сосудистая хирургия \*
- Анестезиология и реаниматология \*
- Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии \*
- Анналы хирургии \*
- Архив патологии \*
- Биохимия \*
- Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» \*
- Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
- Бюллетень экспериментальной биологии и медицины \*
- Вестник Волгоградского государственного медицинского университета \*
- Вестник восстановительной медицины \*

- Вестник дерматологии и венерологии \*
- Вестник новых медицинских технологий
- Вестник оториноларингологии \*
- Вестник офтальмологии \*
- Вестник рентгенологии и радиологии\*
- Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина \*
- Вестник Российской академии медицинских наук \*
- Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина \*
- Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии
- Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова \*
- Вестник хирургии им. И.И. Грекова \*
- Водоснабжение и санитарная техника \*
- Военно-медицинский журнал \*
- Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии \*
- Вопросы вирусологии \*
- Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии \*
- Вопросы детской диетологии \*
- Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
- Вопросы наркологии \*
- Вопросы онкологии \*
- Вопросы питания \*
- Вопросы практической педиатрии \*
- Вопросы современной педиатрии \*
- Врач \*
- Гематология и трансфузиология \*
- Гигиена и санитария \*
- Дезинфекционное дело \*
- Детская и подростковая реабилитация
- Детская онкология \*
- Детская хирургия \*
- Журнал акушерства и женских болезней \*
- Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии \*
- Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова + Stroke \*
- Здоровье населения и среда обитания
- Здравоохранение Российской Федерации \*
- Иммунология \*
- Институт стоматологии \*
- Инфекционные болезни \*
- Казанский медицинский журнал \*
- Кардиология \*
- Клеточная трансплантология и тканевая инженерия \*
- Клеточные технологии в биологии и медицине \*
- Клиническая лабораторная диагностика \*
- Клиническая медицина \*
- Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия
- Клиническая стоматология \*
- Клиническая фармакология и терапия \*
- Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии \*
- Кремлевская медицина. Клинический вестник
- Медико-социальная экспертиза и реабилитация \*
- Медицина катастроф
- Медицина труда и промышленная экология \*
- Медицинская иммунология \*
- Медицинская наука и образование Урала
- Медицинская паразитология и паразитарные болезни \*
- Медицинская радиология и радиационная безопасность \*
- Медицинское право
- Микология и фитопатология
- Молекулярная биология
- Молекулярная медицина \*
- Морфологические ведомости \*
- Морфология \*
- Наркология \*
- Неврологический вестник (журнал им. В.М. Бехтерева) \*
- Неврологический журнал \*
- Общая реаниматология \*
- Общественное здоровье и здравоохранение \*
- Онкоурология
- Офтальмохирургия \*
- Паллиативная медицина и реабилитация \*
- Патофизиология и экспериментальная терапия \*
- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского \*
- Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций
- Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины \*
- Проблемы туберкулеза и болезней легких \*
- Проблемы эндокринологии \*
- Пульмонология \*
- Рациональная фармакотерапия в кардиологии \*
- Российская оториноларингология \*
- Российский аллергологический журнал \*
- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии \*
- Российский журнал кожных и венерических болезней \*
- Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова \*
- Российский медицинский журнал
- Российский онкологический журнал \*
- Российский педиатрический журнал \*
- Российский психиатрический журнал \*
- Российский стоматологический журнал \*
- Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова \*
- Сахарный диабет \*
- Сердечная недостаточность \*
- Сибирский вестник психиатрии и наркологии \*
- Сибирский медицинский журнал
- Сибирский онкологический журнал \*
- Социология медицины
- Стоматология \*
- Стоматология детского возраста и профилактика \*
- Судебно-медицинская экспертиза
- Терапевтический архив \*
- Травматология и ортопедия России \*
- Уральский медицинский журнал
- Урология \*
- Успехи геронтологии \*
- Успехи современной биологии \*
- Фармация
- Хирургия позвоночника\*
- Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова \*
- Эндоскопическая хирургия \*
- Эпидемиология и инфекционные болезни \*

12-14 февраля 2007 года в г. Москве под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов для врачей практического здравоохранения будет проходить IX научно-образовательный форум «КАРДИОЛОГИЯ 2007»

## **ЗАЯВКА НА УЧАСТИЕ ДЕЛЕГАТА IX ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ФОРУМА «КАРДИОЛОГИЯ 2007»**

**Дата и место проведения:** 12-14 февраля 2007 г., Москва, Центр международной торговли, Краснопресненская наб., д. 12, подъезд №4  
**Проезд:** Москва, ст. метро «Улица 1905 года», далее пешком 10 мин. до ЦМТ

Для участия в форуме Вам необходимо заполнить НАСТОЯЩУЮ ЗАЯВКУ (разборчиво), ПЕРЕДАТЬ ее ВМЕСТЕ С КОПИЕЙ КВИТАНЦИИ/ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ об оплате по факсам: 938 2458, 938 9211 Оригинал ЗАЯВКИ И КВИТАНЦИИ/ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ предъявлять при регистрации

**Регистрация делегатов форума состоится: 12 февраля с 8.00  
Крайний срок подачи ЗАЯВКИ: 25 января**

Ф.И.О. (полностью) \_\_\_\_\_

Название лечебного учреждения \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Рабочий тел/факс с кодом города \_\_\_\_\_

Адрес места работы (город, индекс, улица, дом, корпус) \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС** 1200 руб.,  
включая НДС 18% (183 руб. 05 коп.)

В регистрационный взнос входит: Каталог выставки с программой форума, «Материалы форума», сертификат делегата, бэдж, ручка, блокнот, посещение выставки, прослушивание всех докладов и лекций

**ПОЛУЧАТЕЛЬ:**

ЗАО «МЕДИ ЭКСПО». ИНН/КПП 7707223607/ 771301001 Р/с 40702810800000001141

в ООО КБ «Славянский Кредит», г. Москва, к/с 30101810200000000788, БИК 044585788

**Назначение платежа: Участие в форуме «КАРДИОЛОГИЯ 2007», Ф.И.О., в том числе НДС (183 руб. 05 коп.)** Платежный документ, в котором НДС не выделен отдельной строкой с указанием суммы, приниматься к регистрации не будет

**УСЛОВИЯ ОПЛАТЫ:**

ОПЛАТА РЕГИСТРАЦИОННОГО ВЗНОСА

производится по безналичному расчету.

**ОПЛАТА НАЛИЧНЫМИ НЕВОЗМОЖНА**

В СЛУЧАЕ НЕПРИБЫТИЯ ДЕЛЕГАТА НА ФОРУМ РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС НЕ ВОЗВРАЩАЕТСЯ!

### **БРОНИРОВАНИЕ ГОСТИНИЦ**

**Иногородним гостям услуги по бронированию гостиницы предоставляет наш партнер - компания «Отель Сервис»**

**При бронировании гостиницы обязательно сообщите, что Вы участник форума «Кардиология»**

Заказ осуществляется в соответствии с Вашей заявкой, которую Вы можете отправить нам по электронной почте на адрес

**manager@hservice.ru,**

на наш факс **+7(495) 781-08-26**

либо по тел. **+7(495) 781-08-26, 740-95-40**

ФГУ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ РОСЗДРАВА  
СЕКЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО  
ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г.МОСКВЫ  
ГЛАВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИИ  
САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ФНП РОССИИ «ПРОФКУРОРТ»  
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

**VII РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
«РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»  
Москва, 16-18 мая 2007 г**

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

*Уважаемые коллеги!*

ГНИЦ профилактической медицины **16-18 мая 2007 г.** проводит **VII Всероссийскую научную конференцию "Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии"**.

**Место проведения:** Москва, Санаторий «Архангельское» Главного Медицинского Управления Минобороны России.

**Тематика конференции:** Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на госпитальном, санаторном и поликлиническом этапах. Медикаментозная и немедикаментозная вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

**Практический семинар с вручением сертификата ВНОК:** "Кардиореабилитация, лечение и вторичная профилактика ССЗ".

**Правила оформления тезисов:**

1. Тезисы принимаются Оргкомитетом **до 15 марта 2007 г.**
2. Объем тезисов - рамка 160x230 мм (только **1 страница!**). Желательно использование лазерного или струйного принтера. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки - фамилия и инициалы авторов, **без указания** научных степеней и титулов; с новой строки - учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются в 2 экземплярах (в том числе обязательно на новой дискете). На втором экземпляре тезисов следует указать адрес для переписки, телефон, факс.

Ответственный секретарь конференции: д.м.н. **Бубнова Марина Геннадьевна**, тел./факс: (495) 624-01-15

**Тезисы и заявки на выступления** направлять по адресу Оргкомитета, Ответственному секретарю – д.м.н. **Бубновой Марине Геннадьевне**.

**Организационный взнос** в размере 300 рублей оплачивается при регистрации.

**Заявку на бронирование мест в гостинице** направлять в адрес Оргкомитета, ст. научн. сотр. **Красницкому Владимиру Борисовичу**  
Тел.: (495) 627-03-03; E-mail: Kras-VB@yandex.ru

**Адрес оргкомитета:** 101953 Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, Оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624-01-15, 623-59-17

E-mail: [MBubnova@gnicPM.ru](mailto:MBubnova@gnicPM.ru) или [Oganov@Online.Ru](mailto:Oganov@Online.Ru) (для М.Г. Бубновой)

## При оформлении статей для печати редакция просит придерживаться следующих правил

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя на первой странице.
2. Вначале пишутся название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, из которого вышла статья, город, страна.
3. Статью должны подписать все авторы. **Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может связываться, его адрес (с почтовым индексом), телефоны, факс и при наличии – адрес электронной почты (e-mail).**
4. 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.
5. Статьи, основанные на описании оригинальных исследований должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
6. Статья должна быть напечатана шрифтом 12 кегля на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Статьи принимаются в двух экземплярах на бумаге, оба направляются в адрес редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант статьи на дискете или по электронной почте в виде приложенного файла (в адрес редакции и издательства: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru) и [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)). Электронный вариант статьи должен быть представлен в текстовом редакторе «MS Word».
7. 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.
8. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
9. Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Названия, 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.
10. 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.
11. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
12. 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.
13. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
14. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту.
15. 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.
16. 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.».
17. 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.
18. Редколлегия имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (научного редактирования). Заключение и рекомендации научного редактора могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции, редколлегия может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
19. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статью, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
20. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
21. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
22. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

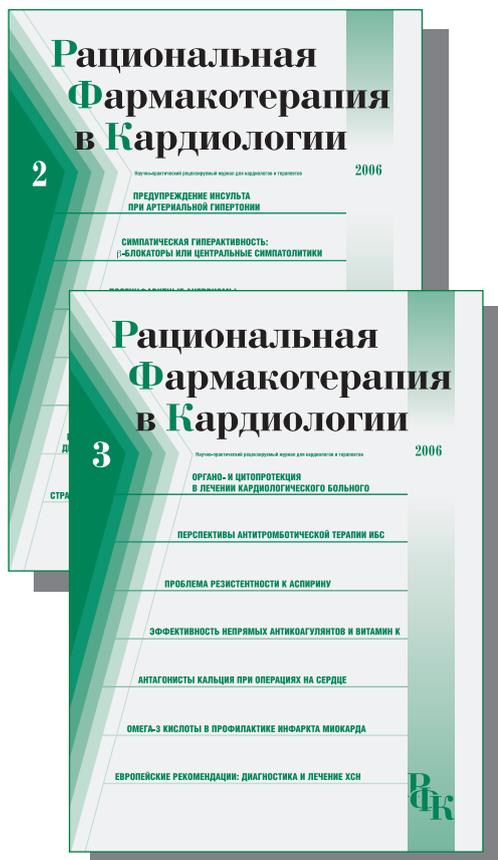
### Статьи следует направлять по адресу:

Адрес редакции:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117-119

тел.: (495) 625-37-49

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



## Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169), Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2007 года через издательство.

Вид подписки	Стоимость 1 номера	Стоимость подписки на 1-е полугодие 2007 года (2 номера)
Для индивидуальных подписчиков	120 руб	240 руб
Для предприятий и организаций	210 руб	420 руб

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_ коп.

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

Кассир

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_ коп.

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

### Квитанция

Кассир





# Кордафлекс® РД 40мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

*Качество швейцарских часов*



**Новое**  
для приема **Раз в День**



*Оптимальный выбор при лечении АГ у пожилых больных*



# Кордафлекс® 20мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ РЕТАРД

#### Кордафлекс РД\*

Per. № ЛС-001219 от 03.02.2006

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина с контролируемым высвобождением 40 мг по 10 и 30 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 1 раз в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

#### Кордафлекс® 20 мг

Per. № П №012475/02 25.11.2003

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина ретард 20 мг по 30 и 60 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 2 раза в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

- **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нифедипину или любому другому компоненту препарата. Выраженная артериальная гипотензия с риском коллапса при сердечно-сосудистом шоке с дыхательными проявлениями. Нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью.
- **Побочное действие.** Гиперемия кожных покровов, артериальная гипотензия, периферические отеки, тахикардия.
- **Предупреждения.** У больных пожилого возраста начальную дозу следует снизить в 2 раза. Возможно лечение Кордафлексом РД и 20 мг беременных женщин. Следует избегать назначения Кордафлекса в период лактации.

Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва

123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29

E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:

Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67





**ЭНАМ<sup>®</sup>**   
Эналаприл Малеат

2.5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

В гармонии с Вашим сердцем

**Осуществляет эффективный контроль АД в течение суток**

**Защита органов-мишеней: сердца, сосудов, почек**

**Оказывает благоприятный эффект при метаболических нарушениях**

**Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений**

