

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

2

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2005

НАРУШЕНИЯ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АД

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ
И ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ**

**«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ»
ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИБС**

**СТАТИНЫ:
ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

**КОНТРОЛЬ СИСТОЛИЧЕСКОГО АД:
КАКОЕ СРЕДСТВО ВЫБРАТЬ ?**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНФАРКТУ
МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

**МЕДИЦИНА И ПРАВО:
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА**

РФК

Квадроприл®

спираприл

НАДЕЖНОСТЬ • ЭФФЕКТИВНОСТЬ • БЕЗОПАСНОСТЬ • УДОБСТВО

Ингибитор АПФ
для реальной клинической практики

PLIVA  cardio

4 етыре точки опоры

-  максимальный период полувыведения среди современных антигипертензивных препаратов
-  сбалансированный двойной путь выведения (печень:почки = 50:50)
-  безопасная длительная профилактика осложнений артериальной гипертензии у больных с множественными факторами сердечно-сосудистого риска
-  комфортное лечение

1 ФОРМА
ДОЗИРОВКА
ТАБЛЕТКА
ДЕНЬ

 PLIVA

AWD
pharma



Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61

Тел. (095) 937-23-20; факс (095) 937-23-21; e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2005; т.1, №2

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)

Довгалевский П.Я. (Саратов)

Задионченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Кательническая 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)

Фомина И.Г. (Москва)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Адрес редакции:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10. Тел. 925 3749

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: (095) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТПК «Центробланк»

Москва, ул. Болотниковская, д. 11, корп. 1.

© РФК, 2005

© ООО "Столичная издательская Компания", 2005

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ГИПОТЕНЗИВНАЯ, ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРАПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б. 4

ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗЫ НА СТЕПЕНЬ НОЧНОГО СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ
СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Аничков Д.А., Шостак Н.А. 9

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РИЛМЕНИДИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ

Тихонов П.П., Соколова Л.А. 14

ОЦЕНКА РАВНОМЕРНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА ДВУХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НИФЕДИПИНА С ПОМОЩЬЮ СУТОЧНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Горбунов В.М., Алимова Е.В., Деев А.Д. 20

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ БЕТАГИСТИНА ДИГИДРОХЛОРИДА
С АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М.,
Мельников О.А., Воронина В.П., Жигарева И.П. 25

СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПО ДАННЫМ ОПРОСА ВРАЧЕЙ ВОЛГОГРАДА И ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Марцевич С.Ю., Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Климаков А.В. 32

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В., Козырева М.П.,
Семенова Ю.Э., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. 37

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

Бланк подписки через издательство на 99 стр.

ШКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Белолипецкая В.Г., Суханов Я.В. 43

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СВЯЗАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Карпов Ю.А. 48

СНИЖЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ВСЕ ЛИ ПРЕПАРАТЫ ОДИНАКОВЫ?

Недогода С.В. 54

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

КОММЕНТАРИИ К ЕВРОПЕЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ОСТРОМУ ИНФАРКТУ МИОКАРДА

С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 61

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Рабочая группа Европейского общества кардиологов по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST 62

МЕДИЦИНА И ПРАВО

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Кущенко В.В. 96

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ СОСТОЯНИЙ 102

Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2005; v.1, N 2

CONTENT

EDITORIAL 3

ORIGINAL STUDIES ARTERIAL HYPERTENSION

ANTIHYPERTENSIVE, ORGAN PROTECTIVE, AND METABOLIC EFFICIENCY OF SPIRAPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Leonova M.V., Demidova M.A., Tarasov A.V., Belousov Y.B. 4

INFLUENCE OF MENOPAUSE ON BLOOD PRESSURE DIPPING IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME: A CASE-CONTROL STUDY

Anichkov D.A., Shostak N.A. 9

ASSESSMENT OF RILMENIDINE EFFICIENCY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH DETERIORATION OF DAILY PROFILE OF BLOOD PRESSURE

Tikhonov P.P., Sokolova L.A. 14

COMPARISON OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECT EQUABILITY FOR TWO PRESENTATION OF NIFEDIPINE

Gorbunov V.M., Martsevich S.Y., Alimova E.V., Deev A.D. 20

ASSESSMENT OF INFLUENCE OF BETAGISTIN IN COMBINATION WITH ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON QUALITY OF LIFE AND NEUROLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH STABLE ARTERIAL HYPERTENSION AND DIZZINESS

Andreeva G.V., Martsevich S.Y., Gorbunov V.M., Melnikov O.A., Voronina V.P., Zhigareva I.P. 25

THE STATE OF ARTERIAL HYPERTENSION DIAGNOSTICS AND TREATMENT, ACCORDING TO THE RESULTS OF THE POLL AMONG PHYSICIANS OF VOLGOGRAD AND VOLGOGRAD REGION

Martsevich S.Y., Oganisyan N.S., Dmitrieva N.A., Klimakov A.V. 32

ISCHEMIC HEART DISEASE

INFLUENCE OF MILDRONATE ON EFFICIENCY OF ANTIANGINAL THERAPY IN PATIENTS WITH STABLE BURDEN ANGINA

Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lukina Y.V., Kozireva M.P., Semyonova Y.E., Deev A.D., Martsevich S.Y. 37

COURSE OF CLINICAL PHARMACOLOGY

PHARMACOKINETIC RESEARCHES AND PRACTICAL MEDICINE

Belolipetskaya V.G., Sukhanov Y.V. 43

POINT OF VIEW

STATINES IN PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS CONNECTED DISEASES: EFFICIENCY AND SAFETY

Karpov Y.A. 48

SYSTOLIC BLOOD PRESSURE REDUCTION: DO ALL THE DRUGS HAVE THE SAME EFFICIENCY?

Nedogoda S.V. 54

THERAPY GUIDELINES

MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS PRESENTING WITH ST-SEGMENT ELEVATION

The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology 61

MEDICINE AND LAW

INFORMED CONSENT OF PATIENT ON MEDICAL INTERFERENCE

Kuschenko V.V. 96

PHARMACOTHERAPY OF CONCOMITANT CONDITIONS

..... 102



ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

Перед вами второй номер научно-практического рецензируемого журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». В нем мы продолжаем знакомить читателей с проблемами, затронутыми в первом номере журнала. Наша основная цель – рассказать об основных достижениях в области лекарственной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, научить врача сделать правильный выбор при назначении медикаментозного лечения.

В этом номере представлены результаты нескольких оригинальных исследований.

В статье Леоновой М.В. и соавт. показано, что ингибитор АПФ спираприл помимо антигипертензивного действия обладает выраженным нефро- и вазопротективным эффектом, сочетающимся с метаболической нейтральностью в отношении липидов и углеводов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией.

Статья Аничкова Д.А. и Шостак Н.А. посвящена влиянию менопаузы на суточный профиль АД у женщин с метаболическим синдромом. Показано, что менопауза ассоциируется с недостаточным снижением систолического АД ночью. Следующая статья также сфокусирована на недостаточном снижении ночного АД. Ее авторы (Тихонов П.П. и Соколова Л.А.) предполагают, что причиной этого может быть гиперактивность симпатической нервной системы. Данная точка зрения подтверждается результатами исследования, показавшими, что рилменидин, который прямо снижает симпатическую гиперактивность, не только снижает АД, но способствует нормализации суточного профиля АД, особенно у больных с его недостаточным снижением в ночное время.

В публикации Андреевой Г.Ф. и соавт. сообщается, что добавление бетагистина к антигипертензивной терапии оказывает положительное влияние на все основные показатели качества жизни у больных артериальной гипертензией и гиповолемией.

Оценка представлений врачей о некоторых принципах диагностики и ведения больных артериальной гипертензией представлена в статье С.Ю. Марцевича и соавт. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточном знакомстве врачей (терапевтов и кардиологов) с критериями разделения пациентов по категориям сердечно-сосудистого риска, определения степени артериальной гипертензии по уровню АД, а также с основными принципами лечения таких пациентов.

Информативность показателей равномерности антигипертензивного эффекта, полученных с использованием метода суточного мониторирования АД, рассматривается в статье Горбунова В.М. и соавт.

Несмотря на широкое применение инвазивных методов лечения ИБС, повышение эффективности антиангинальной

терапии остается важной проблемой кардиологии. Возможность использования милдроната для решения этой проблемы представлена в статье Кутишенко Н.П. и соавт.

Знание основ клинической фармакокинетики абсолютно необходимо любому врачу-клиницисту. В статье В.Г. Белолипецкой и Я.В. Суханова освещены практические аспекты этой науки, которые помогут врачу разобраться в качестве лекарств, в особенности в тех случаях, когда надо оценить качество очередного появившегося на рынке дженерика.

В разделе «Точка зрения» публикуются две статьи.

Профессор Карпов Ю.А. пишет о современных взглядах на использование статинов в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом. Представлены аргументы в пользу более низких целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности.

Профессор Недогода С.В. концентрирует свое внимание на значимости систолического АД в прогнозе артериальной гипертензии и оценивает эффективность различных групп антигипертензивных препаратов в коррекции повышенного систолического АД.

Редколлегия считает необходимым знакомить читателей с основными международными документами, в которых отражены современные принципы лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В этом номере мы публикуем Рекомендации по лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Этот документ создан виднейшими специалистами Европейского общества кардиологов и является обобщением данных доказательной медицины и огромного клинического опыта. Безусловно, эти Рекомендации могут стать важным помощником практического врача. Следует сказать, однако, что в России в силу ряда объективных причин не все пункты этих Рекомендаций могут быть выполнены буквально, о чем упомянуто в редакционном комментарии.

Мы продолжаем освещать правовые вопросы медицины и публикуем статью профессора права Кущенко В. В., которая знакомит нас с относительно новой для нашей страны проблемой информирования больного о проводимом лечебном вмешательстве и возможности самостоятельного выбора такого вмешательства.

От имени Редколлегии выражаю благодарность всем авторам, приславшим свои работы в редакцию, и фармацевтическим компаниям, поддержавшим выход этого номера.

Читатели могут подписаться на журнал через почтовые отделения на территории всей России, начиная с первого полугодия 2006 г. Индексы агентства «Роспечать» указаны на титульной странице. Те, кому удобнее или представляется более экономичным подписаться прямо через издательство, найдут необходимый подписной купон и инструкции на странице 99.

В заключение призываю Вас к активному сотрудничеству с журналом «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». Желаю Вам, Читатель, крепкого здоровья и успехов в работе и личной жизни.

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ГИПОТЕНЗИВНАЯ, ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРАПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М.В. Леонова, М.А. Демидова, А.В. Тарасов, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва

Гипотензивная, органопротективная и метаболическая эффективность спираприла у больных артериальной гипертензией

М.В. Леонова, М.А. Демидова, А.В. Тарасов, Ю.Б. Белоусов.

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, Москва

Цель. Изучить гипотензивную, органопротективную и метаболическую эффективность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) спираприла у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование было включено 30 больных АГ I-II степени тяжести и различным сердечно-сосудистым риском. Спироприл назначали в дозе 3 мг/сут однократно. При необходимости через 2 недели дозу повышали до 6 мг/сут, а еще через 4 нед добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут. Лечение продолжалось в течение 16 нед. До и через 16 нед лечения выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). В эти же сроки проводились вазодилатационные пробы на реактивную гиперемия и нитроглицерин, определялись уровни микроальбуминурии и β_2 -микроглобулинурии, изучались показатели метаболизма липидов и глюкозы, заполнялись опросники качества жизни.

Результаты. 27 больных АГ закончили исследование по протоколу. Лечение спираприлом в течение 16 нед вызывало нормализацию артериального давления у 60% больных, снижало уровень микроальбуминурии ($p<0,05$) и β_2 -микроглобулинурии ($p<0,05$), восстанавливало значительно нарушенную функцию эндотелия по результатам вазодилатационных проб ($p<0,01$), повышало качество жизни больных ($p<0,05$). Спироприл не изменял показатели липидного и углеводного метаболизма, несмотря на то, что в 1/3 случаев применялся в комбинации с гидрохлортиазидом.

Заключение. Спироприл является высоко эффективным антигипертензивным препаратом, обладает органопротективным действием и метаболической нейтральностью. Выявленные свойства позволяют рекомендовать его больным АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спираприл, эндотелиальная функция, нефропротекция, липиды, метаболизм глюкозы.

РФК 2005; 2: 4-8

Antihypertensive, organ protective, and metabolic efficiency of spirapril in patients with arterial hypertension

M.V. Leonova, M.A. Demidova, A.V. Tarasov, Y.V. Belousov

Department of clinical pharmacology, Russian State Medical University, Moscow

Aim. To estimate antihypertensive, organ protective and metabolic efficiency of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor spirapril in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. 30 patients with AH of I-II grade with different cardiovascular risk were included into the study. Spirapril was prescribed in the dose of 3 mg once daily. If necessary, daily dose could be increased to 6 mg after two weeks, and after next 4 weeks hydrochlorothiazide in daily dose 12,5-25 mg could be added. Treatment lasted 16 weeks. Before and after 16-week treatment ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was carried out. At the same time vasodilatation tests for reactive hyperemia and nitroglycerin were held, microalbuminuria and β_2 -microglobulinuria levels were defined, figures of lipid and glucose metabolism were studied, questionnaires for quality of life were filled in.

Results. 27 patients with AH finished the study according to protocol. Treatment with spirapril within 16 weeks caused normalization of blood pressure in 60% of patients, decreased levels of microalbuminuria ($p<0,05$) and β_2 -microglobulinuria ($p<0,05$), recovered significantly disrupted endothelial function according to the results of vasodilatation tests ($p<0,01$), improved patients quality of life ($p<0,05$). Spirapril didn't change lipid and glucose metabolism, regardless that in 1/3 of cases it was used in combination with hydrochlorothiazide.

Conclusion. Spirapril is a highly efficient antihypertensive drug with organ protective effect and metabolic neutrality. According to the revealed qualities it can be recommended to patients with AH with high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, spirapril, endothelial function, nephroprotection, lipids, glucose metabolism.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 4-8

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в XXI веке, для лечения которого создан наиболее широкий выбор лекарственных препаратов. Особое место среди них занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) как средства наилучшей защиты органов-мишеней АГ. Это наиболее часто назначаемые гипотензивные препараты, по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР более 75% пациентов с АГ в России применяют ингибиторы АПФ [1].

Класс ингибиторов АПФ характеризуется большим многообразием препаратов, отличающихся клинико-фармакологическими характеристиками, влияющими на их выбор.

К новым представителям класса ингибиторов АПФ относится Спиреприл (Квадроприл® фирмы «Плива»), зарегистрированный в России в 1999 г.

Спиреприл отличается высокой липофильностью, тканевой специфичностью и двойным путём элиминации (почечным и печёночным). Благодаря высокой пенетрирующей способности оказывает влияние на тканевую ренин-ангиотензиновую систему, обеспечивая органопротективное и антипролиферативное действие. Спиреприл относится к препаратам длительного действия, период полувыведения составляет 40 ч, что позволяет применять его один раз в сутки.

Клиническая эффективность Спиреприла (Квадроприла®) была изучена в 2 крупных национальных клинических исследованиях – КВАДРИГА (2002) и ПРОЛОГ (2005), показавших его высокую гипотензивную эффективность и хорошую переносимость [2,3].

Однако представляет интерес изучение не только гипотензивной, но также органопротективной и метаболической активности спиреприла у пациентов с АГ, что явилось целью нашего исследования.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование было включено 30 больных АГ 1-2 степени тяжести; из них 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 38 до 70 лет (средний возраст $59,6 \pm 1,6$ лет). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Стратификация пациентов по степени риска развития осложнений [4]: со средним риском – 18 больных (60%), с высоким риском – 9 человек (30%), с очень высоким риском – 3 человека (10%).

За 7 – 14 дней до начала исследования пациентам отменялась предшествующая гипотензивная терапия, после чего проводилась оценка исходного уровня артериального давления (АД), соответствие критериям включения и исключения.

Пациенты осматривались врачом через 2, 4, 8, 12

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Показатель
Мужчины/женщины, n (%)	14/16 (46% / 54%)
Средний возраст, лет	$59,6 \pm 1,6$
Длительность гипертонии, лет	$8,4 \pm 1,5$
Наличие факторов риска, n (%)	
1	2 (6,7%)
2	18 (60%)
3 и более	10 (33,4%)
n – количество больных	

и 16 нед; продолжительность исследования составила 18 нед. Регистрация АД проводилась по методу Короткова в положении сидя и стоя.

Препарат Спиреприл (Квадроприл®) назначался в начальной дозе 3 мг однократно в сутки в утренние часы. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед увеличивали дозу до 6 мг в сутки и еще через 4 нед добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 – 25 мг в сутки.

Больным проводилось амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) до и в конце лечения. Параметры оценки СМАД: средние суточные, средние дневные, средние ночные значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД); нормальный уровень по данным СМАД $\leq 135/85$ мм рт.ст.

Для оценки гипотензивной эффективности Квадроприла® использовались следующие критерии: 1) нормализация АД – достижение его значения 140/90 мм рт. ст. и менее (полный эффект); 2) снижение ДАД не менее 10 мм рт. ст. – частичный эффект.

Вазопротективный эффект оценивали по выраженности влияния на эндотелиальную функцию с использованием неинвазивных вазодилатационных проб с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация, ЭНЗВД) [5]. Измерения диаметра плечевой артерии проводились на аппарате Diasonics SPA1000, оборудованном датчиками 3,5 и 7,5 МГц. За нормальную ЭЗВД принимали показатели прироста дилатации артерии на 10%, за нормальную ЭНЗВД – прирост более 15%. Кроме того, оценивался индекс вазодилатации (ИВД) – отношение степени прироста ЭНЗВД к приросту ЭЗВД (нормальный индекс 1,5 – 1,9).

Оценка нефропротективного действия Спиреприла (Квадроприла®) проводилась с помощью изучения уровня микропротеинурии; оценивалась микроальбуминурия (показатель клубочковой проницаемости) в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе «Коне-Ультра» (Финдляндия) с помощью набора реактивов фирмы «Коне» (норма – не более 25 мг/л) и β_2 -микроглобулинурия (показатель

канальцевой реабсорбции) в утренней порции мочи с помощью набора реактивов Pharmacia-diagnostics (норма – не более 0,37 мг/л).

Оценка метаболических эффектов Спироприла (Квадроприла®) проводилась по показателям биохимических анализов (мочевина, креатинин, калий, мочевая кислота), липидного спектра (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), углеводного обмена (глюкоза плазмы, гликозилированный гемоглобин, инсулин).

Безопасность Спироприла (Квадроприла®) при длительном применении у больных АГ оценивалась по побочным явлениям, отклонениям в результатах электрокардиограммы и лабораторных показателей.

В начале и конце исследования (через 16 нед) пациенты заполняли анкеты качества жизни SF-36 в русскоязычной адаптированной версии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность определялась при помощи t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Оценка гипотензивной эффективности

Закончили исследование по протоколу 27 больных. Выбыло из исследования 3 пациента: 2 пациента - в связи с неэффективностью проводимой терапии, 1 пациент – в связи с обострением ишемиче-

ской болезни сердца.

Через 16 нед лечения Спироприлом (Квадроприлом®) уровня целевого АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) при офисном измерении достигли 16 человек (60%). Из них на дозе 3 мг/сут Спироприла целевое АД достигнуто у 6 человек, на дозе 6 мг/сут – 8 человек, на комбинированной терапии с гидрохлортиазидом – 4 человека. У 9 пациентов, не достигших целевого АД, при офисном измерении среднее АД в положении сидя снизилось на 10 мм рт. ст. и более. В целом за период лечения 21 пациенту потребовалось увеличение дозы препарата Спироприла до 6 мг в сутки и 10 пациентам потребовалось добавить к терапии гидрохлортиазид.

Гипотезный эффект на фоне терапии Спироприлом (Квадроприлом®) в режиме титрования доз развивался постепенно, динамика офисного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных АГ, принимавших Спироприла (Квадроприла®), представлена в табл. 2.

По данным СМАД через 16 нед наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД в дневное и ночное время. Нормализация уровня среднесуточного АД (менее 135/85 мм рт. ст.) отмечена у 19 пациентов. Улучшились показатели суточного индекса (СИ) как для САД, так и для ДАД; при этом нормальный суточный индекс АД (dippers) имели 9 (30%) пациентов, по окончании исследования количество dippers увеличилось до 16 (50%) человек. Динамика показателей АД по данным СМАД представлена в табл. 3.

Таблица 2. Динамика офисного АД, ЧСС у больных АГ в ходе исследования

Параметры	Исходно	Через 4 недели	Через 8 недели	Через 16 недель
САД, мм рт. ст.	145,6 $\pm$ 9,5	132,7 $\pm$ 8,9	123,8 $\pm$ 8,1*	114,3 $\pm$ 7,4*
ДАД, мм рт. ст.	95,2 $\pm$ 5,6	78,9 $\pm$ 5,2*	75,5 $\pm$ 5,0*	71,0 $\pm$ 4,6**
ЧСС, уд/мин	66,3 $\pm$ 4,3	65,2 $\pm$ 4,2	64,9 $\pm$ 4,2	62,8 $\pm$ 4,1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с исходными данными.

Таблица 3. Динамика АД по СМАД до и после лечения

Параметры	Исходно	Через 16 недель
Среднее САД, мм рт. ст.	146,0 $\pm$ 5,7	115,3 $\pm$ 7,3*
Среднее ДАД, мм рт. ст.	85,3 $\pm$ 3,5	70,2 $\pm$ 4,8*
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	149,6 $\pm$ 5,8	119,5 $\pm$ 7,7*
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	88,8 $\pm$ 3,6	73,5 $\pm$ 5,0*
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	140,0 $\pm$ 5,8	103,5 $\pm$ 7,9*
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	62,5 $\pm$ 3,4	62,7 $\pm$ 5,1
СИ САД	8,3 $\pm$ 4,5	11,7 $\pm$ 4,3*
СИ ДАД	11,8 $\pm$ 4,9	17,8 $\pm$ 4,7*

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Оценка вазопротективного действия

При исследовании эндотелиальной функции оценивался прирост дилатации плечевой артерии в сравнении с исходным диаметром в пробе с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и в пробе с нитроглицерином (ЭНЗВД). Исходно у больных имело место нарушение вазодилатации преимущественно за счет ЭЗВД: прирост в пробе с реактивной гиперемией составил в среднем 4,1%, прирост в пробе с нитроглицерином – 11,8%, в результате ИВД составил 2,9. На фоне терапии Спиреприлом (Квадроприлом®) наблюдалась нормализация вазодилатирующей функции: прирост ЭЗВД составил 10,7% и ЭНЗВД – 18,8%, а ИВД достиг 1,7 (данные статистически достоверны, $p < 0,01$).

Оценка нефропротективного действия

Исходно у 18 пациентов наблюдалась микроальбуминурия (МАУ) и у 15 пациентов – β_2 -микроглобулинурия. У пациентов с микропротеинурией на фоне лечения Спиреприлом (Квадроприлом®) наблюдалось значительное и достоверное снижение уровня экскретируемого белка, причем количество альбумина уменьшилось более чем в 5 раз и нормализовалась

экскреция β_2 -микроглобулина. У пациентов же с отсутствием микропротеинурии в процессе терапии нарастания этих показателей не отмечалось. Изменения микропротеинурии у больных АГ приведены в табл. 4.

Оценка метаболических эффектов

Уровень азотемии (мочевины и креатинина плазмы), калия, мочевой кислоты у больных АГ в течение 16 нед лечения Спиреприлом (Квадроприлом®) статистически не изменился и оставался в пределах нормальных значений. Индивидуальных отклонений биохимических показателей также не отмечалось (табл. 5).

Показатели углеводного обмена у больных АГ также не изменились на фоне терапии Спиреприлом (Квадроприлом®); уровень гликозилированного гемоглобина как наиболее достоверный маркер гипергликемии оставался стабильно нормальным; уровень инсулина в среднем по группе больных также статистически не изменился.

Показатели липидного спектра, включая средний уровень холестерина и его фракций, триглицеридов оставались повышенными в период лечения Спиреприлом (Квадроприлом®), средний уровень ЛПВП ос-

Таблица 4. Динамика показателей микропротеинурии

Группы больных	До лечения		После лечения	
	МАУ, мг/л	β_2 -микроглобулин, ммоль/л	МАУ, мг/л	β_2 -микроглобулин, ммоль/л
Больные с микропротеинурией	113,4 ± 29,6	0,56 ± 0,08	19,9 ± 2,8*	0,31 ± 0,05*
Больные без микропротеинурии	8 ± 0,95	0,19 ± 0,02	7,42 ± 1,04	0,18 ± 0,01
Вся группа	37,2 ± 17,3	0,24 ± 0,02	23,6 ± 11,4*	0,22 ± 0,024

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Таблица 5. Динамика метаболических показателей при применении Квадроприла

Показатель	До лечения	После лечения
Креатинин, мкмоль/л	84,0 ± 4,6	86,0 ± 4,6
Мочевина, ммоль/л	7,2 ± 0,6	6,0 ± 0,5
Калий, ммоль/л	4,5 ± 0,2	4,9 ± 0,1
Мочевая кислота, мкмоль/л	367,9 ± 35	325,0 ± 30
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,1	5,2 ± 0,2
Гликозилированный гемоглобин, %	5,3 ± 0,1	5,3 ± 0,1
Инсулин, мкМЕ/мл	6,8 ± 1,2	5,7 ± 0,6
Холестерин, ммоль/л	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,03	1,7 ± 0,2

тавался в пределах нормальных значений (табл. 5). У 11 пациентов с исходно повышенным уровнем холестерина ($5,7 \pm 0,6$ ммоль/л) не наблюдалось его снижения ($6,4 \pm 0,7$ ммоль/л). У 19 пациентов с исходно повышенным уровнем триглицеридов было выявлено его достоверное снижение (с $2,3 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни пациентов с АГ проводилась с помощью общего опросника SF-36. Показатели качества жизни у больных АГ снижены в сравнении со здоровыми лицами, наиболее значимое снижение наблюдалось по шкалам ролевого физического функционирования и социальной активности (данные достоверны) (табл. 6). Гипотензивная терапия Спиреприлом (Квадреприлом®) существенно улучшает показатели качества жизни по большинству шкал физического и психического здоровья.

Таким образом, Спиреприл (Квадреприл®) представляет новое поколение ингибиторов АПФ, обладающих высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с АГ. В течение непродолжительного 16-недельного лечения Спиреприлом (Квадреприлом®) отмечалась нормализация уровня АД у 60% больных, что согласуется с результатами гипотензивной эффективности в исследовании ПРОЛОГ.

В нашем исследовании у всех пациентов отмечалось выраженное нефро- и вазопротективное действие препарата. У пациентов с наличием протеинурии на фоне терапии квадроприлом наблюдалось клинически значимое снижение и нормализация экскреции альбуминов с мочой как результат уменьшения повреждения почечного фильтра, а также нормализация экскреции β_2 -микроглобулина, отражающего нарушения канальцевой реабсорбции белков. Спиреприл (Квадреприл®) восстанавливал значительно нарушенную вазодилатирующую функцию сосудов у больных с АГ, в чем проявлялось его вазопротективное действие. Кроме того, отличительным свойством Спиреприла (Квадреприла®), несмотря на комбинацию у 1/3 больных с гидрохлортиазидом, стало не только нейтральное действие на метаболизм липидов и углеводов, но и благоприятные изменения уровня триглицеридов, особенно у пациентов с дислипидемией.

Совокупность органопротективных и метаболических эффектов квадроприла позволяет широко использовать его в клинической практике для лечения пациентов с сопутствующими факторами риска (дислипидемией, нарушениями углеводного обмена) и с наличием поражения органов-мишеней АГ.

Таблица 6. Качество жизни в группе пациентов, принимавших Квадреприл

Показатели качества жизни	До лечения (1)	После лечения (2)	Здоровые (n=115) [§] (3)
Физическое функционирование	70,4±20,7	73,8±20,4	78,8±2,3
Ролевое физическое функционирование	35±19,6*	62,7±14,4**	81,7±2,6
Общее здоровье	49,8±24,8	60±21,7**	62,8±2,3
Жизнеспособность	43,8±18,1	56,6±15,6**	78,0±1,0
Социальная активность	55,1±10,2*	70,3±21,7**	81,3±2,2
Ролевое эмоциональное функционирование	41,7±23,8	71,3±21,1**	61,7±2,4
Психическое здоровье	48,6±18,0	59±14,7**	76,3±1,1
* Данные статистически достоверны с контролем, $p_{1-3} < 0,05$.			
** Данные статистически достоверны с данными до лечения, $p_{1-2} < 0,05$			
§ данные центра по изучению качества жизни [6]			

Литература

1. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России. Качественная клиническая практика, 2004; №1:17-27
2. Карпов Ю.А., Деев А.Д.. Российское исследование эффективности и переносимости Квадреприла® (спиреприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА – КВАДРОПРИЛ И ГИПЕРТОНИЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ). Сердце 2002;2(3):1-3.
3. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия в России: исследование ПРОЛОГ как способ доказательства возможностей современной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005;1:4-8.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), М, 2004
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction on children and adults on risk of atherosclerosis. Lancet, 1992;340:1111-1115.
6. Мясоедова Н.В., Леонова М.В. Изучение качества жизни у больных артериальной гипертензией и влияние гипотензивной терапии. Качество жизни. Медицина, 2003;2:48-52

ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗЫ НА СТЕПЕНЬ НОЧНОГО СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
Российского государственного медицинского университета, Москва

Влияние менопаузы на степень ночного снижения артериального давления у женщин с метаболическим синдромом: исследование случай-контроль

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета, Москва

Цель. Изучить, влияет ли менопауза на степень ночного снижения артериального давления (АД) у женщин с метаболическим синдромом.

Методы. Обследованы 84 женщины с метаболическим синдромом, из них 52 в постменопаузе (средний возраст 56 [SD 5] лет) и 32 в пременопаузе (средний возраст 44 [5] лет). Были проведены антропометрические измерения, оценены уровни офисного АД и частоты пульса, выполнены суточное мониторирование АД, исследование липидов и глюкозы сыворотки крови.

Результаты. Клинические параметры, характеризующие метаболический синдром, не отличались между группами. Число больных с недостаточным снижением АД среди женщин в постменопаузе статистически значимо не отличалось от того же числа у женщин в пременопаузе (для систолического АД: 64% против 52%, $p=0,288$; для диастолического АД: 34% против 42%, $p=0,469$). Тем не менее, при оценке степени ночного снижения систолического АД как непрерывной переменной выявлены статистически значимые различия между группами ($M \pm SEM$ [95%ДИ]: $4.4 \pm 1.5\%$ [1.4–7.3] у женщин в постменопаузе против $11.3 \pm 1.7\%$ [7.9–14.8] у женщин в пременопаузе, $p=0,011$).

Заключение. У женщин с метаболическим синдромом постменопауза ассоциируется с недостаточным снижением систолического АД в ночной период.

Ключевые слова: менопауза, суточное мониторирование АД, метаболический синдром

РФК 2005; 2: 9–13

Influence of menopause on blood pressure dipping in women with metabolic syndrome: a case-control study

D.A. Anichkov, N.A. Shostak

Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Moscow

Aim. To study if menopause influences the blood pressure (BP) decrease level during nighttime in women with metabolic syndrome.

Methods. 84 women with metabolic syndrome are examined, from them 52 are in postmenopause (average age is 56 [SD 5] years) and 32 are in premenopause (average age is 44 [5] years). Anthropomorphic measurements were made, levels of office BP and heart rate were assessed, ambulatory BP monitoring was carried out, lipids and glucose of blood serum were studied.

Results. Clinical parameters, characterizing metabolic syndrome, didn't vary between the groups. Number of patients with insufficient decrease of BP in postmenopausal women didn't differ significantly from the number of such women in premenopausal period (for systolic BP: 64% versus 52%, $p=0,288$; for diastolic BP: 34% versus 42%, $p=0,469$). Nevertheless, when evaluating the level of systolic BP decrease during nighttime as continuous variable, significant differences between groups are revealed ($M \pm SEM$ [95% CI]: $4.4 \pm 1.5\%$ [1.4–7.3] in postmenopausal women versus $11.3 \pm 1.7\%$ [7.9–14.8] in premenopausal women, $p=0,011$).

Conclusion. Postmenopause associates with insufficient systolic BP decrease during nighttime in women with metabolic syndrome.

Key words: menopause, ambulatory BP monitoring (ABPM), metabolic syndrome.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 9–13

Наступление менопаузы ассоциируется с рядом метаболических и гемодинамических нарушений, приводящих к нарастанию сердечно-сосудистого риска [1,2,3]. Характерное для женщин в постменопаузе сочетание абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и гипергликемии в настоящее время принято определять как «менопаузальный метаболический синдром» [4,5]. Как менопауза, так и метаболический синдром являются доказанными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Так, ранняя естественная менопауза увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза, в то время как хирургическая менопауза – в 7 раз [6]. Относительный риск ИБС при

наличии 3 и более компонентов метаболического синдрома у женщин составляет 5,90 (95% доверительный интервал [ДИ] 2,54–13,73), у мужчин – 2,39 (95% ДИ 1,56–3,66) [7].

Оценка степени ночного снижения артериального давления (АД) является одним из важных преимуществ амбулаторного суточного мониторирования АД [8]. В нескольких исследованиях было показано, что при недостаточном снижении АД ночью ($\leq 10\%$) увеличивается риск поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых событий [9,10]. Интересно, что в ретроспективном исследовании P. Verdecchia и соавт. [11] взаимосвязь недостаточного снижения АД ночью и будущих сердечно-сосудистых событий на-

блюдалась только у женщин, но не у мужчин.

В 3 исследованиях было показано, что у женщин в постменопаузе наблюдается недостаточное снижение АД ночью по сравнению с женщинами с сохраненной функцией яичников, причем подобные явления наблюдались как при нормальном, так и при повышенном АД [12-14]. Вместе с тем, при наличии метаболического синдрома недостаточное снижение ночного АД может быть обусловлено ожирением, нарушениями липидного и углеводного обмена [15]. Мы предприняли настоящее исследование для ответа на вопрос, влияет ли естественная менопауза на степень ночного снижения АД у женщин с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В ретроспективное исследование случай-контроль были включены женщины в возрасте от 35 до 65 лет с сочетанием артериальной гипертензии (систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.) и как минимум с двумя другими компонентами метаболического синдрома, в соответствии с модифицированными критериями Adult Treatment Panel III (ATP III) [16]: увеличением окружности талии > 88 см; уровнями триглицеридов ≥ 1.69 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1.29 ммоль/л, глюкозы натощак ≥ 5.6 ммоль/л. В исследование включали как больных с нелеченной артериальной гипертензией, так и ранее получавших антигипертензивную терапию (в этом случае за 7 дней до проведения суточного мониторинга АД отменяли антигипертензивные препараты). Критериями исключения служили: вторичная артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые события в анамнезе, аритмии, неконтролируемый или инсулинозависимый сахарный диабет, сердечная недостаточность, болезни печени и почек, использование заместительной гормональной терапии, хирургическая менопауза.

Менопаузальный статус оценивали путем опроса больных. Пременопауза определялась как наличие регулярного менструального цикла, постменопауза – как отсутствие менструаций в период более 12 мес.

Во время скрининга проводилось тщательное клиническое обследование. Были идентифицированы 98 больных, соответствующих критериям включения. Однако были исключены больные с хирургической менопаузой ($n=5$) и находящиеся в периоде перименопаузы ($n=6$). После проведения суточного мониторинга АД 3 пациентки были также исключены в связи с неудовлетворительными результатами (отсутствовали достаточные для анализа данные ночного АД). Таким образом, исследуемую группу составили 84 женщины с метаболическим син-

дромом.

Всем больным, включенным в исследование, были проведены антропометрические измерения (рост, вес с вычислением индекса массы тела, окружность талии), оценка офисного АД и частоты пульса, исследование липидного профиля сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП) и глюкозы натощак.

Амбулаторное суточное мониторирование АД проводилось с помощью осциллометрического прибора (ABPM-04, Meditech Ltd., Венгрия) [17], с использованием соответствующей манжеты. Измерение АД проводилось каждые 15 мин днем и каждые 30 мин ночью. Время ночного сна устанавливали с 23⁰⁰ до 7⁰⁰ и корректировали в соответствии дневниками больных. Данные суточного мониторирования АД анализировали с помощью программного обеспечения MEDIBase 1.54R (Meditech Ltd., Венгрия). Учитывали среднесуточные, среднедневные и средненочные значения АД и ЧСС. Степень ночного снижения АД оценивали с помощью суточного индекса (СИ), вычисляемого по формуле: $СИ (\%) = (АД_{дн} - АД_{ноч} / АД_{дн}) \times 100$, где АД_{дн} и АД_{ноч} – среднедневное и средненочное АД. При значении СИ систолического АД $> 10\%$ степень ночного снижения АД считали достаточной, $\leq 10\%$ – недостаточной.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Для сравнения непрерывных переменных применяли непарный критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Сравнение степени ночного снижения АД между группами с учетом возраста и длительности артериальной гипертензии проводили методом ковариационного дисперсионного анализа (analysis of covariance, ANCOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

Исследуемые группы были полностью сопоставимы по всем показателям, характерным для метаболического синдрома (табл. 1). В то же время наблюдались статистически значимые различия по возрасту, длительности артериальной гипертензии и числу курящих.

При суточном мониторинге АД статистически значимые различия среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей АД и ЧСС не наблюдались (табл. 2).

При дихотомическом разделении по степени ночного снижения систолического АД (СИ $\leq 10\%$ или СИ $> 10\%$) статистически значимые различия между группами отсутствовали (недостаточное снижение

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Пременопауза (n=32)	Постменопауза (n=52)	p
Возраст, лет	44 (5)	56 (5)	<0,001
Доля курящих, %	44	14	0,002
Длительность АГ, лет	6 (5)	9 (6)	0,009
Доля нелеченных больных, %	30	25	0,133
Индекс массы тела, кг/м ²	36 (6)	35 (5)	0,226
Окружность талии, см	106 (12)	104 (12)	0,402
Систолическое АД, мм рт.ст.	168 (22)	168 (18)	0,952
Диастолическое АД, мм рт.ст.	98 (9)	97 (9)	0,436
Общий холестерин, ммоль/л	5,53 (1,41)	5,99 (1,49)	0,182
Триглицериды, ммоль/л	2,12 (1,30)	1,92 (0,79)	0,429
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,30)	1,19 (0,36)	0,132
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,73 (2,62)	6,53 (2,54)	0,735

Данные представлены в виде М (SD) или долей (%).

систолического АД в 52% случаев у женщин в пременопаузе против 64% у женщин в постменопаузе, $p=0,288$). Сходные данные получены для степени ночного снижения диастолического АД (34% против 42%, $p=0,469$). В то же время при использовании СИ АД как непрерывной переменной сравнение исследуемых групп выявило статистически значимые различия для систолического, но не диастолического АД (табл. 3). При последовательном введении ковариант (возраста и длительности артериальной гипертензии) статистическая значимость различий для СИ систолического АД сохранилась.

Обсуждение

По данным проведенного нами исследования, у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе наблюдается недостаточное снижение систолического АД ночью. Важно отметить, что при учете возраста и длительности артериальной гипертензии различия между группами женщин в пре- и постменопаузе сохранились. Полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований. Так, В. Li и соавт. [12] обнаружили, что у женщин с нормальным АД менопауза ассоциируется с недостаточным снижением диастолического АД ночью (по данным 48-часового мониторинга АД). G. Schilacci и соавт. [13] при обследовании тщательно подобранных по возрасту, офисному АД и индексу массы тела женщин в пре- и постменопаузе выявили недостаточное снижение систолического и диастолического АД ночью у женщин в постменопаузе (в сравнении с пременопаузой) как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД. В исследовании А. Sherwood и соавт. [14] также наблюдалось недостаточное ночное снижение систолического АД у женщин в постменопаузе, страдающих артериальной гипертензией. В пользу нашей гипотезы о независимой

от компонентов метаболического синдрома роли менопаузы в нарушении суточного ритма АД свидетельствуют результаты С. Cuspidi и соавт. [18]. Авторы показали, что взаимосвязь между метаболическим синдромом (по АТР III) и степенью ночного снижения АД отсутствует [18].

Наблюдающееся в постменопаузе недостаточное снижение АД может быть опосредовано прямым дефицитом эстрогенов. Было показано, что пероральное или трансдермальное назначение эстрогенов (в сочетании с прогестероном или без него) снижает среднесуточное АД и нормализует суточный ритм АД у женщин в постменопаузе [19-21]. В то же время есть сообщения, что заместительная гормональная терапия не влияет на степень ночного снижения АД [22,23]. Возможно, имеет значение связанная с наступлением менопаузы дисфункция автономной нервной системы, выражающаяся в преобладании симпатической активности [24,25]. В нескольких исследованиях показано, что важную роль в феномене ночного снижения АД играет симпатическая нервная система [26-28]. Кроме того, неблагоприятные изменения суточного ритма АД в постменопаузе могут быть обусловлены субклиническим воспалением. Наступление менопаузы сопровождается ростом уровня провоспалительных цитокинов [29,30]. Продемонстрирована взаимосвязь недостаточного снижения АД с показателями субклинического воспаления [31].

Независимо от механизма, лежащего в основе недостаточного снижения АД в ночное время, этот феномен увеличивает риск поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых событий [9,10]. Поэтому, с клинической точки зрения, полученные нами результаты демонстрируют необходимость коррекции нарушенного суточного ритма АД у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. Как уже от-

Таблица 2. Показатели суточного мониторингирования артериального давления

Показатель, мм рт.ст. или уд./мин	Пременопауза (n=32)	Постменопауза (n=52)	p
Сутки			
Систолическое АД	146 (19)	149 (20)	0,523
Диастолическое АД	90 (10)	87 (9)	0,099
ЧСС	81 (11)	78 (10)	0,168
День			
Систолическое АД	151 (20)	152 (20)	0,790
Диастолическое АД	94 (11)	90 (9)	0,083
ЧСС	84 (12)	82 (10)	0,324
Ночь			
Систолическое АД	136 (21)	142 (22)	0,182
Диастолическое АД	82 (11)	80 (11)	0,458
ЧСС	72 (9)	70 (11)	0,261

Данные представлены в виде M (SD).

мечалось, кажущийся наиболее простым путь решения проблемы – назначение заместительной гормональной терапии – не поддерживается противоречивыми результатами проведенных исследований [19-23]. Кроме того, следует помнить, что заместительная гормональная терапия может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений [32]. В этой связи выбор антигипертензивного препарата, обладающего благоприятным влиянием на компоненты метаболического синдрома и суточный ритм АД у женщин в постменопаузе, становится особенно актуальным.

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] и блокаторы ангиотензиновых рецепторов) могут нормализовать суточный профиль АД у лиц с недостаточным его снижением в ночное время [33]. Следует помнить, что эффективность коррекции нарушенного суточного ритма АД во многом зависит от времени приема препарата [33,34]. Подход, основанный на назначении агонистов имидазолиновых рецепторов, также патогенетически об-

основан. Основным представителем этого класса рилменидин обладает доказанным действием на один из механизмов недостаточного ночного снижения АД – снижает повышенную активность симпатической нервной системы [35]. При назначении 2 раза в сутки рилменидин в большей степени, чем ингибитор АПФ лизиноприл, снижает средненочное АД у женщин с метаболическим синдромом (67% в постменопаузе), наблюдается тенденция к увеличению числа больных, имеющих достаточное снижение АД ночью [36]. Рилменидин нормализует циркадный ритм АД у больных артериальной гипертензией, имеющих исходное недостаточное снижение АД ночью. Следует, однако, помнить, что прогностическое значение нормализации суточного ритма АД под влиянием терапии не изучено [33].

Проведенное нами исследование имеет некоторые ограничения. Прежде всего проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в то время как наибольшей доказательной ценностью обладают проспективные когортные наблюдения. Оценка

Таблица 3. Сравнение показателей степени ночного снижения артериального давления

Показатель, %	Пременопауза (n=32)	Постменопауза (n=52)	p
Данные без учета возраста			
СИ систолического АД	9,6±1,4 [6,9–12,4]	6,1±1,1 [4,0–8,2]	0,049
СИ диастолического АД	13,2±1,5 [10,1–16,3]	11,4±1,2 [9,0–13,4]	0,363
Данные с учетом возраста			
СИ систолического АД	11,3±1,7 [7,9–14,8]	4,4±1,5 [1,4–7,3]	0,011
СИ диастолического АД	14,5±1,9 [10,7–18,2]	10,1±1,6 [6,8–13,4]	0,142
Данные с учетом возраста и длительности АГ			
СИ систолического АД	11,3±1,7 [7,9–14,6]	4,5±1,5 [1,5–7,4]	0,012
СИ диастолического АД	14,4±1,9 [10,7–18,2]	10,2±1,6 [7,0–13,4]	0,154

Данные в виде M±SEM [95% доверительные интервалы].

степени ночного снижения АД в нашем исследовании основывалась на данных 24-часового мониторинга АД. Более предпочтительным с точки зрения воспроизводимости суточного ритма является 48-часовое мониторирование АД, которое, к сожалению, сопряжено со значительным дискомфортом для пациента. Наконец, относительно малый размер выборки ($n=84$) не позволил достичь статистически значимого результата при оценке доли больных, имеющих недостаточное снижение ночного АД.

Литература

1. Edmunds E, Lip GY. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. QJM. 2000;93(3):135-45.
2. Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A, Rosano GM. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital Heart J 2001;2(10):719-27.
3. Аничков ДА, Шостак НА, Журавлева АД. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. Рационал фармакотер кардиол. 2005;1(1):37-42.
4. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? Gynecol Endocrinol 1997;11:341-55.
5. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2404-11.
6. Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, et al. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. BMJ 1989;298:642-4.
7. Wilson PW, Kannell WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 1999;159:1104-1109.
8. Prisant LM. Blunted nocturnal decline in blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004;6:594-597.
9. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. Hypertension. 2000;35:844-851.
10. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002;20:2183-2189.
11. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. Circulation. 1993;88(3):986-992.
12. Li B, Ijiri H, Yin D, et al. Circadian variation of blood pressure and heart rate in normotensive pre- and postmenopausal women. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1997;34(10):793-7.
13. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Early cardiac changes after menopause. Hypertension. 1998;32(4):764-769.
14. Sherwood A, Thurston R, Steffen P, et al. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. Am J Hypertens. 2001;14(8 Pt 1):749-754.
15. Reaven GM. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation. 2002;106:286-288.
16. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, 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;109:433-8.
17. Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol. Blood Press Monit. 1998;3(6):363-368.
18. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Is the nocturnal fall in blood pressure reduced in essential hypertensive patients with metabolic syndrome? Blood Press. 2004;13(4):230-5.
19. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. J Hypertens. 1999;17(3):405-11.
20. Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. Am J Hypertens. 2000;13(9):1039-41.
21. Zacharieva S, Kirilov G, Kalinov K, et al. Effect of different hormone replacement therapy regimens on circadian blood pressure profile and active renin in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2002;16(6):461-7.
22. Manhem K, Ahlm H, Milsom I, Svensson A. Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women. J Hum Hypertens. 1998;12(5):323-7.
23. Mills PJ, Farag NH, Matthews S, et al. Hormone replacement therapy does not affect 24-h ambulatory blood pressure in healthy non-smoking postmenopausal women. Blood Press Monit. 2003;8(2):57-61.
24. Vilecco AS, de Aloyso D, Radi D, et al. Plasma catecholamines in pre- and postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. J Hum Hypertens 1997;11:152-62.
25. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. Am J Cardiol 2000;85(6):787-9.
26. Nakano Y, Oshima T, Ozono R et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. Auton Neurosci 2001;88(3):181-186.
27. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. Hypertension 2002;39:168-172.
28. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, et al. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. Am J Hypertens. 2002;15:111-118.
29. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocr Rev 2002;23:90-119.
30. Cioffi M, Esposito K, Vietri M, et al. Cytokine pattern in postmenopause. Maturitas 2002;41(3):187-92.
31. von Kanel R, Jain S, Mills PJ, et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and hemostasis. J Hypertens. 2004;22(11):2087-93.
32. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.
33. Palatini P, Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? J Hypertens. 2005;23:1799-1801.
34. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC, Pirrelli A. Management of antihypertensive treatment with lisinopril: a chronotherapeutic approach. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1999;3(6):269-275.
35. Esler M, Lux A, Jennings G, et al. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. J Hypertens 2004;22:1529-34.
36. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res Opin 2005;21(1):113-9.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что у женщин с метаболическим синдромом постменопауза ассоциируется с недостаточным снижением систолического АД в ночное время, независимо от возраста и длительности артериальной гипертензии. С учетом ограничений исследования выявленные изменения могут быть основанием для назначения терапии, приводящей к нормализации суточного ритма АД.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РИЛМЕНИДИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

П.П. Тихонов, Л.А. Соколова

Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии и семейной медицины СПбГМА им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Оценка эффективности рилменидина у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного ритма артериального давления

П.П. Тихонов, Л.А. Соколова.

Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии и семейной медицины Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

Цель. Изучить эффективность и переносимость терапии рилменидином у больных с различными типами суточного профиля артериального давления (АД) – dipper и non-dipper.

Методы. 23 больным гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии проведено суточное мониторирование АД (СМАД) и офисное измерение АД на фоне терапии рилменидином в дозе 1 мг/сут. Оценивалась также переносимость терапии рилменидином. В зависимости от результатов СМАД пациенты были разделены на 2 группы: с адекватным ночным снижением АД (dipper, D) и недостаточным ночным снижением АД (non-dipper, ND).

Результаты. Через месяц после начала монотерапии рилменидином нормализация клинических цифр АД достигнута в 52 % случаев. При этом в обеих группах отмечалось достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением и вариабельности АД в дневные часы. Обнаружены отличия во влиянии рилменидина на величину суточного индекса (СИ) АД: в группе D исходно нормальный СИ АД не менялся, в то же время в группе ND исходно регистрировался сниженный СИ, который на фоне лечения увеличивался. Рилменидин снизил скорость утреннего повышения АД у больных в группе D.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости рилменидина в дозе 1 мг/сут в качестве препарата для монотерапии ГБ I-II стадии. При этом у больных с недостаточным ночным снижением АД препарат способствует нормализации циркадного ритма АД, повышая степень его ночного снижения и уменьшая скорость утреннего подъема.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный профиль АД, рилменидин

РФК 2005; 2: 14–19

Assessment of rilmenidine efficiency in patients with arterial hypertension with deterioration of daily profile of blood pressure.

P.P. Tikhonov, L.A. Sokolova

Department of hospital therapy with the course of clinical pharmacology and family medicine, Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy

Aim. To estimate an efficiency and tolerability of rilmenidine in hypertensive patients with different types of blood pressure (BP) daily profile – dipper and non-dipper.

Methods. 23 patients with essential hypertension (EH), I-II stages, were included into the study. They were treated with rilmenidine 1 mg daily during one month. Ambulatory BP monitoring (ABPM) and office BP measurements were made before and after the treatment. Based on ABPM results all patients were divided into two groups: with adequate decrease of BP at nighttime (dipper, D), and with insufficient decrease of BP at nighttime (non-dipper, ND).

Results. One month rilmenidine monotherapy resulted in BP normalization in 52% of patients. Decrease in 24-hour BP, daytime and nighttime BP, burden with BP and BP variability during daytime was observed in both groups. A distinction in rilmenidine influence on BP daily index was revealed: initially normal BP daily index didn't change in D group, while initially decreased BP daily index increased in ND group. Rilmenidine reduced the speed of morning BP rise in patients of ND group.

Conclusion. Results of the study testify efficiency and satisfactory tolerability of monotherapy with rilmenidine 1 mg daily in patients with EH of I-II stages. For patients with insufficient decrease in BP during nighttime rilmenidine provides normalization of BP daily profile intensifying BP night decrease and reducing the speed of morning BP rise.

Key words: arterial hypertension, daily profile of BP, rilmenidine

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 14–19

Эффективная терапия повышенного артериального давления (АД) является одной из основных проблем современной кардиологии. Это связано прежде всего с тем, что артериальная гипертензия (АГ) является основным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. В то же время по данным как отечественных, так и зарубежных исследований общая ситуация с лечением гипертонической болезни (ГБ) в мире остается далекой от идеала [2, 3]: не более половины больных ГБ

знают о своем заболевании, а из тех, кому диагноз уже поставлен, эффективно лечится приблизительно третья часть. Такая ситуация связана в том числе и с тем, что имеющиеся в настоящий момент рекомендации по подбору антигипертензивной терапии основаны, главным образом, на характере сопутствующей кардиологической и общесоматической патологии. Таким образом, возможности подбора индивидуальной гипотензивной терапии остаются существенным образом ограничены [1, 2, 4-6]. В реальной клини-

ческой практике выбор препарата по-прежнему осуществляется методом проб и ошибок. Особенности течения ГБ принимаются в расчет редко. Нам не удалось обнаружить работ, посвященных возможности подбора антигипертензивной терапии на основании величины суточного индекса (СИ) АД. В настоящее время с помощью метода суточного мониторирования АД (СМАД) установлено, что при недостаточном ночном снижении артериального давления ГБ характеризуется определенными и весьма значимыми особенностями течения, прогноза и, вероятно, патогенеза [7, 8]. Одним из основных патогенетических механизмов феномена недостаточного ночного снижения АД (в англоязычной литературе – non-dipper, ND) считается повышенная активность симпатической нервной системы [9-11]. Ранее нами были получены данные, свидетельствующие об участии в патогенезе феномена ND обоих отделов автономной нервной системы [12]. Таким образом, представляется вполне обоснованным предположение о том, что у больных с неосложненной артериальной гипертензией и недостаточным ночным снижением АД может быть особенно эффективно применение препаратов, обладающих симпатолитической активностью. В этой связи нами было предпринято исследование, целью которого стало изучение сравнительной эффективности и переносимости терапии рилменидином у пациентов с различными типами суточного профиля артериального давления – dipper и non-dipper.

Методы

В исследовании принимали участие 23 больных ГБ I–II стадии (мужчин – 8, женщин – 15; средний возраст $51,3 \pm 11,5$ лет) без значимой сопутствующей патологии, способной повлиять на назначение антигипертензивной терапии. АГ 1 степени диагностирована у 7 человек, 2 степени – у 16. Симптоматический характер АГ исключался до включения в исследование в соответствии с Рекомендациями ВНОК 2001 [6].

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппарата AND TM-2421, Япония. Процедура мониторирования начиналась в промежуток времени между 09⁰⁰ и 11⁰⁰ и продолжалась не менее 24 ч. С 08⁰⁰ до 23⁰⁰ измерения АД проводились с 30-минутными интервалами, с 23⁰⁰ до 08⁰⁰ – с 60-минутными интервалами. При определении величины суточного индекса АД использовались индивидуальные временные рамки «день-ночь». При расчете показателей нагрузки давлением за верхнюю границу нормы в дневное время принимали 140/90 мм рт.ст., в ночное время – 120/80 мм рт.ст. Измерения производились по методу Короткова с дополнением по осциллометрическому методу.

На предварительном этапе нами была проанализирована воспроизводимость типа суточного ритма АД при данных параметрах СМАД и использовании указанного аппарата. По результатам 30 повторных исследований, проводившихся на фоне отмены гипотензивной терапии с интервалом 1 месяц, были получены удовлетворительные результаты: тип суточного ритма АД воспроизводился в 83% случаев.

Вариабельность АД оценивали как стандартное отклонение от среднего.

Суточное мониторирование повторяли дважды: первый раз на «чистом фоне» – спустя не менее 7 дней после отмены всех кардиологических препаратов, второй раз – через месяц после начала лечения рилменидином (Альбарел®, Эгис, Венгрия) в суточной дозе 1 мг. Препарат назначался в утренние часы (с 06⁰⁰ до 09⁰⁰) в виде монотерапии.

Эффективность терапии оценивали также по результатам измерения клинического («офисного») АД, которое проводилось в соответствии с современными рекомендациями [1, 2, 6]. Одновременно оценивалась переносимость терапии.

В зависимости от результатов СМАД пациенты были разделены на 2 группы: группа D (dipper) – с адекватным ночным снижением АД (>10% по величине среднесуточного АД, n=13) и группа ND (non-dipper) – с недостаточным ночным снижением АД (<10%, n=10).

Эффективность гипотензивной терапии оценивали по нормализации офисных цифр АД, нормализации среднесуточных показателей СМАД. Влияние препарата на суточный профиль АД оценивали по величине среднего суточного индекса (СИ).

Статистический анализ включал t-критерий Стьюдента, нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова, математические расчеты осуществляли с помощью статистического пакета SPSS 10.0.7. (SPSS Inc., США, 2000) и Excel for Windows (Microsoft, США, 1998).

Результаты

Клинические характеристики обследованных групп представлены в табл. 1. Группы были сравнимы по среднему возрасту, длительности ГБ и уровню АД. Так, средний возраст в группе D составил $48,2 \pm 8,5$ лет, в группе ND – $55,1 \pm 10,0$ лет. У больных группы D гипертензия была впервые выявлена в среднем $6,2 \pm 4,4$ лет назад, группы ND – $11,2 \pm 5,6$ лет назад. Степень гипертензии оценивали по результатам офисного измерения и суточного мониторирования АД; группы были сравнимы по таким показателям, как среднее офисное АД, индекс измерений, индекс времени и индекс площади, среднесуточным цифрам АД, а также по показателям вариабельности АД.

(табл. 2). В группе ND при недостоверной тенденции к меньшим значениям величины утреннего подъема давления выявлена большая скорость утреннего подъема АД ($14,9 \pm 1,0$ против $8,7 \pm 1,9$ мм рт.ст./ч в подгруппе D, $p < 0,01$; табл. 3).

Через месяц после начала монотерапии рилменидином нормализация клинических цифр АД на фоне терапии достигнута в 52% случаев, в подгруппе D – в 52% (у 7 пациентов), в подгруппе ND – в 50% случаев (у 5 пациентов). При этом в обеих группах отмечалось достоверное снижение таких показателей, как среднесуточные, среднедневные и средненочные цифры АД, «нагрузка давлением» и вариабельность АД в дневные часы (табл. 2).

Обнаружены отличия во влиянии рилменидина на величину суточного индекса АД (рис. 1). Так, в подгруппе D исходно нормальный СИ АД ($13,3 \pm 1,6\%$) достоверно не менялся и на фоне терапии составлял $11,9 \pm 4,5\%$. В то же время в подгруппе ND исходно регистрировался сниженный СИ ($2,5 \pm 1,6\%$), который на фоне лечения достоверно увеличивался и принимал практически нормальные значения ($9,6 \pm 3,6\%$, $p < 0,005$). В обеих группах также отмечалось достоверное увеличение суточного индекса АД (рис. 1–3).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в группах (M±σ)

Характеристика	Группа больных	
	D (n=13)	ND (n=10)
Средний возраст, лет	$48,2 \pm 8,5$	$55,1 \pm 10,0$
Длительность ГБ, лет	$6,2 \pm 4,4$	$11,2 \pm 5,6$
Офисное АД, мм рт.ст.	$145,8 \pm 7,4 / 85,7 \pm 6,2$	$152,0 \pm 15,8 / 90,8 \pm 4,8$

В целом по группе значимых изменений величины утреннего подъема АД на фоне терапии рилменидином зафиксировано не было – наблюдалась лишь тенденция к ее снижению. При анализе скорости утреннего подъема АД в группе ND выявлены достоверные ее изменения на фоне терапии рилменидином: при исходно большей величине скорости утреннего подъема АД выявлено достоверное ее уменьшение. В группе D скорость утреннего подъема давления не менялась (табл. 3).

Переносимость терапии рилменидином в суточной дозе 1 мг была удовлетворительной в обеих группах. Наблюдались следующие побочные эффекты: головная боль, сухость во рту, головокружение, сонливость (табл. 4). Из них наиболее существенными были головокружение и головная боль

Обсуждение

Повышенная активность симпатической нервной системы, ведущая к нейрогуморальному дисбалансу, является одним из главных патогенетических механизмов АГ. При отсутствии адекватной терапии АГ гиперсимпатикотония приводит к поражению органов-мишеней, развитию и прогрессированию атеросклероза, сердечно-сосудистым осложнениям – составным элементам сердечно-сосудистого континуума [13, 14]. Именно поэтому большинство эффективных современных антигипертензивных препаратов так или иначе оказывают влияние на активность симпатической нервной системы.

В настоящем исследовании была предпринята попытка сравнительного анализа эффективности и переносимости терапии рилменидином в суточной дозе 1 мг у пациентов с нормальным и недостаточным

Таблица 2. Влияние рилменидина на показатели суточного мониторингирования АД у обследованных больных АГ (M±σ)

Показатель	Группа больных D (n=13)		Группа больных ND (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднее АД, мм рт.ст.				
сутки	$144,9 \pm 14,7 / 86,1 \pm 6,9$	$128,0^{**} \pm 7,0 / 77,2^{**} \pm 5,2$	$153,0 \pm 11,1 / 90,9 \pm 7,7$	$129,5^{***} \pm 9,9 / 75,8^{**} \pm 7,0$
день	$149,8 \pm 18,8 / 88,6 \pm 9,0$	$131,4^{**} \pm 6,3 / 79,5^{*} \pm 5,2$	$153,7 \pm 12,2 / 91,5 \pm 8,2$	$132,1^{***} \pm 8,4 / 77,6^{*} \pm 6,4$
ночь	$128,6 \pm 11,8 / 77,4 \pm 4,1$	$116,6^{*} \pm 7,9 / 69,6^{*} \pm 5,3$	$150,5^{*} \pm 8,2 / 89,0^{*} \pm 5,3$	$120,5^{***} \pm 10,8 / 72,7^{*} \pm 8,1$
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин				
день	$72,0 \pm 10,4$	$68,9 \pm 10,4$	$70,1 \pm 9,8$	$68,3 \pm 9,8$
ночь	$60,2 \pm 8,1$	$58,3 \pm 8,1$	$59,0 \pm 7,6$	$57,3 \pm 7,6$
Вариабельность АД, мм рт.ст.				
день	$17,8 \pm 2,1 / 15,6 \pm 2,4$	$6,0^{*} \pm 2,1 / 6,0^{*} \pm 4,4$	$15,2 \pm 5,6 / 9,6 \pm 3,8$	$6,6^{*} \pm 2,1 / 6,3^{*} \pm 3,1$
ночь	$14,1 \pm 4,6 / 8,1 \pm 2,8$	$6,4 \pm 1,7 / 4,8^{*} \pm 1,7$	$10,2 \pm 2,7 / 9,3 \pm 4,2$	$6,2 \pm 2,5 / 5,9 \pm 2,2$
Показатели нагрузки давлением				
Индекс измерений, %	$63,2 \pm 8,2$	$10,3^{***} \pm 1,4$	$65,3 \pm 5,7$	$19,0^{***} \pm 3,4$
Индекс времени, %	$52,8 \pm 7,1$	$8,3^{***} \pm 1,5$	$63,0 \pm 10,5$	$17,0^{***} \pm 1,9$
Индекс площади, ммхч	$159,3 \pm 22,8$	$13,6^{***} \pm 4,4$	$203,8 \pm 14,7$	$29,4^{***} \pm 4,9$

* $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0005$ по сравнению с исходными показателями; при сравнении между группами ND и D достоверных отличий нет.

Таблица 3. Влияние рилменидина на утренний подъем САД

Показатель	Группа больных	
	D (n=13)	ND (n=10)
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.		
Исходно	34,4 ± 5,9	22,3 ± 4,1
На фоне терапии рилменидином	24,0 ± 8,1	19,8 ± 9,2
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч		
Исходно	8,7 ± 1,9	14,9 * ± 1,0
На фоне терапии рилменидином	4,3 ± 1,4	6,7 † ± 3,1
При сравнении данных между группами D и ND. * p < 0,01; при сравнении данных до и после лечения † - p < 0,01.		

Таблица 4. Число больных с побочными эффектами, на фоне терапии рилменидином

Побочный эффект	Число больных
Головная боль	2
Головокружение	2
Сухость во рту	1
Сонливость в первой половине дня	4

лом согласуются с данными литературы [4]. При этом по результатам суточного мониторингирования АД была подтверждена суточная эффективность препарата, который достоверно снижал как дневные, так и ночные цифры АД.

По данным Охасамского исследования [15], в котором принимали участие 1542 человека старше 40 лет, установлено, что недостаточное ночное снижение давления является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности как у больных ГБ, так и у лиц с нормальными средними цифрами АД. В этой связи представляется ценной способность рилменидина влиять на величину суточного индекса АД, достоверно повышая его у пациентов с исходно недостаточным ночным снижением давления и не оказывая достоверного влияния при исходно нормальном СИ. Более высокая антигипертензивная эффективность рилменидина в ночные часы в группе ND согласуется с представлением о роли повышенной активности симпатической нервной системы в ночное время в патогенезе феномена non-dipper [12, 16-18]. Таким образом, способность рилменидина нормализовать суточный индекс АД может способствовать снижению общего сердечно-сосудистого риска у больных ГБ с недостаточным ночным снижением АД.

Помимо влияния на циркадную вариабельность АД рилменидин способствовал снижению вариабельности АД в дневные часы, что также может счи-

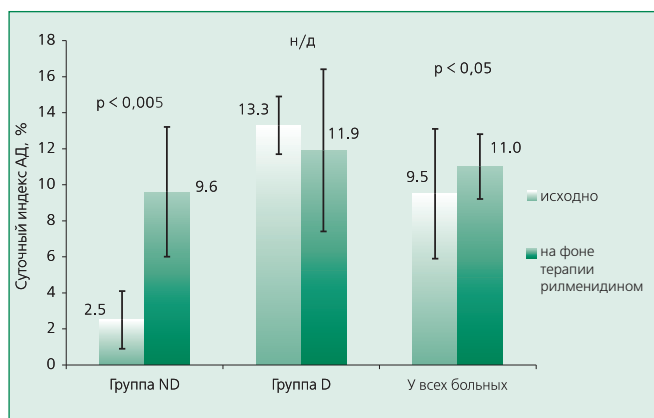


Рис. 1. Влияние рилменидина на величину суточного индекса артериального давления (%)

ночным снижением АД; в результате были выявлены особенности, которые подтверждают значимость активности симпатической нервной системы для патогенеза феномена ND и эффективность рилменидина у пациентов с недостаточным ночным снижением давления.

Полученные данные об эффективности рилменидина в качестве препарата для монотерапии АГ в це-

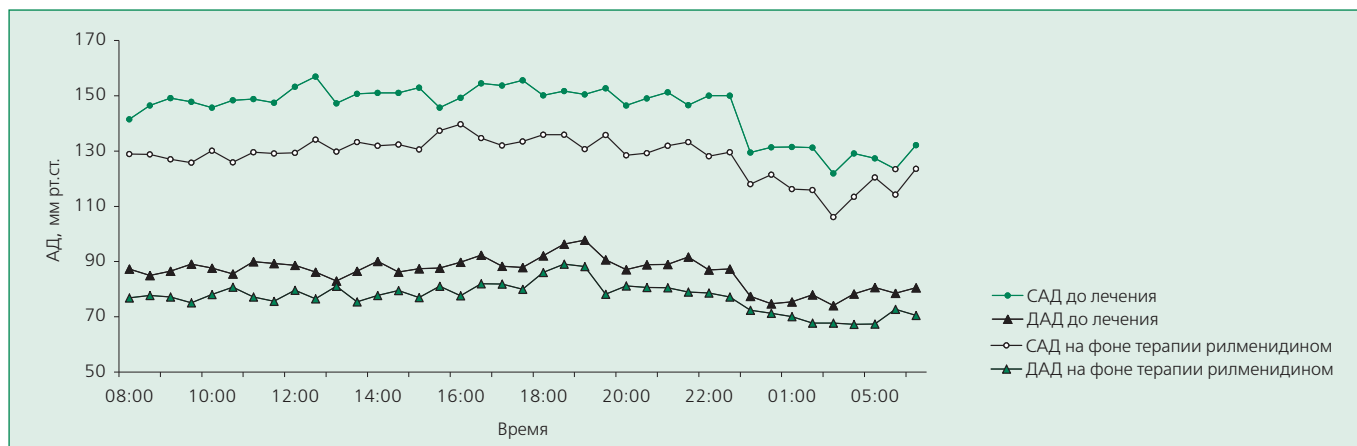


Рис. 2. Влияние терапии рилменидином на суточный профиль АД в группе больных с исходно нормальным ночным снижением АД (D).

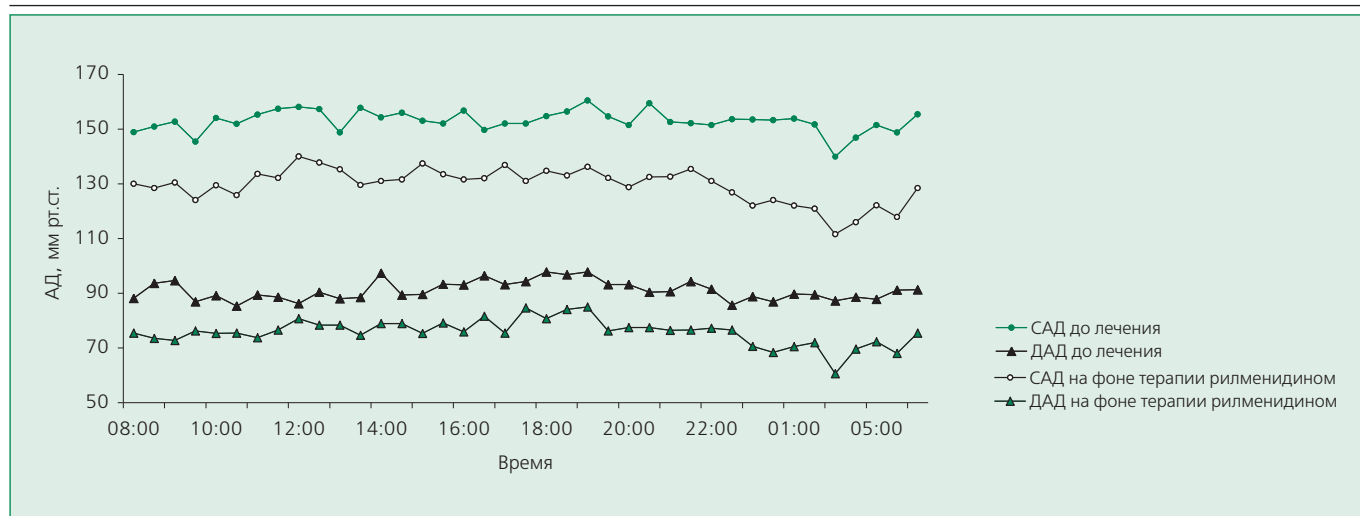


Рис. 3. Влияние терапии рилменидином на суточный профиль АД в группе больных с недостаточным ночным снижением АД (ND).

таться положительным свойством с учетом неблагоприятной прогностической значимости повышенной «короткой» вариабельности АД [19, 20].

Известно, что большинство сердечно-сосудистых катастроф происходит на фоне утреннего подъема давления, с 8 до 12 ч; значимость степени утреннего повышения давления подтверждена в том числе и эпидемиологическими исследованиями [20, 21]. Вместе с тем повышенный риск инфаркта миокарда и инсульта имеется у больных non-dipper [22-27], для которых характерна меньшая величина утреннего подъема АД [28]. Такое несоответствие может быть объяснено большей информативностью показателя скорости утреннего подъема давления (который у non-dipper оказывается действительно большим как по данным литературы [28], так и в настоящем исследовании) по сравнению с абсолютным значением утреннего подъема. В нашем исследовании наблюдалась аналогичная тенденция, достигшая уровня достоверности для показателя скорости утреннего подъема давления. В группе ND он был большим ($14,9 \pm 1,0$ мм рт.ст./ч) по сравнению с группой D ($8,7 \pm 1,9$ мм рт.ст./ч), при этом в группе ND наблюдалось превышение скорости утреннего подъема давления над установленными границами нормальных значений (для САД < 10 мм рт.ст. [29]). Рилменидин эффективно снижал скорость утреннего подъема АД у ND, возвращая ее в диапазон нормальных значений, что, очевидно, также должно способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Это наблюдение требует проспективной клинической оценки, так как профилактическая эффективность снижения величины и скорости утреннего подъема АД пока не имеет подтверждения с позиций доказа-

тельной медицины. В частности, это может быть связано с отсутствием четких представлений о том, какова эффективность различных классов препаратов в отношении этих параметров СМАД.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости рилменидина в дозе 1 мг/сут в качестве препарата для монотерапии гипертонической болезни I–II стадии (АГ 1–2 степени). При этом у пациентов с недостаточным ночным снижением АД (non-dipper) препарат способствует нормализации циркадного ритма давления, повышая степень его ночного снижения и уменьшая скорость утреннего подъема АД.

Выводы

1. Рилменидин (Альбарел) является эффективным средством лечения гипертонической болезни I–II стадии. В суточной дозе 1 мг монотерапия препаратом обеспечивает достижение целевого уровня АД у 52% больных АГ 1-2 степени.
2. Гипотензивный эффект рилменидина (Альбарела) равномерно распределен в течение суток, при этом отмечено снижение вариабельности АД в дневные часы.
3. Применение рилменидина (Альбарела) может оказаться предпочтительным у пациентов с недостаточным ночным снижением АД (non-dipper), так как препарат способствует нормализации величины суточного индекса АД и снижению скорости утреннего подъема АД.
4. Терапия рилменидином (Альбарелом) отличается хорошей переносимостью.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
2. Мазур Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией. Медпрактика-М, 2003.
3. Current diagnosis and treatment in cardiology. ed. M.H. Crawford, McGraw-Hill, 2003.
4. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М. 1997.
5. Рекомендации по лечению гипертензии ВОЗ и Международного общества артериальной гипертензии. Клин. фармакол. тер. 1999; 3:18-22.
6. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2001; 7 (прил. 1): 1-16.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М. 1999.
8. O'Brien E.T., Coats A., Owens P. et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128-1134.
9. Frisina N., Pedulla M., Mento G. et al. Frequency domain of heart rate and blood pressure variability in essential hypertensive patients during sleep: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press Monit* 1996;1(5):425-431.
10. Hojo Y., Noma S., Ohki T. et al. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997;11:665-671.
11. Narkiewicz K., Winnicki M., Schroeder K. et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39 (1): 168-172.
12. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Взаимосвязь нарушения суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией по данным бифункционального мониторинга. Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний. Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург 2004:288-289.
13. Mathias C.J. Role of sympathetic efferent nerves in blood pressure regulation and in hypertension. *Hypertension* 1991;18:22-30.
14. Folkow B. Autonomic nervous system in hypertension. In *Textbook of hypertension*, ed. J. Swales, Blackwell Scientific Publishing, Oxford: 1994.
15. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189.
16. Witte K., Engelhardt S., Janssen B.J. et al. Circadian and short-term regulation of blood pressure and heart rate in transgenic mice with cardiac overexpression of the beta1-adrenoceptor. *Chronobiol Int* 2004;21(2):205-216.
17. Nakano Y., Oshima T., Ozono R. et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001;88(3):181-186.
18. Umemura S., Tochikubo O., Noda K. et al. Changes in blood pressure and plasma norepinephrine during sleep in essential hypertension. *Jpn Circ J* 1987;51(11):1250-1256.
19. Cymerys M., Miczke A., Bryl W. et al. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2002;108(1):625-631.
20. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G. et al. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Press* 1995; 4: 5-11.
21. ISIS-2 Collaborative groups: Morning peak in the incidence of myocardial infarction: Experience in the ISIS-2 Trial. *Eur Heart J* 1992; 13: 594-598.
22. Shimada K., Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit* 1997;2(6):333-338.
23. Sander D., Winbeck K., Klingelhofer J. et al. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Arch Neurol* 2000; 57 (9): 1302-1307.
24. Kukla C., Sander D., Schwarze J. et al. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol* 1998; 55 (5): 683-688.
25. Galindo C., Soler A., Sanchez-Amat M. et al. To be a non-dipper: a higher cardiovascular risk?. *AJN* 2004; 17 (5 Pt 2):205A.
26. Bauduceau B., Mayaudon H., Dupuy O. et al. The impact of dipper and non-dipper characteristics in the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93 (8): 969-973.
27. Alcantra P., Moreira C., Alcantra C. et al. Abnormal nocturnal blood pressure pattern and prevalence of stroke. *AJN* 2004; 17 (5 Pt 2): 35A.
28. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертензивной болезнью с различными вариантами суточного ритма. *Кардиология* 1999; (6): 23-26.
29. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н. et al. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 1997; (9): 98-104.

Чем больше мы узнаем о головокружении...



тем большее значение приобретает

Бетасерк®

- Быстрое купирование острых приступов вестибулярного головокружения и болезни Меньера
- Надежная профилактика рецидивов вертиго
- Улучшение функции слуха, лечение шума и звона в ушах
- Отсутствие седативного эффекта и отличная переносимость в пожилом возрасте



**SOLVAY
PHARMA**

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, 5 этаж
Тел.: (095) 411-6911 Факс: (095) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>



Липримар®

аторвастатин

ОСНОВА ДОВЕРИЯ – БЛЕСТЯЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ



- **Эффективность, доказанная практикой**
- **Надежность, проверенная временем**
- **Лидерство, подтвержденное опытом**

Липримар (аторвастатин) – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. Липримар снижает уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови; ингибирует ГМГ-КоА редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивает число клеточных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма холестерина ЛПНП. **Показания:** Липримар применяют в сочетании с диетой для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов и повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); для снижения рисков летальных исходов ИБС и рисков развития ИМ, стенокардии, инсульта и для уменьшения необходимости проведения процедур реваскуляризации у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями; а также в случаях, если эти заболевания не выявлены, но имеется не менее 3 факторов риска развития ИБС. **Противопоказания:** Липримар противопоказан больным с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата, с активными заболеваниями печени или повышением активности трансаминаз сыворотки (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза; беременным или кормящим женщинам, а также женщинам репродуктивного возраста, не пользующимся адекватными методами контрацепции. **Нежелательными эффектами,** которые встречались при лечении Липримаром чаще всего (>1%), были: бессонница, головкружение, миалгия, боль в спине, рвота, инфекция, боли в животе, диспепсия, ди. **Дозировка и применение:** доза Липримара варьирует от 10 до 80 мг один раз в сутки. Дозу подбирают с учетом исходных уровней Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. Препарат можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи. При поражении почек, изменена доза, не требуется. Различий в безопасности, эффективности или же достижении целей липолипидемической терапии у пожилых людей обнаружено не было. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой, 10, 20, 40 и 80 мг. В упаковке 14 или 30 таблеток Липримара.

Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар. Одобрено Росздравнадзором 22.04.05. RUS/LIP/1-07 17-01-2005 IP 193 August 30, 2004
* зарегистрированная торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США

Представительство в России
Пфайзер Интернашнл ЭпэлСи
109147, Москва, Таганская ул., 21,
Тел.: (095) 258-55-35, факс: (095) 258-55-38



ОЦЕНКА РАВНОМЕРНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НИФЕДИПИНА С ПОМОЩЬЮ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В.М. Горбунов, Е.В. Алимova, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Оценка равномерности антигипертензивного эффекта двух лекарственных форм нифедипина с помощью суточного мониторинга артериального давления

В.М. Горбунов, Е.В. Алимova, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель исследования. Сравнительное изучение информативности показателей равномерности антигипертензивного эффекта на примере изучения 2 лекарственных форм нифедипина: пролонгированного действия (нифедипин-XL) и традиционной лекарственной формы короткого действия (нифедипина-к).

Материал и методы. В многоцентровое, перекрестное исследование было включено 147 больных с артериальной гипертензией (средний возраст $53,8 \pm 12,5$ лет). Продолжительность периода отмены препаратов 2 нед; продолжительность каждого курса лечения – 4 нед; интервала между курсами – 1 нед. Использовались следующие дозы препаратов: нифедипин-XL – 30-60 мг 1 раз в день, нифедипин-к – 10-20 мг 3 раза в день. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД - Schiller BR-102) выполнялось исходно, в конце каждого курса лечения, в конце интервала между курсами. Для оценки равномерности эффекта препаратов использовали «индекс сглаживания» (SI) и коэффициент конечный эффект/пиковый эффект (КОЭМ). Информативность этих характеристик (лечение vs. исходно) определяли с помощью процедуры логистического регрессионного анализа.

Результаты. Нифедипин-XL и нифедипин-к оказывали выраженный антигипертензивный эффект по данным СМАД и клинических измерений. Показатели равномерности эффекта обоих препаратов оказались приблизительно равноценными. Значения χ^2 Вальда составили 14,7-18,7 ($p < 0,0001$) для SI и 12,7-22,8 для КОЭМ ($p < 0,001-0,0001$).

Выводы. Примерно равная информативность SI и КОЭМ объясняется, очевидно, однородностью обследованных больных. Применение обоих индексов равномерности связано с определенными методическими ограничениями.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, Суточное мониторирование артериального давления, нифедипин, индекс сглаживания (smoothness index), коэффициент конечный эффект/пиковый эффект (trough/peak).

РФК 2005; 2: 20-24.

Estimation of antihypertensive effect equability for two presentations of nifedipine with daily blood pressure monitoring

V.M. Gorbunov, E.V. Alimova, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To compare information value of antihypertensive effect equability parameters for two drug formulations of nifedipine: long-acting one (nifedipine-XL) and short-acting one (nifedipine-sa).

Material and methods. 147 patients with arterial hypertension (age $53,8 \pm 12,5$ years) were included into multicenter, cross over design study. Duration of wash-out period was 2 weeks; duration of each treatment course – 4 weeks; interval between courses – 1 week. The following doses of drugs were used: nifedipine-XL – 30-60 mg once daily, nifedipine-sa – 10-20 mg three times a day. Daily blood pressure monitoring (DBPM – Schiller BR-102) was made initially, at the end of each treatment course and at the end of interval between courses. To assess the equability of drug antihypertensive effect “smoothness index” (SI) and coefficient trough effect/peak effect were used (COTP). Information value of these indexes (treatment vs. initial) was assessed by the logical regress analysis.

Results. Nifedipine-XL and nifedipine-sa had significant antihypertensive effect according to DBPM data and clinical measurements. Equability of both drugs was similar. χ^2 Wald range was 14,7-18,7 ($p < 0,0001$) for SI and 12,7-22,8 for COTP ($p < 0,001-0,0001$).

Conclusion. Similar information value of SI and COTP can be explained by the homogeneity of studied patients. Usage both of these indexes for estimation of antihypertensive effect equability is connected with same methodical limits.

Key words: arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure, nifedipine, smoothness index, coefficient trough effect/peak effect.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 20-24.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) предоставляет большие возможности для оценки эффективности антигипертензивных препаратов. Наряду с учетом усредненного эффекта возможно также изучение влияния препаратов на суточный ритм АД, уровень АД в ранние утренние часы, а также анализ равномерности действия лекарств. Последняя возможность отмечена в Российских реко-

мендациях «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» [1].

Объективная оценка показателей равномерности антигипертензивного эффекта представляет большой практический интерес. Наиболее принципиально, разумеется, установление прогностической значимости этих индексов, которое проводилось, например, в исследовании SAMPLE [2]. Однако вполне воз-

можен и формальный анализ информативности показателей в рамках стандартных клинико-фармакологических исследований, дающий возможность отвергнуть явно неудачные методические подходы и выделить перспективные [3].

Антагонисты кальция (АК) являются одной из основных групп антигипертензивных препаратов. В течение многих лет для лечения АГ использовались главным образом АК короткого действия. Вместе с тем применение этих препаратов может сопровождаться рядом неблагоприятных эффектов. Прием таких лекарств, например капсул нифедипина или применявшихся ранее таблеток фелодипина, вызывает резкое снижение артериального давления (АД), что приводит к опосредованному через барорефлекс повышению симпатического тонуса [4]. Данный эффект наблюдается не только в начале лечения, но может сохраняться в течение 12 месяцев [5]. Эпизоды повышения симпатического тонуса могут быть «ответственными» за относительно малую эффективность АК короткого действия в регрессии гипертрофии миокарда [4, 6] и различные нежелательные явления. Поэтому в последнее время предпочтение отдается АК пролонгированного действия, характеризующимся более плавным, постепенно развивающимся антигипертензивным действием.

Однако не следует забывать о том, что традиционная лекарственная форма нифедипина обладает весьма выраженным антигипертензивным эффектом по данным суточного мониторирования АД (СМАД) [7]. Представляется, что новые АК не должны уступать в этом отношении более старым препаратам. При этом учитываться должна не только абсолютная величина эффекта, но и его равномерность.

Цель

Целью нашего исследования было сравнительное изучение информативности показателей равномерности антигипертензивного эффекта на примере изучения двух лекарственных форм нифедипина: пролонгированного действия (нифедипин-XL) и традиционной лекарственной формы короткого действия (нифедипина-к).

Материал и методы

Было проведено многоцентровое рандомизированное исследование с использованием перекрестного метода. Всего в исследование было включено 147 больных АГ в 5 Центрах (см. Приложение). Продолжительность начального периода отмены препаратов составляла 2 недели, продолжительность курса лечения каждым из препаратов – 4 недели; продолжительность интервала между курсами – 1 неделя. Начальная доза нифедипина-XL была 30 мг 1 раз в

день, доза нифедипина-к – 10 мг 3 раза в день. При недостаточном антигипертензивном эффекте (по данным клинических измерений АД) на 2-й неделе лечения доза препаратов удваивалась. СМАД выполнялось аппаратом Schiller (модель BR 102) до назначения активной терапии (№1), в конце каждого курса терапии (№2 и 4) и в конце интервала между курсами (№3). Клиническая характеристика больных и протокол исследования подробно описаны ранее [8].

Статистический анализ

Для статистического анализа использовалась система SAS. Наряду с усредненными характеристиками суточного профиля АД рассчитывались специальные характеристики равномерности антигипертензивного эффекта: индекс сглаживания (smoothness index, SI) и коэффициент остаточный эффект/максимальный эффект (КОЭМ). SI определяли как отношение средней величины 24 почасовых эффектов препаратов (относительно исходного уровня – СМАД №1) и соответствующего стандартного отклонения от среднего [9]. КОЭМ препаратов рассчитывали как медиану индивидуальных значений показателя. Для вычисления КОЭМ использовали наиболее информативный вариант расчета согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ [10]. Для определения величины максимального эффекта МЭ выбирали час с максимальным средним снижением АД относительно исходного уровня в интервале 2-6 ч с момента приема нифедипина-XL или первой дозы нифедипина-к. Остаточный эффект (ОЭ) вычисляли путем усреднения величины снижения АД в последние 2 ч СМАД. Показатели равномерности антигипертензивного эффекта рассчитывались отдельно для систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднего АД. «Исходные» значения признаков определяли путем сопоставления результатов СМАД №1 и №3.

Для оценки собственной информативности этих характеристик (способности различать два класса данных «лечение» и «исходно») использовался логистический регрессионный анализ: процедура PROC LOGISTIC системы Statistical Analysis System (SAS) с вычислением χ^2 Вальда [11].

Результаты

Полностью закончили исследование 127 больных. Причинами выбытия из исследования были побочные явления (9 пациентов), неэффективность лечения (1 пациент), отказ (7 пациентов), другие причины (3 пациента). Средняя итоговая доза нифедипина-XL составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день; нифедипина-к – $39,2 \pm 13,9$ мг/день. Было отмечено 49 случаев побочных эффектов, из них 16 – на терапии нифедипином-XL и 33 – на терапии нифедипином-к [8].

По данным клинических измерений АД оба препарата оказывали выраженный антигипертензивный эффект (табл. 1), причем эффект нифедипина-XL в отношении САД превосходил эффект нифедипина-к. Нифедипин-к вызывал достоверно большее увеличение ЧСС. Обращает также на себя внимание имеющееся спонтанное снижение АД (достоверные различия между точками «исходно» и «между курсами»).

Подробный анализ результатов СМАД был возможен у 93 больных в 4 Центрах (табл. 2). Исследуемые препараты вызывали выраженное снижение усредненных уровней амбулаторного АД, а также снижение величины амбулаторного пульсового АД до условно «безопасного» уровня (53 мм рт. ст. [12]). Результаты СМАД, в отличие от традиционных измерений АД, в нашем исследовании не были подвержены регрессии к среднему: средние величины САД, ДАД и среднего АД при СМАД №3 были несколько выше, а величина пульсового АД даже достоверно выше, чем при СМАД №1.

Усредненные показатели равномерности антигипертензивного эффекта нифедипина-XL и нифедипина-к оказались идентичны (табл. 3). Информативность двух характеристик СМАД (SI и КОЭМ) по нашим данным, была примерно одинаковой.

Обсуждение

СМАД является надежным методом контроля эффективности антигипертензивной терапии. Одно из преимуществ СМАД перед традиционными измерениями АД можно продемонстрировать на материале нашего исследования: спонтанное снижение АД по данным клинических измерений (отсутствующее при СМАД) может свидетельствовать о влиянии на результаты субъективных факторов. Однако до сих пор неясно, как следует интерпретировать данные СМАД при использовании подробного анализа результатов. Большинство характеристик суточного профиля АД под воздействием приема антигипертензивных препаратов закономерно изменяются и обладают достоверной информативностью в оценке эффективности терапии [10, 13]. Наиболее информативным, в том числе независимым, наряду со средними величинами амбулаторного АД, являются, вероятно, показатели равномерности антигипертензивного эффекта [10].

Вначале для оценки равномерности эффекта применялся КОЭМ – показатель, рекомендованный FDA США для тестирования новых препаратов. В дальнейшем стали очевидны существенные методические ограничения КОЭМ: изучение лишь небольшого фрагмента 24-часового профиля АД, низкая воспроизводимость, сомнительная прогностическая ценность [14]. Данный индекс малоинформативен при нестандартных схемах назначения препаратов, отсут-

ствии информации о времени приема лекарства. Этих недостатков в значительной степени лишен предложенный в 1997 г. SI [9, 14], являющийся одним из независимо информативных в описании антигипертензивного эффекта показателей СМАД [10]. Однако практическое применение SI также связано с некоторыми ограничениями: игнорируются временные характеристики антигипертензивного эффекта [14], воспроизводимость показателя сравнительно невысокая [13]. Ввиду относительно малого опыта использования SI интерпретация полученных результатов также представляет трудности.

В связи с этим сравнительная информативность КОЭМ и SI заслуживает дальнейшего изучения. Одним из недостатков КОЭМ считается отсутствие единой методики расчета. Однако, с другой стороны, это дает возможность поиска наиболее информативных вариантов КОЭМ. Согласно результатам анализа базы данных нашего Центра (более 300 наблюдений) информативность КОЭМ значительно варьирует в зависимости от методики определения ОЭ и МЭ (имеет значение, в частности, величина используемых временных «окон») [13]. Информативность некоторых вариантов КОЭМ оказалась статистически незначима, в то время как информативность других приближалась к информативности традиционных измерений АД. Проблемой является также возможность получения «ложноположительных» величин КОЭМ. Как показало исследование SAMPLE [14], анализ КОЭМ на фоне приема плацебо может дать результаты, сходные с эффектом антигипертензивных препаратов. Например, среднее значение КОЭМ для САД после 1 мес приема плацебо, назначенного по завершении основного курса лечения лизиноприлом, составило 48% (!). При анализе базы данных ГНИЦ ПМ мы также отметили достаточно большие «исходные» значения коэффициента порядка 20-25%. Даже если величины ОЭ и МЭ рассматривать отдельно, на результаты в значительной степени влияет регрессия к среднему, наблюдающаяся при проведении повторного СМАД [13]. В нашем исследовании были получены достаточно надежные данные – «исходные» значения SI и КОЭМ были близки к нулю, что дает возможность объективного сравнения как эффективности препаратов, так и информативности двух индексов СМАД. Примерно равная информативность SI и КОЭМ объясняется, по-видимому, однородным материалом нашего исследования – прием одних и тех же препаратов в условиях перекрестного метода. (Согласно результатам анализа базы данных, включающей почти все основные группы антигипертензивных препаратов [10], информативность SI значительно превосходит информативность КОЭМ).

Итак, как же оценить равномерность эффекта

нифедипина-XL? На первый взгляд, были получены не слишком высокие значения соответствующих индексов. Согласно давним критериям FDA США оптимальные значения КОЭМ составляют 50%, а для препаратов с небольшим МЭ – даже 67%. Однако в реальной практике наблюдается весьма широкий «разброс» величин КОЭМ [15]. Высокие значения коэффициента порядка 80-90 % получаются обычно при анализе на основании «усредненного» графика (такие данные часто используются фармацевтическими компаниями для презентации антигипертензивных препаратов). В то же время наиболее принципиальным моментом определения КОЭМ представляется именно индивидуальный анализ результатов. Такой анализ важен не только с клинической точки зрения, но и для более объективной оценки эффективности антигипертензивных препаратов. Известно, что расчет КОЭМ с помощью «усредненных» кривых дает значительно завышенные результаты по сравнению с данными, основанными на индивидуальном анализе [16].

Методика вычисления SI не имеет существенных различий. Однако в известных нам работах также наблюдается значительная вариабельность этого показателя: от 0,3-0,5 до 1,7-2. По мнению G. Parati [17], оптимальными являются значения индекса, превышающие 1. В то же время более высокие значения SI связаны, как правило, с отбором для анализа только лиц «ответивших» на лечение (“responders”) [18] или с использованием «усредненного» графика (“global approach”) [19]. В базе данных ГНИЦ ПМ, включающей результаты как эффективно-го, так и недостаточно эффективного лечения, стандартное отклонение почасовых эффектов приблизительно в 2 раза превосходит усредненный эффект и, следовательно, SI в среднем равен около 0,5 [13]. Поэтому равномерность антигипертензивного действия нифедипина-XL можно оценить как удовлетворительную. Важно, что нифедипин-XL не уступал в этом отношении стандартному нифедипину, назначавшемуся 3 раза в день.

Таблица 1. Динамика уровня АД по данным клинических измерений ($M \pm m$)

	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС уд/мин
Исходно	154,1 $\pm$ 0,8	95,4 $\pm$ 0,5	73,2 $\pm$ 0,6
Между курсами	152,8 $\pm$ 1,0*	92,9 $\pm$ 0,7***	73,8 $\pm$ 0,6
Нифедипин-XL	133,9 $\pm$ 0,8*** #	82,6 $\pm$ 0,6***	76,6 $\pm$ 0,5***
Нифедипин-к	136,6 $\pm$ 0,7***	83,8 $\pm$ 0,5***	78,2 $\pm$ 0,5*** #

ЧСС – частота сердечных сокращений
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$ – достоверное различие с исходными данными
 # - достоверное различие между эффектом препаратов ($p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика уровня АД по данным СМАД (24-часовые средние, $M \pm m$)

	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	АД ср., мм рт.ст.	ПАД, мм рт.ст.
Исходно	139,7 $\pm$ 1,4	85,8 $\pm$ 1,0	103,8 $\pm$ 1,0	54,0 $\pm$ 1,1
Между курсами	140,7 $\pm$ 1,5	85,8 $\pm$ 1,0	104,1 $\pm$ 1,0	55,5 $\pm$ 1,2*
Нифедипин-XL	130,0 $\pm$ 1,6**	80,9 $\pm$ 1,0**	97,3 $\pm$ 1,1**	49,3 $\pm$ 1,1**
Нифедипин-к	130,8 $\pm$ 1,6**	80,7 $\pm$ 1,00**	97,5 $\pm$ 1,1**	50,4 $\pm$ 1,0**

АД ср. – среднее артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление;
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – достоверное различие с исходными данными

Таблица 3. Характеристики равномерности антигипертензивного эффекта ($M \pm m$) и их информативность по данным СМАД

	Между курсами	Нифедипин-XL	Нифедипин-к	χ^2 Вальда
SI (САД)	-0,01 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,06	0,58 $\pm$ 0,06	17,7***
SI (ДАД)	0,00 $\pm$ 0,05	0,38 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,05	14,7***
SI (АД ср.)	0,00 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,05	18,7***
КОЭМ (САД)	-3,0 $\pm$ 5,6%	34,7 $\pm$ 5,9%	31,6 $\pm$ 5,2%	22,8***
КОЭМ (ДАД)	-4,8 $\pm$ 8,2%	28,7 $\pm$ 8,4%	30,4 $\pm$ 5,2%	12,7**
КОЭМ (АД ср.)	-3,7 $\pm$ 5,5%	32,7 $\pm$ 7,1%	30,4 $\pm$ 4,6%	20,6***

АД ср. – среднее артериальное давление
 ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$

Наши результаты демонстрируют также важность тщательного клинического обследования пациентов. Зачастую, даже при использовании наиболее рациональной, на наш взгляд, схемы анализа данных СМАД (вычисление усредненных характеристик, SI и КОЭМ), не удается установить достоверных различий в эффективности изучаемых схем лечения. В этом случае заключение о преимуществе того или иного препарата может быть сделано на основании других критериев.

Представляется также, что полученные результаты в известной мере отражают ограничения SI. Возможно, что именно игнорирование временных характеристик антигипертензивного эффекта не дало возможность зарегистрировать известные [4,5] недо-

статки короткодействующих АК. Таким образом, актуальной задачей является разработка новых показателей СМАД, сочетающих оценку вариабельности антигипертензивного эффекта с точным учетом его почасового распределения.

Приложение.

Центры – участники исследования

1. ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
2. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
3. Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК, Москва
4. НИИ кардиологии МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург
5. Кафедра кардиологии РПК СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;6 (приложение).
2. Omboni S., Fogari R., Palatini P. et al. Reproducibility and clinical value of Trough-to-Peak ratio of the antihypertensive effect. *Hypertension* 1998;32:424-429.
3. Parati G., Mancia G. Assessing effective and balanced twenty-four-hour blood pressure reduction by treatment: methodological aspects. *J Hypertens* 1999;17:455-456.
4. Ruzicka M., Leenen F.H. Relevance of 24 hour blood pressure profile and sympathetic activity for outcome on short- vs long-acting 1,4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996;9:86-94.
5. Leenen F.H., Holliswell D.L. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992;69:639-645.
6. Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V., Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;6:85-90.
7. Горбунов В.М., Метелица В.И., Дуда С.Г., Филатова Н.П., Деев А.Д.. Оценка эффекта антигипертензивных препаратов при длительном приеме с помощью 24-часового мониторингирования артериального давления. *Кардиология*, 1995;12:13-17.
8. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М., Деев А.Д., Хирманов В.Н., Соколова Л.А., Подзолков В.И., Карпов Ю.А. Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия – Нифекарда-XL при лечении артериальной гипертензии. *Российский Кардиологический Журнал* 2003;5:55-58.
9. Rizzoni D., Castellano M., Muesan M.L. et al. Beyond trough:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997;6:110-115.
10. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторингирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003;1:17-25.
11. SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC:SAS Institute Inc. 1985. 956pp.
12. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-851.
13. Горбунов В.М. Рациональное использование 24-часового мониторингирования артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии. Автореферат дисс. докт. мед. наук., М. 2003.
14. Parati G., Omboni S., Rizzoni D. et al. Smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685-1691.
15. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996;9:633-643.
16. Staessen J.A., Bieniaszewski L., Buntinx F. et al. The trough-to-peak ratio as an instrument to evaluate antihypertensive drugs. *Hypertension* 1995;26 [part 1]:942-949.
17. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens* 2005; 23 (suppl 1):S19-S25.
18. Antonicelli R., Omboni S., Giovanni D.C. et al. Smooth blood pressure control obtained with extended-release felodipine in elderly patients with hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Drugs Aging* 2002; 19 (7):541-551.
19. Palatini P., Malacco E., Di S.S. et al. Trough:peak ratio and smoothness index in the evaluation of 24-h blood pressure control in hypertension: a comparative study between valsartan/ hydrochlorothiazide combination and amlodipine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57 (11):765-770.

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ БЕТАГИСТИНА ДИГИДРОХЛОРИДА С АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

Г.Ф. Андреева¹, С.Ю. Марцевич¹, В.М. Горбунов¹, О.А. Мельников²,
В.П. Воронина¹, И.П. Жигарева¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

² АНО «Гута Клиник», Москва

Оценка воздействия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни и неврологический статус больных со стабильной артериальной гипертензией, сопровождающейся головокружением

Г.Ф. Андреева¹, С.Ю. Марцевич¹, В.М. Горбунов¹, О.А. Мельников², В.П. Воронина¹, И.П. Жигарева¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

² АНО «Гута Клиник», Москва

Головокружение встречается более чем у половины больных со стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ). Нередко этой группе больных приходится сочетать прием препаратов, снижающих давление и выраженность головокружения. Так как больные со стабильной АГ имеют плохую приверженность лечению, то при назначении препаратов необходимо руководствоваться не только их эффективностью, но и влиянием на качество жизни (КЖ).

Целью нашего исследования было оценить воздействие на КЖ и неврологический статус больных со стабильной мягкой и умеренной АГ комбинированной терапии бетагистина дигидрохлоридом и лизиноприлом.

Материал и методы. В рандомизированном перекрестном плацебоконтролируемом исследовании участвовало 67 больных со стабильной АГ I-II степени, риск 2-3 и с головокружением средней степени выраженности. Больные после 2 недельного «отмывочного периода» получали попеременно монотерапию лизиноприлом или лизиноприлом в комбинации с бетагистином. Каждый терапевтический курс длился 1 мес. Оценка КЖ, выраженности головокружений, суточное мониторирование артериального давления (АД) проводилась исходно и в конце каждого курса терапии, неврологического статуса - в начале и в конце первого курса терапии.

Результаты. Лечение приводило к достоверному, сопоставимому снижению АД. Оба режима лечения уменьшали головокружение и сопровождающие его симптомы. На фоне комбинированной терапии бетагистином и лизиноприлом отмечалось улучшение практически всех составляющих качества жизни, в то время как на фоне монотерапии лизиноприлом – лишь некоторых. Комбинированное лечение лизиноприлом и бетасерком оказывало более благоприятное воздействие на неврологический статус.

Заключение. Основной причиной, вызывающей головокружение, у больных со стабильной АГ являлись хронические двусторонние изменения вестибулярной системы. Комбинированное лечение лизиноприлом и бетагистином оказывало более благоприятное воздействие на КЖ и неврологический статус, чем монотерапия лизиноприлом. Снижение АД было сопоставимо при обоих режимах терапии.

РФК 2005; 2: 25-31.

Assessment of influence of betagistin in combination with antihypertensive drugs on quality of life and neurological status of patients with stable arterial hypertension and dizziness

G.V. Andreeva¹, S.Y. Martsevich¹, V.M. Gorbunov¹, O.A. Melnikov², V.P. Voronina¹, I.P. Zhigareva¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

² ANO «Guta Clinic», Moscow

More than a half of patients with stable mild to moderate arterial hypertension (AH) have dizziness. Rather often these patients need to take drugs, reducing blood pressure (BP) in combination with those, reducing intensity of dizziness. As patients with stable AH have bad compliance with the treatment, it is necessary to consider not only drug efficiency, but also its influence on quality of life (QL).

Aim. To assess influence of combined therapy with betagistin hydrochlorid and lisinopril on QL and neurological status of patients with stable mild to moderate AH.

Material and methods. 67 patients with stable AH of I-II grades, risk 2-3 and medium intensity of dizziness took part in randomized, cross over design, placebo-controlled study. After 2 weeks of "wash-out" period all patients received lisinopril alone or lisinopril in combination with betagistin. Every therapy regimes lasted 1 month. Evaluation of QL, intensity of dizziness, daily BP was made before and at the end of each therapy regimes, evaluation of neurological status – before and at the end of the first therapy regime.

Results. Therapy with both schemes of treatment resulted in comparable decrease in BP level. Treatment with both regimes relieved dizziness and concomitant symptoms. Combined therapy with betagistin and lisinopril showed improvement of almost all the elements of QL, while monotherapy with lisinopril – of only several ones. Combined treatment with lisinopril and betagistin had more favorable influence on QL, and neurological status.

Conclusion. The main reason, which caused dizziness in patients with stable AH, was chronic double-sided changes in vestibular system. Combined treatment with lisinopril and betagistin had more positive influence on QL and neurological status than monotherapy with lisinopril. BP decrease according to the two schemes of therapy was comparative in both therapy regimes.

Key words: arterial hypertension, dizziness, betagistin, lisinopril, quality of life.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 25-31.

Головокружение - наиболее распространенный неврологический симптом, который встречается у 5% больных на приеме врача общей практики [1]. Вместе с тем, по нашим данным, у кардиологических больных процент лиц, имеющих головокружение, возрастает в несколько раз: больше половины пациентов со стабильной мягкой и умеренной гипертензией страдают головокружением, одной из основных причин которого была хроническая вертебро-базиллярная недостаточность [2]. Исходя из сказанного, больным со стабильной артериальной гипертензией (АГ) нередко приходится сочетать прием антигипертензивных препаратов и препаратов, уменьшающих выраженность головокружений. Так как больные этой группы имеют плохую приверженность лечению [3], то при назначении им препаратов необходимо руководствоваться не только их эффективностью, но и влиянием лекарственных средств на качество жизни (КЖ). Определенный интерес представляет оценка воздействия на КЖ больных стабильной мягкой и умеренной АГ, имеющих головокружение, наиболее вероятной комбинации препаратов, снижающих давление и уменьшающих выраженность головокружений. Поэтому целью нашего исследования было оценить воздействие на КЖ, неврологический статус больных со стабильной мягкой и умеренной АГ комбинированной терапии бетагистином и лизиноприлом. Выбор именно этой комбинации препаратов связан с тем, что в нашей стране для снижения артериального давления (АД) врачи чаще всего используют препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [4,5], а наиболее широко известным лекарственным средством для уменьшения выраженности головокружений является бетасерк. Даприл (лизиноприл - ПРО. МЕД. ЦС ПРАГА, Чешская Республика) – антигипертензивный препарат, который относится к группе липофильных иАПФ. Бетасерк (Солвей Фарма, Германия) - бетагистин дигидрохлорид, аналог гистамина, который, влияя на гистаминовые H_1 и H_3 рецепторы, воздействует на центральное и периферическое звено вестибулярного аппарата и применяется для уменьшения выраженности головокружений различного генеза. Необходимо напомнить, что под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим психическим, физическим и социальным состоянием [6,7].

Материалы и методы

Исследование было рандомизированным перекрестным плацебоконтролируемым. В нем участвовало 67 больных со стабильной АГ I-II степени, риск 2-3 (умеренный и высокий). Мужчин было 20%, женщин – 80%, средний возраст $61,9 \pm 4,9$ лет. Больные

соответствовали следующим критериям включения в исследование: 1) возраст 25-70 лет; 2) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; 3) среднее дневное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст.; 4) наличие приступов головокружения средней и более степени выраженности с частотой не менее 3-4 раз в месяц; 5) отсутствие в анамнезе у больного болезни Меньера и заболеваний среднего и внутреннего уха; 6) отсутствие в анамнезе факта приема в течение месяца препаратов, влияющих на метаболические процессы в мозге (парацетам, циннаризин и др.).

Исследование проводилось по следующему протоколу. После периода отмены антигипертензивных препаратов (2 нед.) больные, соответствовавшие критериям включения, рандомизировались в 2 группы: 1) лечение лизиноприлом в дозе 10 мг 1 раз в сутки или 2) комбинацией бетагистина (Бетасерк®) 16 мг 3 раза в сутки и лизиноприла в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Доза лизиноприла могла быть увеличена до 20 мг в сутки при неэффективности терапии (среднесуточное дневное АД после 2 нед лечения превышало 140/90 мм рт.ст.). В случае отсутствия эффекта от этой дозы лизиноприла на любом визите возможно было добавление индапамида. Закончив первый курс лечения (4 нед.), больные после двухнедельной отмены препаратов переводились на следующий курс. Оценка КЖ, выраженности головокружений, суточное мониторирование АД (СМАД) проводилась исходно и в конце каждого курса; ЭКГ – только исходно и в конце исследования. Неврологический статус оценивали исходно и в конце первого курса лечения. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

При проведении СМАД использовались аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217. Анализировались следующие показатели: усредненные характеристики систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), пульсовое АД (ПАД), степень ночного снижения АД (СНС АД). При оценке неврологического статуса больного проводились следующие пробы: проба Ромберга, усложненная проба Ромберга, время стояния на одной ноге с открытыми и закрытыми глазами, тест, оценивающий риск падения (максимально удаленная точка).

Для изучения КЖ больных использовали русскую версию опросника Марбургского университета "General Well-Being Questionnaire" (GWBQ) [8]. Опросник включает 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI), социальных способностей (VII шкала) и 2 во-

проса о настроении и самочувствии за последнюю неделю. При оценке динамики GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ. Оценка головокружений проводилась по опроснику ГНИЦ ПМ "Оценка головокружений и сопровождающих их симптомов" [2]. Опросник состоит из 4 частей: 1) паспортная часть; 2) оценка головокружений; 3) оценка симптомов, сопровождающих головокружение; 4) оценка провоцирующих факторов. Снижение показателей шкал этого опросника свидетельствует об улучшении самочувствия. Анализ результатов проводился с помощью программы SAS.

Результаты исследования

Группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, уровню амбулаторного АД, использованной средней дозе лизиноприла, исходным показателям КЖ и выраженности головокружений. На комбинированную антигипертензивную терапию лизиноприлом и индапамидом было переведено 3 человека. Из исследования выбыли 12 человек, из них 6 человек - по независящим от приема препаратов причинам, 6 - из-за побочных эффектов, вызванных приемом препаратов: у 3 развился кашель при приеме лизиноприла, у оставшихся - крапивница на фоне лечения бетагистином (Бетасерком®).

Динамика показателей амбулаторного АД (табл. 1). Исходно, перед курсовым лечением, суточные показатели АД составили: систолическое АД (САД) $145,3 \pm 1,6$, диастолическое АД (ДАД) - $87,9 \pm 1,1$, пульсовое АД (ПАД) - $57,4 \pm 1,2$ мм рт. ст., ЧСС - $77,3 \pm 1,1$ уд/мин, вариабельность (Var) для САД - $13,5 \pm 0,4$, вариабельность для ДАД - $10,5 \pm 0,3$ мм рт. ст. При сопоставлении исходных показателей по 2 рандомизационным группам лечения (САД, ДАД, ПАД, ЧСС, Var) достоверных различий не выявлено.

В группе больных, принимавших только антигипертензивные препараты, и в группе комбинированного лечения (лизиноприл и бетагистин (Бетасерк®)) к концу курса отмечалось достоверное снижение средних значений САД, ДАД и ПАД (суточных, дневных и ночных), причем результирующие показатели в обеих группах достоверно не отличались. Выявлен разнонаправленный характер воздействия на вариабельность ДАД: терапия лизиноприлом достоверно уменьшала дневную и суточную вариабельность ДАД, а лечение комбинацией препаратов приводило к незначительному увеличению суточной и дневной вариабельности ДАД. На другие показатели вариабельности терапия по обеим схемам лечения не оказывала влияния. Ни антигипертензивная, ни комби-

нированная терапия (лизиноприл и бетагистин (Бетасерк®)) не оказывала влияние на ЧСС и степень ночного снижения АД.

Таким образом, в результате терапии отмечалось достоверное и сопоставимое снижение основных показателей СМАД.

Динамика показателей, характеризующих головокружение и сопровождающие их симптомы (динамика показателей шкал опросника ГНИЦ ПМ "Оцен-

Таблица 1. Динамика основных показателей СМАД ($M \pm m$) на фоне терапии лизиноприлом (Л) и комбинацией бетасерка и лизинаприла (Б+Л)

Показатели СМАД	Препарат	До лечения	В конце курса лечения	p <
Среднее суточное АД, мм рт.ст.				
САД	Л	$142,5 \pm 2,4$	$127,6 \pm 1,4$	***
	Б+Л	$138,7 \pm 2,0$	$128,2 \pm 1,6$	***
ДАД	Л	$84,0 \pm 1,6$	$76,2 \pm 1,1$	***
	Б+Л	$82,7 \pm 1,5$	$76,9 \pm 1,0$	***
Среднее дневное АД, мм рт.ст.				
САД	Л	$146,8 \pm 2,5$	$131,6 \pm 3,2$	***
	Б+Л	$143,8 \pm 2,1$	$132,4 \pm 1,0$	***
ДАД	Л	$88,7 \pm 1,7$	$80,0 \pm 1,7$	***
	Б+Л	$87,0 \pm 1,5$	$80,8 \pm 1,0$	***
Среднее ночное АД мм рт.ст.				
САД	Л	$133,8 \pm 2,8$	$120,3 \pm 1,7$	***
	Б+Л	$128,3 \pm 2,1$	$119,3 \pm 1,7$	***
ДАД	Л	$75,7 \pm 1,8$	$68,6 \pm 1,2$	***
	Б+Л	$73,6 \pm 1,6$	$69,1 \pm 1,1$	**
Среднее ПАД, мм рт.ст.				
суточное	Л	$58,5 \pm 1,7$	$51,4 \pm 1,1$	***
	Б+Л	$56,0 \pm 1,5$	$51,4 \pm 1,0$	***
дневное	Л	$58,1 \pm 1,9$	$51,6 \pm 1,1$	***
	Б+Л	$56,8 \pm 1,6$	$51,6 \pm 1,1$	***
ночное	Л	$58,1 \pm 1,9$	$51,7 \pm 1,2$	***
	Б+Л	$54,6 \pm 1,5$	$50,9 \pm 1,2$	**
Вариабельность САД, мм рт. ст.				
суточное	Л	$14,1 \pm 0,6$	$12,7 \pm 0,3$	
	Б+Л	$13,0 \pm 0,5$	$13,3 \pm 0,4$	
дневное	Л	$14,0 \pm 0,5$	$13,2 \pm 0,4$	
	Б+Л	$13,0 \pm 0,5$	$13,8 \pm 0,4$	
ночное	Л	$11,7 \pm 0,6$	$11,0 \pm 0,5$	
	Б+Л	$12,9 \pm 0,7$	$11,8 \pm 0,5$	
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.				
суточное	Л	$14,1 \pm 0,6$	$12,7 \pm 0,3$	*
	Б+Л	$13,0 \pm 0,5$	$13,3 \pm 0,4$	*
дневное	Л	$10,6 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,3$	*
	Б+Л	$9,7 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,3$	*
ночное	Л	$9,2 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,4$	
	Б+Л	$10,4 \pm 0,6$	$9,7 \pm 0,4$	
* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между исходными и окончательными показателями в каждой группе.				

ка головокружений и сопровождающих их симптомов", табл.2). Исходно показатели, характеризующие головокружение, не имели достоверных различий в 2 группах лечения. У подавляющего большинства больных была средняя степень выраженности головокружения, которое длилось секунды-минуты, возникало с частотой несколько раз в месяц или в неделю и характеризовалось как ощущение неустойчивости (более 85% больных), в меньшей степени как собственное вращение или вращение предметов (68 и 70% соответственно). Головокружение часто сопровождалось вялостью или побледнением лица (76 и 66% соответственно).

Были выявлены следующие наиболее распространенные факторы, провоцирующие возникновение головокружений у больных со стабильной АГ: повышение АД (67% больных), стрессорные факторы (53%), повороты головы (57%), изменения погоды (49%). Кроме того, подавляющее большинство пациентов отмечали сразу несколько факторов, ведущих к возникновению приступов головокружения, что говорит о многокомпонентном характере возникновения головокружений у этой группы больных.

Как при терапии комбинацией препаратов (беттагистин (Бетасерк®) и лизиноприл), так и при лечении только антигипертензивными препаратами отмечалось снижение интенсивности головокружений, частоты и длительности приступов, что повлияло и достоверно улучшило суммарный показатель, характеризующий головокружение, и суммарный показатель, оценивающий симптомы, сопровождающие головокружение. В результате показатель для шкалы провоцирующих факторов изменился недостоверно, хотя показатели основных факторов, вызывавших головокружение (повышение АД, повороты головы), достоверно улучшались при терапии по обеим схемам, причем комбинация беттагистина (Бетасерка®) и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие факторы, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом - на стресс и повышение АД.

Таким образом, лечение как комбинацией лизиноприла и беттагистина (Бетасерка®), так и только лизиноприлом приводило к достоверному улучшению суммарных показателей, характеризующих головокружение, так и сопровождающие его симптомы.

Динамика показателей, характеризующих КЖ (динамика показателей шкал опросника Марбургского университета "General Well-Being Questionnaire", табл. 3). Исходные показатели КЖ в 2 рандомизационных группах лечения достоверно не отличались. Длительная терапия только антигипертензивными препаратами и комбинацией с беттагистином (Бетасерком®) приводила к улучшению показателей

всех шкал, но достоверные изменения отмечались лишь по некоторым. При лечении только антигипертензивными препаратами выявлено улучшение по шкалам в комбинации с беттагистином (Бетасерком®) – I, II, III, IV, VII. На фоне приема препаратов в обеих группах улучшилось настроение и самочувствие больных в последнюю неделю перед опросом.

Таким образом, добавление к антигипертензивной терапии беттагистина (Бетасерка®) значительно улучшало показатели КЖ. Подобная терапия благоприятно воздействовала на физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрица-

Таблица 2. Динамика показателей шкал, характеризующих головокружение и ощущения, сопровождающие головокружение

Характеристика головокружений			
Лизиноприл (n=33)		Лизиноприл и бетасерк (n=34)	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Суммарный показатель, баллы			
15,35±0,79	9,49±0,87***	14,16±0,78	8,61±0,77***
Характеристика ощущений, сопровождающих головокружение			
Суммарный показатель			
11,64±1,24	7,58±1,03***	10,69±1,22	6,68±0,84***
Факторы, провоцирующие возникновение головокружения			
Стресс			
0,61±0,09	0,38±0,06***	0,53±0,09	0,38±0,07
Повышение АД			
0,74±0,08	0,55±0,07***	0,66±0,08	0,49±0,07**
Понижение АД			
0,16±0,07	0,15±0,05	0,19±0,07	0,17±0,05
Простудные заболевания			
0,13±0,06	0,09±0,04	0,13±0,06	0,08±0,04
Изменения погоды от пасмурной к ясной			
0,42±0,09	0,53±0,07	0,44±0,09	0,38±0,07
Изменения погоды от ясной к пасмурной			
0,55±0,09	0,44±0,07*	0,40±0,09	0,04±0,07
Любые изменения погоды			
0,45±0,09	0,40±0,07	0,56±0,09	0,45±0,07
Повороты головы			
0,55±0,09	0,53±0,07	0,63±0,09	0,41±0,07*
Повороты тела			
0,36±0,09	0,31±0,06*	0,50±0,09	0,17±0,052**
Мелькание предметов перед глазами			
0,36±0,09	0,38±0,07	0,38±0,09	0,34±0,07
Прием препаратов			
0,09±0,054	0,04±0,03*	0,03±0,031	0,02±0,02
Без видимых причин			
0,39±0,10	0,34±0,06	0,49±0,09	0,28±0,07**
* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 - достоверность различий между исходными и окончательными показателями в каждой группе.			

Таблица 3. Динамика показателей КЖ по данным методики GWBQ ($M \pm m$, в баллах) на фоне 12-недельного курса лечения.

Шкалы GWBQ	Лизиноприл (n=33)		Лизиноприл+бетасерк (n=34)	
	исходно	в конце курса лечения	исходно	в конце курса лечения
I	12,84±1,07	11,11±0,78***	13,61±1,09	9,89±0,86***
II	13,28±,41	15,28±0,36***	14,09±0,52	15,60±0,40***
III	7,66±0,52	9,04±0,42***	8,18±0,55	9,72±0,39**
IV	10,63±1,1	9,61±0,77	11,73±0,85	9,84±0,78***
V	14,36±0,79	15,89±0,55	14,30±0,66	15,81±0,53
VI	8,28±0,63	8,89±0,34	8,79±0,55	8,74±0,35
VII	13,03±0,64	14,18±0,57	12,88±0,69	14,61±0,49***
Само-чувствие	4,00±0,13	4,24±0,09**	3,84±0,13	4,39±0,09***
Настроение	3,84±0,13	4,04±0,10*	3,66±0,13	4,26±0,09**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий между исходными и окончательными показателями в каждой группе.

тельное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам. При монотерапии лизиноприлом выявлено улучшение показателей по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие. Кроме того, в группе больных со стабильной АГ, принимавших бетастерк (Бетасерк®), в большей степени улучшалось самочувствие и настроение.

Динамика показателей, характеризующих неврологический статус. Неврологический статус больных со стабильной АГ исследовался до и после 1-го курса лечения. Исходно в группе в целом у 26% больных наблюдался спонтанный нистагм, у 7% - неустойчивая проба Ромберга, у 67% - неустойчивая усложненная проба Ромберга. Среднее время стояния на одной но-

ге с открытыми глазами составило – $20,0 \pm 1,2$ с с закрытыми глазами – $5,9 \pm 0,8$ с. Показатель теста, оценивающего риск падения (максимально удаленная точка), был равен $32,0 \pm 0,9$ см (табл. 4).

Хотя на фоне обеих схем лечения отмечалось улучшение показателей, характеризующих неврологический статус (уменьшение количества больных, имеющих нистагм, неустойчивую пробу Ромберга), однако эти изменения были недостоверны, за исключением данных теста максимально удаленной точки (оценка риска падения). Комбинированная терапия лизиноприлом и бетастерином (Бетасерком®) приводила к достоверному улучшению показателей этого теста.

Таким образом длительная терапия как лизиноприлом, так и комбинацией лизиноприла и бетастерина (Бетасерка®) вызывала благоприятные изменения неврологического статуса.

Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что лечение комбинацией лизиноприла и бетастерина (Бетасерка®) или только лизиноприлом приводило к достоверному и сопоставимому снижению АД, улучшению показателей, характеризующих головокружение и сопровождающие его симптомы, показатели КЖ, благоприятно воздействовало на неврологический статус. Вместе с тем, при лечении лизиноприлом и бетастерином (Бетасерком®) показатели КЖ улучшились по большему числу шкал, охватывая все составляющие КЖ, по сравнению с монотерапией лизиноприлом. Кроме того, комбинация бетастерина (Бетасерка®) и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие факторы, как повороты тела и головы, улучшала показатели неврологического теста, оценивающего риск падения, в то время как монотерапия лизиноприлом оказывала преимущественное влияние на такие провоцирующие факторы, как стресс и повышение АД.

Таблица 4. Динамика показателей, характеризующих неврологический статус, на фоне 4-недельного курса лечения ($M \pm m$)

Показатели	Лизиноприл (n=33)		Лизиноприл+бетасерк (n=34)	
	исходно	в конце курса лечения	исходно	в конце курса лечения
Нистагм, %	20,0±8,16	5,0±5,0	30,0±8,5	12,0±6,6
Проба Ромберга, %	7,7±5,3	5,0±5,0	6,67±4,6	4,0±4,0
Ром/усл., %	61,5±9,7	40,0±11,2	70,0±8,5	52,0±10,2
Ст/отк.гл., сек	22,27±1,7	20,7±0,8	18,10±1,71	18,00±0,78
Ст/закр.гл., сек	6,04±1,2	5,1±0,9	5,8±1,19	5,12±1,19
Макс.откл., см	32,08±1,3	33,2±1,32	32,02±1,22	36,2±1,12**

Нистагм – процент больных, имевших нистагм; Проба Ромберга - процент больных, имевших неустойчивую пробу Ромберга; Ром/усл. – процент больных, имевших неустойчивость в усложненной пробе Ромберга; Ст/отк. гл., с – проба со стоянием на одной ноге с открытыми глазами; Ст/закр.гл., с – проба со стоянием на одной ноге с закрытыми глазами; Макс.откл., см – тест максимально удаленной точки (оценка риска падения).

** $p < 0,01$.

Обсуждение

Длительный прием лизиноприла приводит к улучшению КЖ по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие. В наших предыдущих исследованиях было показано, что препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, улучшают психологическую составляющую КЖ [9]. По мнению некоторых исследователей, положительное влияние иАПФ на психологическую сферу, возможно, связано с воздействием препаратов этой группы на уровень опиоидных пептидов в ЦНС (в частности, на уровень бета-эндорфинов), центральную катехоламинергическую функцию, с изменением уровня ангиотензина II в центральной нервной системе [10]. Необходимо напомнить, что лизиноприл, единственный из препаратов иАПФ имеет высокую гидрофильность. Возможно, что появление новых свойств при воздействии на КЖ (улучшение работоспособности и физического самочувствия) больных с АГ связано с биохимическими особенностями лизиноприла. Кроме того, в нашем исследовании показано, что длительная терапия комбинацией лизиноприла и бетагистина (Бетасерк®) улучшает практически все составляющие КЖ больных стабильной АГ и оказывает в большей степени благоприятное влияние на их самочувствие и настроение. Необходимо напомнить, что обе схемы лечения вызвали сопоставимое снижение амбулаторного АД. Поэтому благоприятное воздействие комбинированной терапии на КЖ объясняется не большим антигипертензивным эффектом, а вероятно тем, что бетагистин (Бетасерк®), влияя на гистаминовые рецепторы, улучшает микроциркуляцию лабиринта и улучшает показатели мозгового кровотока и перфузию крови в мозжечке [11]. Кроме того, в нашем исследовании было показано, что в большинстве случаев приступы головокружения были непродолжительными, возникали с частотой несколько раз в месяц, характеризовались ощущением потери равновесия, провоцировались повышением АД, поворотах головы. Подобная симптоматика характерна для двусторонней вестибулярной недостаточности вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма в вестибулярных структурах. Наиболее частой причиной подобных нарушений является снижение притока крови вследствие атеросклеротического поражения сонных и позвоночных артерий и врожденных и возрастных изменений шейных позвонков [12, 13]. Кроме того, неврологическая симптоматика (ощущение потери равновесия при поворотах головы, согласно нашим данным, вторая по значимости причина возникновения головокружений) связана с ишемией нижней части ствола мозга

(недостаточность кровотока в позвоночной и шейных артериях) и нередко лабиринта (нарушение питания в бассейне вертебральной артерии, в том числе концевой внутренней слуховой артерии). В данном случае целесообразно применение бетагистина (Бетасерк®), появившегося еще в 70-е года аналога гистамина, который может воздействовать и на центральное, и на периферическое звено вестибулярного аппарата. Бетагистин (Бетасерк®) непосредственно влияя на гистаминовые H_1 - рецепторы сосудов и опосредованно, через воздействие на H_3 - рецепторы, улучшает микроциркуляцию лабиринта и показатели мозгового кровотока (по данным доплерографического и реовазографического методов), перфузию крови в мозжечке, что благоприятно влияет на центральную составляющую головокружения у данной группы больных [11, 14].

Заключение

1. Воздействие на уровень АД комбинированного прима бетагистина (Бетасерк®) и лизиноприла и монотерапии лизиноприлом сопоставимо. Благоприятная динамика основных показателей СМАД отмечалась при использовании обеих схем лечения.
2. При оценке влияния на КЖ комбинированной терапии лизиноприлом и бетагистином (Бетасерком®) выявлено улучшение показателей большего количества шкал опросника КЖ Марбургского университета, охватывающих практически все составляющие КЖ, по сравнению с теми, кто получал монотерапию лизиноприлом. Кроме того, при лечении по обеим схемам отмечалось улучшение настроения и самочувствия, более выраженное в группе больных, принимавших бетагистин (Бетасерк®).
3. Терапия по обеим схемам лечения благоприятно воздействовала на выраженность головокружений и сопровождающих их симптомов, снижала риск возникновения приступов головокружения от основных провоцирующих факторов - повышения АД и поворотов головы и тела (анализ динамики показателей шкал опросника ГНИЦ ПМ "Оценка головокружений и сопровождающих их симптомов"). Кроме того, комбинация бетагистина (Бетасерк®) и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие факторы, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом - на стресс и повышение АД.
4. Как при монотерапии лизиноприлом, так и лечении комбинацией препаратов отмечалась тенденция к улучшению неврологического статуса, однако только в группе больных, принимавших лизиноприл и бетагистин (Бетасерк®), произо-

шло достоверное увеличение показателей теста максимально удаленной точки (оценка риска падения).

5. Основной причиной, вызывающей головокружение у больных со стабильной АГ, являлись хронические двусторонние изменения вестибулярной системы вследствие нарушения кровоснабжения

и метаболизма вестибулярных структур, в том числе венозного оттока из полости черепа из-за повышения АД. Для достижения оптимального эффекта при лечении головокружений у больных со стабильной АГ к терапии антигипертензивными препаратами необходимо добавлять бетагистин (Бетасерк®).

Литература

1. Oosterveld W.J. Current diagnostic techniques in vestibular disorders. Acta Otolaryngol 1991; 479 (Suppl): 29-34.
2. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Жигарева И.П. и др. Распространенность и наиболее частые причины возникновения головокружения у больных со стабильной артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2004;2:17-24.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Артериальная гипертензия. Информированность, лечение, контроль. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. М. 2001;4:3-7.
4. Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н. Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертензией в г. Москве. Российский кардио. журн. 2003; 5: 5-10.
5. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005;1: 9-12.
6. Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. М; Медицина; 1979.
7. Crooq S.H., Levine S., Testa M.A. et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. The New Engl J Med 1986; 314(26): 1657-1664.
8. Siegrist J., Jungle A. Conceptual and methodological problem in research on the quality of life in clinical medicine. Soc Sci Med 1989; 29(3):463-8.
9. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Исайкина О.Ю., Лерман О.В., Воронина В.П. Сравнительная оценка воздействия малых доз эналаприла и телмисартана на качество жизни и гемодинамические показатели больных со стабильной артериальной гипертензией. Российский кардио. журн. 2002;4:36-39.
10. Dahlof B., Lindholm L.H., Carney S. et al. Main results of the losartan versus amlodipin study on drug tolerability and psychological general well-being. J Hypertens 1997; 15(11):1372-1335.
11. James A.L., Burton M.J. Betahistine for Meniere's disease or syndrome (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford.2001.
12. Burns R.A. Basilar vertebral artery insufficiency as a cause of vertigo; in the Otolaryng. Clinics of North America, Symposium on vertigo. Philadelphia. London. Toronto, 1973.
13. Головокружение. Под ред. М.Р. Дикса, Дж.Д. Худа. М., 1989.
14. Афанасьева С.А., Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М. Изолированное системное головокружение: патогенез и эффективность бетагистина (бетасерка). Неврологич. журн.2003. N4;38-41.

СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПО ДАННЫМ ОПРОСА ВРАЧЕЙ ВОЛГОГРАДА И ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

С.Ю. Марцевич¹, Н.С. Оганисян¹, Н.А. Дмитриева¹, А.В. Климаков²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

² Компания Dr. Reddy's Laboratories

Состояние диагностики и лечения артериальной гипертонии по данным опроса врачей Волгограда и Волгоградской области

С.Ю. Марцевич¹, Н.С. Оганисян¹, Н.А. Дмитриева¹, А.В. Климаков²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

² Компания Dr. Reddy's Laboratories

Цель исследования. Оценка качества диагностики и лечения больных с артериальной гипертонией (АГ) и их соответствие международным и национальным рекомендациям по АГ, определение соответствия полученных результатов опроса международным и национальным рекомендациям по АГ.

Материалы и методы. В 2004 г. был проведен опрос врачей г. Волгограда и Волгоградской области, участвовавших в областной конференции по проблемам АГ. В опросник было включено 13 вопросов об особенностях ведения больных АГ. В опросе участвовали 128 врачей, из них 90 терапевтов, 24 кардиолога и 14 врачей различных терапевтических специальностей.

Результаты. Выявлена вариабельность представления врачей о некоторых принципах диагностики и ведения больных АГ. Отмечено недостаточное знакомство с критериями разделения по категориям риска развития сердечно-сосудистых осложнений, определения степени АГ по уровню АД, а также с основными принципами лечения больных АГ. Из опрошенных врачей всего 25,2% правильно оценили степень риска сердечно-сосудистых заболеваний, 21% врачей неверно оценили степень АГ по значениям цифр АД.

Заключение. Учитывая полученные данные, можно предположить, что реальная практика диагностики и лечения АГ существенно отличается от международных и национальных рекомендаций по АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, опрос врачей, диагностика, сердечно-сосудистый риск.

РФК 2005; 2: 32-36.

The state of arterial hypertension diagnostics and treatment, according to the results of the poll among physicians of Volgograd and Volgograd region.

S.Y. Martsevich¹, N.S. Oganisyan¹, N.A. Dmitrieva¹, A.V. Klimakov²

¹ State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

² Company Dr. Reddy's Laboratories

Aim. Assessment and quality of diagnostics of treatment of patients with arterial hypertension (AH) and their conformity with international and national recommendations on AH.

Material and methods. The poll among physicians of Volgograd and Volgograd region, who took part in the regional conference, devoted to the problems of AH, was carried out in April 2004. The questionnaire included 13 questions about peculiarities of AH patients' management. 128 physicians took part in the poll, from them 90 thetapeutists (general physicians), 24 cardiologists, and 14 physicians of different therapeutic specializations.

Results. Variability of conceptions of physicians on some principals of diagnostics and treatment of AH patients is revealed. Insufficient knowledge of criteria for division patients according to the risk category of cardiovascular complications. The same is observed for definition of AH grade according to the blood pressure level, and of the main approaches AH patients treatment. From all the questioned physicians only 25.2% correctly evaluated the risk level of cardiovascular diseases, 21% of physicians wrongly assessed the AH grade according to the blood pressure level.

Conclusion. Results, show that real practice of diagnostics and treatment of AH significantly deviates from international and national recommendations on AH.

Key words: arterial hypertension, poll of physician, diadnostics, cardio-vascular risk.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 32-36.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний наиболее часто встречающимся является артериальная гипертония (АГ).

По данным ГНИЦ ПМ, распространенность АГ в России в 1992-1999 гг. составляла 39,2% среди мужчин и 41,4% среди женщин [1]. АГ остается одной из самых актуальных проблем в России и в мире еще и потому, что оказывает большое влияние на структуру смертности и инвалидности среди лиц трудоспособного возраста. Так, у пациентов с АГ общая смертность в 2-5 раз, а смертность от сердечно-сосу-

дистых заболеваний в 2-3 раза выше, чем у людей, не страдающих АГ [10].

В многочисленных контролируемых исследованиях доказано, что грамотное и последовательное лечение АГ способно не только снизить артериальное давление (АД), но и в значительной степени предотвратить развитие ее осложнений и увеличить продолжительность жизни больных [2-4].

На основании результатов этих исследований сформулированы многочисленные международные и национальные рекомендации по лечению

АГ, четко регламентирующие особенности диагностики и лечения АГ [5,6]. Проблема АГ заключается в том, что не все больные информированы о наличии у них заболевания, а среди тех кто информирован, далеко не все получают адекватную медикаментозную терапию. Главным критерием адекватности терапии АГ является достижение так называемых «целевых цифр» АД, которые по данным современных международных рекомендаций составляют менее 140/90 мм рт.ст.

Например, во Франции лечатся около 60% больных АГ, а эффективность лечения составляет 24% [7], в Канаде эффективно лечатся 22,7% женщин и 9,8% мужчин [8]. Доля лиц, контролирующая артериальное давление, в США составляет 34% [9]. В России только 37,1% мужчин знают о наличии у них артериальной гипертонии, около 21,6% лечатся и только 5,7% делают это эффективно. Среди женщин 58,9% знают о наличии у них артериальной гипертонии, а эффективно лечатся только 17,5% [1].

Если проблема выявления больных АГ является в большей степени социальной и зависит в основном от государственной политики, то вопросы качественного лечения больного с уже выявленной АГ являются проблемой чисто врачебной.

В ряде проведенных ранее исследований было показано, что практические врачи в стратегии и тактике лечения АГ недостаточно четко представляют себе конечные цели терапии АГ (максимальное снижение сердечно-сосудистых заболеваний и смертности) и далеко не всегда последовательно добиваются целевых цифр АД.

Одним из методов изучения состояния диагностики и лечения АГ является анкетирование врачей. Так, в результате анкетирования, проведенного сотрудниками отдела профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ в 2004 г., выявлено, что даже среди больных АГ, длительно наблюдающихся в центре и регулярно получающих конкретные рекомендации по лечению, целевые цифры АД достигались лишь у 42%.

Известно, что во многом определяющим фактором в выявлении и подборе терапии артериальной гипертонии является амбулаторно-поликлиническое звено, поэтому изучение особенностей диагностики и ведения больных с артериальной гипертонией в этих условиях представляется крайне актуальным.

В 2004 г. был проведен опрос врачей Волгограда и Волгоградской области, участвовавших в областной конференции по проблемам АГ, по некоторым вопросам диагностики и лечения АГ.

Цель

Целью данного исследования являлось определение соответствия полученных результатов опроса

международным и национальным рекомендациям по АГ.

Материалы и методы

Опрос проводился с помощью специально разработанных опросников, включающих 13 вопросов об особенностях ведения больных АГ. В опросе участвовали 128 врачей, из них 90 терапевтов, 24 кардиолога и 14 врачей различных терапевтических специальностей. Анализировалась информированность врачей по вопросам о факторах риска развития АГ, риске развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией, целевых цифрах артериального давления, а также об основных принципах лечения артериальной гипертонии (приложение 1).

Результаты

В вопросе о факторах риска АГ 99,2% опрошенных врачей правильно определили основные факторы риска АГ: семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, высокий уровень холестерина, возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), исключив из списка высокий уровень мочевой кислоты в плазме крови.

Степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений на примере больного с I-III степенью АГ, имеющего другие факторы риска, поражения органов-мишеней, с отсутствием ассоциированных заболеваний, только 25,2% врачей оценили правильно – как высокий, 66,1% опрошенных к высокому риску отнесли больного с I-III степенью АГ, имеющего другие факторы риска, ассоциированные заболевания и сахарный диабет, тогда как по международным и национальным рекомендациям по ведению больных АГ, здесь имеет место очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1). При АГ I степени и средней степени риска верную тактику ведения выбрали лишь 59%, а именно модификацию образа жизни в течение 3-6 мес, при неэффективности – медикаментозную терапию; 19,7% предпочли одновременно модификацию образа жизни и медикаментозную терапию. Мнения врачей в отношении определения степени АГ в зависимости от уровня АД разделились: 71% правильно определили уровень АД 170/90 мм рт.ст. как II степень АГ, 21% считают это изолированной систолической АГ. Верно указали целевые цифры АД у больных сахарным диабетом 91,3%, выбрав вариант ответа, где АД составляло менее 130/85 мм рт.ст. **Стеноз почечных артерий** как противопоказание к назначению ингибиторов АПФ правильно определили 80,3% опрошенных. Однако 16,5% считали возможным назначить ингибиторы АПФ во время беременности. В соответствии



Рис. 1. Способность врачей оценить степень риска у больных АГ.

с международными и российскими рекомендациями препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с сахарным диабетом являются ингибиторы АПФ. Так же считают 77% врачей, выбравшие из предложенных в опроснике (индапамид, нифедипин, атенолол, эналаприл) – ингибитор АПФ эналаприл (энам), однако 10% врачей считают препаратом выбора у этой группы больных мочегонное индапамид. Обращает на себя внимание, что из опрошенных врачей знали свой уровень АД 99,2%, а уровень холестерина лишь 64%.

Обсуждение

В первую очередь необходимо отметить, что полученные в результате опроса данные нельзя назвать полностью репрезентативными, т.е. полностью отражающими состояние диагностики и лечения АГ в регионе. Это объясняется тем, что участие в подобных конференциях, как известно, принимают наиболее интересующиеся этой проблемой врачи, стремящиеся повысить свои знания. Следует также отметить, что использованная в данном опросе анкета охватывает далеко не все аспекты диагностики и лечения АГ. Тем не менее, полученные данные, с нашей точки зрения, вызывают несомненный интерес.

В первую очередь обращает внимание, что практические врачи до сих пор плохо ориентируются в

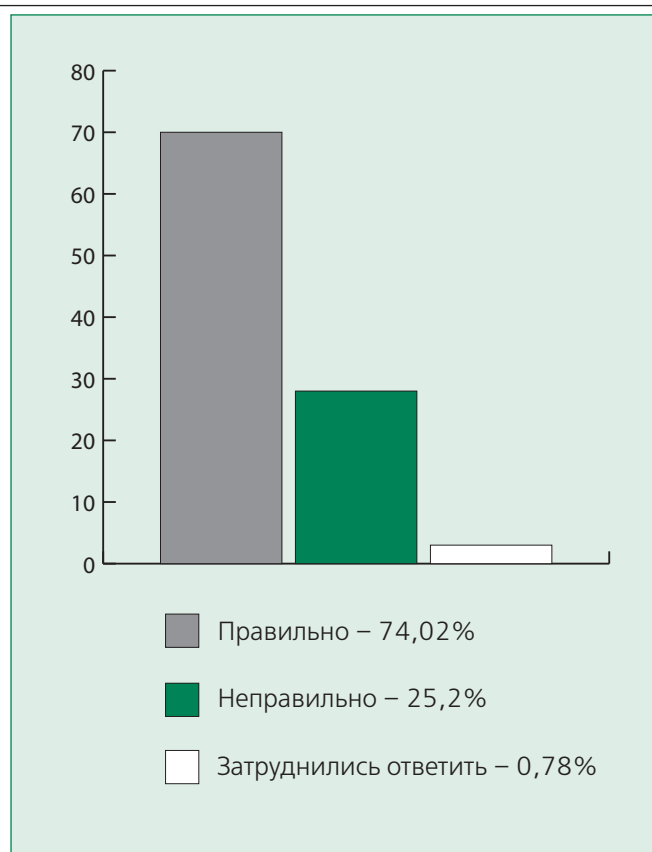


Рис. 2. Способность врачей правильно оценить степень тяжести АГ при фиксированном уровне АД 170/90 мм рт.ст.

степени риска АГ (несмотря на то, что знание риска является обязательным для установления диагноза, с таблицей, позволяющей оценить риск заболевания в рекомендациях по лечению АГ). Неверное определение степени риска АГ повлечет за собой и неверный выбор тактики лечения.

Поверхностный опрос выявил и явные дефекты знаний врачей в области клинической фармакологии. Очень настораживает факт, что 16,5% врачей считают возможным использовать иАПФ для лечения АГ у беременных. Как известно, наличие беременности является абсолютным противопоказанием к назначению иАПФ, их использование в такой ситуации может привести к тяжелым осложнениям в развитии плода.

Заключение

Оценка представлений врачей о некоторых принципах диагностики и ведения больных АГ свидетельствует об их вариабельности и прежде всего недостаточном знакомстве с критериями разделения по категориям риска развития сердечно-сосудистых осложнений, определения степени АГ по уровню АД, а

Приложение

К факторам риска развития ГБ относится все, кроме:

- А Семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний
- Б Высокого уровня мочевой кислоты в плазме крови
- В Высокого уровня холестерина в плазме крови
- Г Возраста: для мужчин >55 лет, для женщин > 65 лет
- Д Курения

Риск развития сердечно сосудистых осложнений у больного ГБ расценивается как высокий, если имеется сочетание следующих признаков:

- А I-III степень АГ + другие факторы риска + ассоциированные заболевания + сахарный диабет
- Б I степень АГ + отсутствие факторов риска + отсутствие поражения органов-мишеней + отсутствие ассоциированных заболеваний
- В II-III степень АГ + отсутствие факторов риска + отсутствие поражения органов-мишеней + отсутствие ассоциированных заболеваний
- Г I-III степень АГ + 1 или более факторов риска + отсутствие поражения органов-мишеней + отсутствие ассоциированных заболеваний
- Д I-III степень АГ + другие факторы риска + поражения органов-мишеней + отсутствие ассоциированных заболеваний

Укажите принципы немедикаментозного лечения АГ. Какую тактику ведения больного надо выбрать при выявлении у него 1 степени АГ и средней степени риска?

- А Модификация образа жизни
- Б Медикаментозная терапия
- В Модификация образа жизни в течение 6-12 мес, при неэффективности – медикаментозная терапия
- Г Модификация образа жизни в течение 3-6 мес, при неэффективности – медикаментозная терапия
- Д Модификация образа жизни и медикаментозная терапия

К какому классу следует отнести уровень АД 170/90 мм рт.ст.?

- А Изолированная систолическая АГ
- Б Нормальное АД
- В Повышенное нормальное АД.
- Г I степень АГ
- Д II степень АГ

Какой уровень целевого АД установлен для больных АГ с сахарным диабетом?

- А 120/75
- Б 140/90
- В 130/80
- Г 150/85

К какой группе антигипертензивных средств относится препарат ЭНАМ

- А β-Адреноблокатор
- Б Центральные симпатолитики
- В иАПФ
- Г α-Адреноблокатор
- Д Антагонист кальция

К каким целям антигипертензивной терапии можно отнести стабильное поддержание АД на целевом уровне в сочетании с отсутствием прогрессирования поражения органов-мишеней и компенсацией имеющихся сердечно-сосудистых осложнений?

- А Краткосрочные
- Б Среднесрочные
- В Долгосрочные

иАПФ противопоказаны больным с:

- А ХСН
- Б ГБ II степени
- В Сахарным диабетом
- Г ХПН
- Д Стенозом почечных артерий

Какое положение неверно применительно к иАПФ?

- А Оказывают кардиопротективное действие
- Б Показаны больным сахарным диабетом
- В Оказывают нефропротективное действие
- Г Показаны для лечения АГ во время беременности
- Д Не нарушают пуриновый обмен

Какой из нижеперечисленных антигипертензивных препаратов наиболее показан больным ГБ в сочетании с сахарным диабетом?

- А Индапамид
- Б Нифедипин
- В Эналаприл
- Г Гидрохлортиазид
- Д Атенолол

Знаете ли Вы уровень Вашего АД?

- А Да
- Б Нет

Знаете ли Вы свой уровень холестерина?

- А Да
- Б Нет

также с основными принципами лечения больных АГ.

Учитывая полученные данные, можно предположить, что реальная практика диагностики и лечения артериальной гипертензии существенно отличается от

международных и национальных рекомендаций по АГ, что, возможно, связано как с недостаточными теоретическими знаниями врачей, так и с определенными трудностями практического здравоохранения.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболевания и укрепление здоровья 2001; 4(2): 3-7.
2. ABCD Trial (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes). a. Online J Curr Clin Trials 1993 (doc?3 104).
3. HDFP (Hypertension Detection and Follow – up Program), JAMA 1979; 242: 2562-2571.
4. STOP – Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), a. Cardiovasc Drug Ther 1990; 4: 1253-1256
5. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов, 2004 г.
6. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов, 2003г. Артериальная гипертензия 2004; 10 (2): 65-97.
7. Chamontin B, Mallion JM, Lang T, et al. Prevalence treatment, control of hypertension in General practice in France. Can J Cardiol 1997; 13 (Suppl B): 1267.
8. Guibert R, Franco ED. Choosing a definition of hypertension: impact on epidemiological estimates. J Hypertens 1996; 14 (11): 1275-80.
9. The seventh report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC J Report. JAMA 2003; 289 (19): 2560-72.
10. MRFIT: Risk factor (Multiple risk factor intervention trail research group). JAMA 1982; 248: 1465-1477.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКРАДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева,
Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Влияние милдроната на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения

Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева, Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю. Марцевич.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Изучить влияния милдроната (М) на эффективность лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих стандартную антиангинальную терапию (ААТ).

Материалы и методы. Двойное слепое рандомизированное, плацебоконтролируемое, проводимое в параллельных группах исследование. Все пациенты продолжали принимать без изменений назначенную им ранее ААТ. По окончании контрольного периода (10-14 дней) проводилась рандомизация пациентов либо в группу лечения (прием М по 500 мг 2 раза/день) либо в контрольную группу (прием плацебо (Пл) 2 раза/день), период лечения - 6 недель. Критерий эффективности терапии: изменение продолжительности пробы с физической нагрузкой на тредмиле (ТФН), частоты приступов стенокардии (ПС) и необходимости приема нитроглицерина (НТГ). ТФН проводился в начале (ТФН-1) и в конце контрольного периода (ТФН-2), а также в конце периода лечения (ТФН-3).

Результаты. ТФН-1 и ТФН-2 имели хорошую воспроизводимость, их продолжительность достоверно не отличалась. В конце периода лечения на фоне дополнительной терапии М регистрировался достоверный прирост продолжительности ТФН-3 ($p = 0,02$), в то время как при приеме Пл прирост продолжительности ТФН не носил достоверного характера ($p = 0,07$). Во время периода лечения отмечалось достоверное снижение количества ПС как на фоне приема М ($p = 0,002$), так и на фоне приема Пл ($p = 0,02$). Однако на фоне приема М отмечалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме НТГ ($p = 0,02$), тогда как на фоне приема Пл потребность в НТГ в целом не изменилась ($p = 0,7$). Количество побочных явлений, зарегистрированных на фоне приема М и Пл, достоверно не отличалось.

Заключение. Применение милдроната предоставляет дополнительные возможности для терапии пациентов ИБС со стабильной стенокардией напряжения, у которых не достигается желаемый эффект на фоне подобранной ААТ.

Ключевые слова: милдронат, стенокардия напряжения, антиангинальная терапия, проба с дозированной физической нагрузкой.

РФК 2005; 2: 37-42.

Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina

N.P. Kutishenko, N.A. Dmitrieva, Y.V. Lukina, M.P. Kozireva, Y.E. Semyonova, A.D. Deev, S.Y. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To study influence of mildronate (M) on treatment efficiency of patients with ischemic heart disease (IHD), receiving standard antianginal therapy (AAT).

Materials and methods. Double-blind, randomized, placebo-controlled study was carried out in parallel groups. All patients continued the earlier prescribed AAT without changes. After control period (10-14 days) was over, randomization of patients either to the treatment group (M 500mg twice per day), or to the control group (placebo (PI) twice per day) was made for 6 weeks therapy. Criterion of treatment efficiency: increase in duration of trial with burden on treadmill (TB), decrease in angina attack frequency (AA) and reduction in nitroglycerin taking (NTT). TB was carried out at the beginning (TB-1), at the end of the control period (TB-2), and at the end of the treatment (TB-3).

Results. TB-1 and TB-2 had good reproducibility, their duration didn't differ. At the end of the treatment additionally with M, growth in duration of TB-3 ($p = 0,002$) was registered, while there was no growth of TB duration with the PI treatment ($p = 0,07$). During the treatment decrease in AA number both with M ($p = 0,002$), and with PI ($p = 0,02$) was noted. With M treatment decrease in NTT treatment ($p = 0,02$) was observed, while NTT with PI didn't change ($p = 0,7$). Number of side effects, registered with M and PI, didn't differ.

Conclusion. Mildronate provides additional benefits for patients with IHD with stable burden angina, when they do not reach desired effect with the prescribed AAT.

Key words: mildronate, exertional angina, antianginal therapy, trial with dosed burden.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 37-42.

Несмотря на большие усилия, направленные на профилактику и лечение ишемической болезни сердца (ИБС), данное заболевание во многих странах мира стойко занимает первое место среди других причин сердечно-сосудистой смертности [1]. Поэтому основными направлениями лечения больных с ИБС являются уменьшение риска сердечно-сосудис-

тых осложнений и смерти, устранение симптомов заболевания и улучшение качества жизни.

В настоящее время в лечении ИБС довольно широко используются различные процедуры по реваскуляризации миокарда. Тем не менее, терапевтические методы по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости [2,3]. Для устранения симптомов заболе-

вания применяются антиангинальные препараты, основные фармакологические свойства которых связаны с воздействием на гемодинамические показатели, что проявляется уменьшением частоты сердечных сокращений, вазодилатацией или сочетанием этих эффектов. Основными представителями этой группы препаратов являются β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и пролонгированные нитраты.

Применение стандартной медикаментозной терапии не всегда позволяет добиться желаемого результата, поэтому продолжается поиск новых методов фармакотерапии. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является применение препаратов, непосредственно влияющих на метаболизм ишемизированного миокарда. Это связано с тем, что в основе ишемического повреждения миокарда всегда лежат метаболические нарушения, независимо от структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, а также особенностей патофизиологических механизмов развития и клинической картины ИБС. Метаболические препараты, или как их еще называют миокардиальные цитопротекторы, стали применять в клинической практике относительно недавно, тем не менее частота использования данной группы препаратов по данным исследования Euro Heart Survey в настоящее время достигает уже 7%. Первым препаратом данной группы стал триметазидин, близки к завершению клинические исследования по апробации ранолазина, проводятся доклинические и клинические испытания новых препаратов этого ряда [4,5]. Зарегистрированный в России препарат Милдронат® (компания Grindex, Латвия) в ряде клинических испытаний также продемонстрировал свою способность оказывать цитопротективный эффект при ишемии миокарда [6,7]. Представляет клинический интерес изучение влияния данного препарата на эффективность лечения больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную антиангинальную терапию (ААТ).

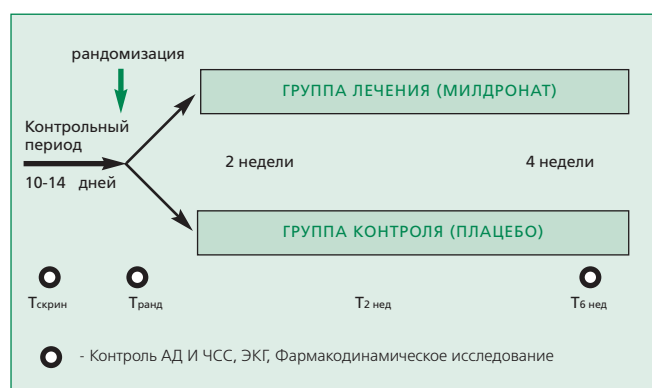
Материал и методы

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное, проводимое в параллельных группах плацебоконтролируемое исследование. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ, и каждый пациент давал в письменной форме информированное согласие.

Для участия в исследовании были отобраны пациенты с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса (по классификации Канадской ассоциации кардиологов). Все пациенты до момента включения получали подобранную им ранее ААТ, которая не должна была изменяться в течение

всего периода исследования. В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или инсультом, тяжелой сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Пациенты также не должны были иметь никаких противопоказаний к проведению проб с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле. Обязательным условием включения пациента в исследование была хорошая воспроизводимость ПДФН на визитах скрининга (Тскрин) и рандомизации (Тран) (рис. 1).

Рис. 1. Схема исследования.



Исследование состояло из контрольного периода (10-14 дней) и периода лечения (6 недель). Во время контрольного периода пациенты продолжали принимать ААТ, вели дневники регистрации приступов стенокардии и дополнительного приема нитроглицерина (НТГ), т.н. дневники самоконтроля. В начале (Тскрин) и в конце (Транд) контрольного периода выполнялись ПДФН на тредмиле. Если ПДФН были воспроизводимы (общая продолжительность обеих проб различалась не более чем на 2 мин или 20%), проводилась рандомизация пациентов либо в группу лечения (прием милдроната по 250 мг 2 раза в день первые 2 нед, затем по 500 мг 2 раза в день в течение 4 нед), либо в контрольную группу (прием плацебо 2 раза в день). В течение всего периода лечения (6 нед) пациенты продолжали принимать стандартную ААТ и вести дневники самоконтроля. В конце исследования для оценки эффективности терапии выполнялась заключительная ПДФН (Т6 нед) на тредмиле. Все ПДФН проводились в одно и то же время в утренние часы до приема антиангинальных препаратов.

Статистическая обработка результатов

Обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System) [8]. Использовались

стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.). Критериями эффективности терапии считались увеличение продолжительности ПДФН на тредмиле (Т6 нед) по сравнению с ПДФН (Транд) на 30 с и более, уменьшение частоты приступов стенокардии (ПС) и уменьшение потребности в дополнительном приеме НТГ.

Основные результаты

Всего в исследование было включено 60 больных (47 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 40 до 82 лет, средний возраст пациентов составил $63,9 \pm 9,2$ года. Длительность заболевания ИБС колебалась от 1 до 21 года и составила в среднем около $8,6 \pm 5,8$ лет. Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 39 пациентов, у 13 пациентов диагноз ИБС был подтвержден данными коронароангиографии, одному пациенту ранее была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования. У половины пациентов (30 человек) был определен II функциональный класс стенокардии, у второй половины - III функциональный класс.

До включения в исследование все пациенты получали ААТ, при этом использовались все основные группы антитангинальных препаратов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. Бета-адреноблокаторы получали 45 (75,0%) пациентов, нитраты – 35 (58,3%), антагонисты кальция – 8 (13,3%) пациентов. Аспирин был назначен 32 (53,3%) пациентам и только 9 (15,0%) пациентов регулярно принимали статины.

Полностью завершили исследование 59 человек, один пациент, получавший плацебо, выбыл по причине, не связанной с приемом исследуемого препарата.

В табл.1 представлены данные, которые убедительно демонстрируют, что группы пациентов, получавших плацебо и милдронат, были сопоставимы по основным клиническим показателям, достоверных отличий между группами выявлено не было. При анализе ААТ, которую получали пациенты во время исследования, также не было выявлено существенных различий между группами (табл.2).

Необходимо отметить, что такие клинические проявления ИБС, как частота приступов стенокардии в неделю и потребность в приеме дополнительных таблеток НТГ для их купирования, в группах пациентов, получавших плацебо и милдронат, также существенно не отличались. В группе пациентов, получавших плацебо, частота приступов стенокардии составляла $5,9 \pm 7,8$ в нед, а частота приема нитроглицерина $3,5 \pm 7,2$ таблеток в неделю, в группе пациентов, получавших милдронат, эти показатели составили

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$)

Показатели	Плацебо (n=30)	Милдронат (n=30)	p
Возраст, лет	$65,0 \pm 8,1$	$62,9 \pm 10,2$	0,35
Рост, см	$167,5 \pm 7,7$	$170,8 \pm 6,5$	0,14
ИМТ, кг/м ²	$27,1 \pm 3,3$	$28,0 \pm 3,6$	0,30
Давность ИБС, лет	$8,8 \pm 6,0$	$8,4 \pm 5,6$	0,95
ОИМ, в анамнезе	21	18	0,60
II ф.класс стенокардии	14	16	0,60
III ф.класс стенокардии	16	14	0,60
Наличие АГ	22	23	0,70
САД, мм рт.ст.	$133,9 \pm 12,7$	$133,2 \pm 13,7$	0,78
ДАД, мм рт.ст.	$83,7 \pm 7,3$	$84,1 \pm 9,8$	0,91
ЧСС, уд/мин	$72,0 \pm 9,8$	$69,9 \pm 7,3$	0,45

Условные обозначения: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, САД - систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

$5,2 \pm 6,0$ и $3,1 \pm 5,2$ соответственно.

Таким образом, сформированные с помощью рандомизации 2 группы пациентов оказались вполне однородными и сопоставимыми по основным клиническим показателям, во всех случаях различия не носили достоверный характер. Это позволило в дальнейшем исключить влияние данных факторов на полученные в ходе исследования результаты.

Влияние терапии милдронатом на переносимость ПДФН

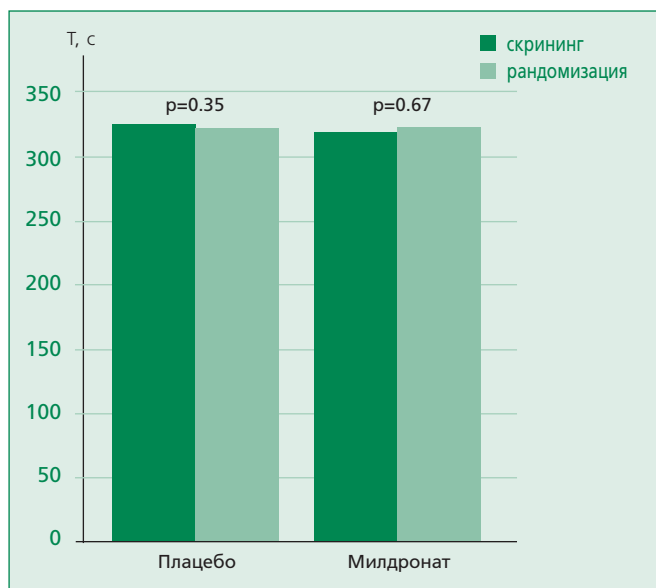
Все пациенты, включенные в исследование, исходно имели хорошую воспроизводимость ПДФН. В обеих группах продолжительность ПДФН, проведенных как на визите скрининга так и на визите рандомизации, достоверно не отличались (рис.2). Не было выявлено также достоверных различий в продолжительности ПДФН между группами.

В конце периода лечения в обеих группах отмечалось увеличение общей продолжительности физической нагрузки (Т2) по сравнению с нагрузками, проведенными на визите рандомизации, причем на фоне дополнительной терапии милдронатом этот при-

Таблица 2. Терапия во время исследования. Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$)

Препарат	Плацебо (n=30)	Милдронат (n=30)	p
Бета-адреноблокаторы	23 (76,7%)	22 (73,3%)	0,71
Нитраты	18 (60,0%)	17 (56,7%)	0,79
Антагонисты кальция	4 (13,3%)	4 (13,3%)	1,0
Ингибиторы АПФ	14 (46,7%)	14 (46,7%)	1,0
Мочегонные	6 (20,0%)	3 (10,0%)	0,26
Аспирин	17 (56,7%)	15 (50,0%)	0,57
Статины	6 (20,0%)	3 (10,0%)	0,33

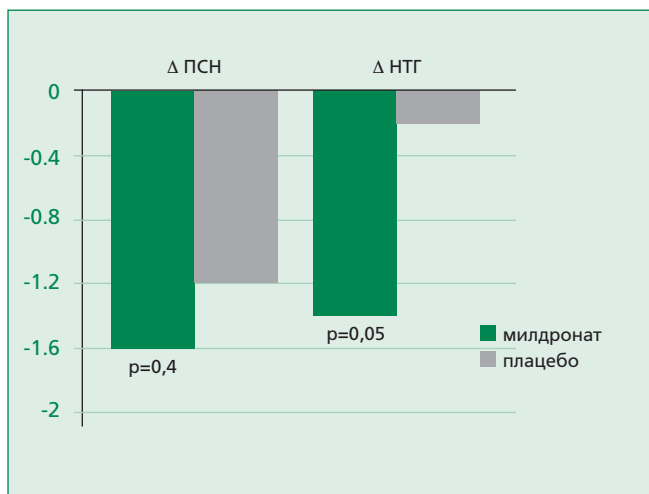
Рис. 2. Продолжительность ПДФН (Т) до развития приступа стенокардии средней интенсивности (с) на визитах скрининга и рандомизации.



рост носил достоверный характер ($p=0,02$), в то время как при приеме плацебо достоверных изменений получено не было ($p=0,07$). По остальным показателям переносимости физических нагрузок – времени до начала приступа стенокардии (T_1) и времени до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм ($T_{1,0}$) значимых изменений также не отмечалось (табл.3). Однако достоверных различий между двумя группами пациентов в отношении увеличения переносимости физической нагрузки выявлено не было.

На фоне приема милдроната увеличение общей продолжительности ПДФН на 30 с и более отмечалось у 12 пациентов (40%), продолжительность пробы не изменилась у 13 пациентов (43,3%), уменьшение продолжительности ПДФН на 30 с и более отмечалось у 5 пациентов (16,7%). В группе, получавшей плацебо, продолжительность пробы возросла у 14 (48,3%) пациентов, не изменилась у 11 (37,9%) и уменьшилась у 4 (13,8%) пациентов.

Рис.3. Динамика частоты приступов стенокардии (Δ ПСН) за неделю и изменения потребности в НТГ (Δ НТГ) во время исследования.



Необходимо отметить, что прием милдроната не оказывал дополнительного влияния на такие показатели гемодинамики, как артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС), регистрируемых в состоянии покоя (табл.4). На всех этапах исследования достоверных различий между этими показателями как внутри группы, так и между группами выявлено не было.

Влияние терапии милдронатом на клинические проявления ИБС

В конце периода лечения отмечалось достоверное по сравнению с исходными данными снижение количества приступов стенокардии как на фоне приема милдроната ($p = 0,002$), так и на фоне приема плацебо ($p=0,02$). При этом на фоне приема милдроната отмечалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме НТГ ($p=0,02$), тогда как на фоне приема плацебо потребность в НТГ в целом не изменилась ($p=0,7$). На рис.3 представлены данные, отражающие динамику приступов стено-

Таблица 3. Продолжительность ПДФН (сек) на фоне приема плацебо и милдроната в разные периоды исследования, ($M \pm \sigma$)

	Плацебо			Милдронат		
	скрининг	рандомизация	6 недель терапии	скрининг	рандомизация	6 недель терапии
T1	238±87	250±77	290±166	254±80	255±75	266±80
T1,0	310±97	306±94	344±133	310±67	311±67	327±82
T2	328±92	326±92	369±155	319±76	322±80	346±96 *

T1 – продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии
T1,0 – продолжительность нагрузки до появления депрессии ST=1,0 мм
T2 – продолжительность нагрузки до развития приступа стенокардии средней интенсивности
* $p<0,05$.

Таблица 4. Показатели АД и ЧСС во время проведения ПДФН на разных этапах исследования (М±σ)

	Плацебо			Милдронат		
	скрининг	рандомизация	6 недель терапии	скрининг	рандомизация	6 недель терапии
САД, мм рт.ст.	134 ± 15	135 ± 15	132 ± 18	135 ± 16	134 ± 14	130 ± 17
ДАД, мм рт.ст.	86 ± 8	85 ± 8	83 ± 9	84 ± 7	84 ± 11	84 ± 9
ЧСС, уд/мин	72 ± 11	75 ± 13	72 ± 12	72 ± 13	73 ± 10	73 ± 12
САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, ЧСС - частота сердечных сокращений						

кардии и дополнительного приема НТГ во время исследования. Хотя достоверных различий между группами в динамике частоты приступов стенокардии не выявлено, отмечалась довольно четкая тенденция в отношении влияния милдроната на уменьшение потребности в дополнительном приеме короткодействующих нитратов.

Переносимость терапии

Во время исследования у 3 пациентов, получающих плацебо (10%), и у 5 пациентов, получающих милдронат (16,7%), были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления. Один пациент из контрольной группы был исключен из исследования по причине обострения язвенной болезни желудка, во всех остальных случаях побочные явления не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии. Из побочных явлений, зарегистрированных в данном исследовании на фоне приема милдроната, необходимо отметить головокружение (2 случая), тошноту (2 случая), боль в эпигастрии (2 случая) и кожный зуд (1 случай).

Обсуждение полученных результатов

Данное исследование по своему дизайну было сравнительным и проводилось в параллельных группах пациентов. В связи с этим большое внимание при анализе результатов исследования было уделено оценке правильности формирования 2 групп пациентов, т.е. качеству проведенной рандомизации. Как было показано, обе группы не отличались по основным демографическим и клиническим показателям (по базовой терапии, продолжительности ПДФН, кратности приступов стенокардии и приема нитроглицерина). Сопоставимость обеих групп пациентов в начале лечения позволила в дальнейшем провести вполне корректно анализ результатов, полученных в конце исследования.

Вторым положительным и принципиально важным моментом исследования являлось то, что оно проводилось двойным слепым методом. Это значительно повысило качество и надежность полученных результатов, поскольку в значительной степени ис-

ключало влияние всех участников исследования (как пациентов, так и врачей) на его результаты. Количество пациентов, включенных в данную программу, было довольно большим (60 человек), что также позволило выявить определенные закономерности и тенденции, которые могли быть связаны с дополнительным эффектом изучаемого препарата.

Назначение милдроната к стандартной ААТ у больных ИБС привело к незначительному, но статистически значимому увеличению переносимости физической нагрузки, тем не менее достоверных отличий по приросту переносимости физической нагрузки между группами пациентов, получавших милдронат и плацебо, в конце исследования выявлено не было. Данные литературы, касающиеся опыта применения других миокардиальных цитопротекторов, в частности, хорошо известного препарата этой группы триметазидина, также демонстрируют небольшой по абсолютным показателям, но достоверный прирост переносимости физической нагрузки при его назначении [9, 10].

Кроме того, в ряде исследований прослеживается определенная тенденция к уменьшению частоты приступов стенокардии на фоне приема триметазидина [11, 12]. В нашем исследовании также отмечалась тенденция к более значительному уменьшению кратности приступов стенокардии на фоне приема милдроната по сравнению с приемом плацебо. Более того, на фоне приема милдроната по сравнению с плацебо достоверно сократилась потребность в приеме короткодействующих нитратов.

Как уже отмечалось, особенностью препаратов метаболического действия является отсутствие их влияния на показатели системной гемодинамики, что было подтверждено и в данном исследовании: не было выявлено статистически значимого влияния препарата на такие показатели гемодинамики, как САД, ДАД и ЧСС после 6 недель лечения. Отсутствие влияния на параметры системной гемодинамики у препаратов с метаболическим механизмом действия, а также их хорошая переносимость представляет особый интерес при лечении пациентов с ИБС, особенно при назначении их в комбинации с β-адреноблока-

торами, антагонистами кальция или нитратами пролонгированного действия.

Заключение

Таким образом, милдронат незначительно, но статистически значимо увеличивает переносимость физической нагрузки у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, а также уменьшает по-

требность у этих больных в дополнительном приеме короткодействующих нитратов. Применение милдроната в комбинации с препаратами гемодинамического действия предоставляет дополнительные возможности для терапии пациентов ИБС со стабильной стенокардией напряжения, у которых не достигается желаемый эффект на фоне подобранной ААТ.

Литература

1. World Health Organization, "The World Health Report 2002. Reducing risk, promoting healthy life", <http://www.who.int>.
2. Thadani U, "Current medical management of chronic stable angina", *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* (2004); 9 (suppl.1): S11-S29.
3. Gibbon RJ, Abrams J, Catterjee K et al., "ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)", *Circulation* 2003;107: 49-158.
4. Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. *Am J Cardiol* 1999; 84:46-50.
5. Lopaschuk GD, Wall SR, Olley PM, Davies NJ. Etomoxir a carnitine palmitoyl transferase I inhibitor, protects hearts from fatty acid-induced ischemia injury independent of changes in long chain acylcarnitine. *Circ Res.* 1988; 63:1036-1043.
6. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Дудко В.А., Ханская Н.В. Возможности метаболической терапии милдронатом у больных стенокардией. I Российский нац. конгресс «Человек и лекарство» Тез.докл. – М.,1992. с.162.
7. Дудко В.А., Кошельская О.А., Соколов А.А. Применение милдроната у больных стенокардией. *Врач.дело.* 1989; 710: с.64-67.
8. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Forth Edition, Vol.1&2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, -1990.
9. Detry JM, Seller P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P, on behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37: 279-288.
10. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; 4: 853-860.
11. Сыркин А.Л., Лепахин В.К., Фитилев С.Б., Иванова Э.В., Титарова Ю.Ю., Левин А.М. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет (TRIMEP – Trimetazidine in elderly people), *Кардиология*, 2002;6:24-31.
12. Szwed H, Sadowski Z, Elikovski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J.* 2001; 22:2267-2274.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В.Г. Белолипецкая, Я.В. Суханов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Фармакокинетические исследования и практическая медицина

В.Г. Белолипецкая, Я.В. Суханов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

В статье в доступной для практических врачей форме даются основные понятия о фармакокинетике как о науке о закономерностях поведения веществ во внутренней среде организма, а также об основных параметрах фармакокинетических исследований. В статье приводятся наглядные и очень убедительные примеры о большой практической значимости данной науки как для создания новых лекарственных форм препаратов, так и для подбора оптимального режима терапии.

Ключевые слова: фармакокинетика, клиренс, площадь под кривой.

РФК 2005; 2: 43–47.

Pharmacokinetic researches and practical medicine

V.G. Belolipetskaya, Y.V. Sukhanov

State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

An article gives in a comprehensive manner the main idea of pharmacokinetics, as the science about rules of substances' behavior in the internal environment of the organism, as well as of main parameters of pharmacokinetic researches. The article provides vivid and very persuasive examples of high practical importance of this science both for creating new medical forms of drugs and for choosing the optimal of therapy regime.

Key words: pharmacokinetics, clearance, area under curve

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 43–47.

Любой практический врач, вероятно, без затруднений вспомнит несколько случаев из своей профессиональной практики, когда назначенная, казалось бы оптимальная, терапия не приносила ожидаемого результата или, напротив, давала аномальные реакции. Приходилось с сожалением назначать другой, менее эффективный препарат. А между тем, возможно, не стоило отказываться от первого, лучшего, варианта лечения, нужно было лишь изменить схему применения препарата. Решить эту и другие важные практические проблемы можно с помощью фармакокинетических исследований.

Фармакокинетика – наука о кинетических закономерностях поведения инородных веществ во внутренней среде организма. Она не анализирует механизм взаимодействия между химическим веществом и чувствительным к нему субстратом, но позволяет изучать условия для наилучшего обеспечения подобного взаимодействия или, напротив, для его предотвращения [1]. Фармакокинетика – молодая наука, насчитывающая всего около полувека, но уже занявшая достойное место среди наук о здоровье. На сегодняшний день является обязательным проведение фармакокинетических исследований при создании новых лекарственных препаратов и но-

вых лекарственных форм. В развитых странах при назначении целого ряда лекарств, имеющих узкий терапевтический диапазон и/или опасные побочные эффекты (например, при назначении сердечных гликозидов, цитостатиков, антиконвульсантов и др.), обязательным является терапевтический мониторинг концентраций действующего вещества, а при необходимости и его метаболитов. Незаменимы фармакокинетические исследования при выяснении вопроса об истинной рефрактерности больного к препарату или неверной системы дозирования, при изучении проблемы толерантности к лекарственным средствам, при решении других научных и практических задач.

Целью фармакокинетического исследования является определение фармакокинетических параметров, дающих количественную оценку процессов, происходящих в организме с лекарственным веществом. Первым этапом фармакокинетического исследования является сбор биологических образцов (чаще всего крови или мочи) в определенные моменты времени и определение в них концентрации изучаемого лекарственного вещества. В результате исследования получает т.н. фармакокинетическую кривую (график «концентрация-время») Для расчета фар-

макокинетических параметров по экспериментальным данным в настоящее время существует два подхода: метод математического моделирования и немодельный метод. В первом случае организм рассматривают как несколько однородных камер или компартментов (чаще всего один или два). Однокомпарментная модель рассматривает организм как единую однородную камеру, в которую препарат поступает, равномерно распределяется и выводится. Двухкомпарментная – как две: центральную, в состав которой, как правило, входят кровь и активно перфузируемые органы, и периферическую, включающую все остальные ткани. Препарат поступает в центральный компартмент, из него – в периферический, между ними устанавливается равновесие. Элиминация осуществляется из центрального компартмента. Иногда прибегают к помощи и более сложных, физиологически обоснованных моделей, т.н. перфузионных. Однако использование сложных моделей требует привлечения очень серьезного математического аппарата, что далеко не всегда выполнимо, поэтому применяется только при решении специальных задач. Метод математического моделирования позволяет рассчитывать фармакокинетические параметры после предварительного построения теоретической кривой «концентрация – время», более или менее удовлетворительно описывающей экспериментальные точки. При расчетах с помощью немодельного метода плавная кривая не строится, а через экспериментальные точки проводится ломаная линия.

Наиболее важными и информативными для клиницистов являются следующие фармакокинетические параметры.

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC – area under curve) – интегральный параметр, пропорциональный общему количеству лекарственного вещества в системном кровотоке.

Максимальная концентрация (C_{max}) характеризует эффективность и безопасность лекарственного средства, ее значения не должны выходить за границы терапевтического диапазона.

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при линейной зависимости «концентрация – эффект» позволяет оценить время наступления максимального эффекта препарата.

Объем распределения (V_d) – условный параметр, характеризующий степень захвата препарата тканями из плазмы или сыворотки крови, образно говоря, это такой объем, в котором надо растворить всю попавшую в организм дозу препарата, чтобы получить концентрацию, равную его концентрации в плазме. Он не эквивалентен объему циркулирующей крови и может быть значительно выше: так для силь-

но липофильного пропранолола (Обзидан, Индерал, Анаприлин) он в среднем в 100 раз превышает объем циркулирующей крови из-за значительного распределения в жировую и другие слабо васкуляризованные ткани.

Клиренс (Cl) характеризует скорость «очищения» организма от лекарственного вещества (условно смысл его можно представить как ту часть кажущегося объема распределения, которая «очищается» от препарата в единицу времени).

Константа абсорбции (k_{ab}) характеризует скорость поступления лекарственного вещества в системный кровоток при внесосудистом введении.

Константа элиминации (k_e) характеризует скорость всей совокупности процессов, приводящих к выведению препарата из организма (экскреция и метаболизм).

Период полувыведения ($T_{1/2}$) обратно пропорционален KE_L , показывает, за какое время концентрация препарата в организме уменьшается вдвое.

Биодоступность (f) показывает, какая часть дозы лекарственного препарата при внесосудистом введении достигает системного кровотока.

Проиллюстрируем важность изучения фармакокинетики лекарственных веществ и необходимости учета их фармакокинетических параметров для оптимизации терапии. Для всех лекарственных веществ важна такая характеристика, как терапевтический диапазон концентраций, под которым мы понимаем ту область концентраций лекарственного вещества в сыворотке или плазме крови, которая ограничена снизу минимальным значением, при котором наблюдается терапевтический эффект, а сверху – минимальным значением, при котором наблюдаются токсические эффекты. Безусловно, это некая обобщенная характеристика, позволяющая, тем не менее, оценить уровень эффективности и безопасности при применении того или иного лекарственного средства. Терапевтический диапазон для разных лекарственных веществ может быть весьма различным: так, он очень узок, например, для сердечных гликозидов (для дигоксина верхняя граница всего в 1,5 – 2 раза выше нижней), а для большинства β -блокаторов терапевтический диапазон широкий (для пропранолола верхняя граница превышает нижнюю приблизительно в 10- 20 раз). Понятно, что чем шире терапевтический диапазон лекарственного вещества, тем меньше риск «выйти» из него и получить нежелательный побочный эффект. Наибольшие проблемы для препаратов с узким терапевтическим диапазоном возникают, если симптомы передозировки препарата совпадают с симптомами недостигнутого терапевтического уровня, т.е. с симптомами заболевания. Решить вопрос об увеличении или уменьшении дозы в

этом случае можно лишь с помощью фармакокинетического исследования. На рис. 1 представлены фармакокинетические профили лидокаина [2]. Один из них получен при в/в введении по схеме, предложенной разработчиком и состоящей из 2 этапов: болюс 80 мг струйно (в течение 3 – 4 мин, чтобы не превысить терапевтический диапазон), затем постоянная инфузия со скоростью 2 мг/мин. Однако хорошо видно, что при такой схеме приблизительно к 20-й минуте концентрация опускается ниже терапевтического уровня и остается такой приблизительно в течение получаса (а у некоторых больных в течение нескольких часов). Не зная хода фармакокинетической кривой, нельзя было бы сказать, что происходит в этот промежуток времени: например, является ли желудочковая тахикардия следствием превышения терапевтической концентрации или падения ниже терапевтического уровня. Опираясь на полученные данные, удалось предложить более рациональную схему внутривенного введения лидокаина: болюс 80 мг (струйно в течение 3 – 4 мин), затем постоянная инфузия со скоростью 2 мг/мин и на фоне этой инфузии на 10-й минуте от начала введения – повторный болюс 40 мг (струйно в течение 3 – 4 мин). Подобная схема позволяет удерживать концентрацию препарата приблизительно в середине терапевтического диапазона в течение всего интервала наблюдения. Хотелось бы подчеркнуть, насколько необходимым для некоторых препаратов является терапевтический мониторинг. В странах, позволяющих себе реально заботиться о здоровье населения, определение концентраций в крови для многих препаратов является обязательным. И это находит отражение даже в листовках-вкладышах.

Абсолютно необходимо изучение фармакокинетики при создании новых лекарственных препаратов, в т.ч. новых лекарственных форм и генериков [3]. Задача фармакокинетических исследований в этом случае – не допустить на фармацевтический рынок некачественные препараты и открыть дорогу достойным и зачастую более доступным, с точки зрения

фармакоэкономики, лекарственным средствам. Примером такого исследования может быть выполненное лабораторией фармакокинетических исследований ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава» сравнительное изучение 2 препаратов суматриптана: зарегистрированных в России таблеток зарубежной фирмы и отечественных суппозиторий, предлагаемых для регистрации на территории РФ. Актуальность появления на отечественном фармацевтическом рынке ректальной лекарственной формы суматриптана обусловлена, с одной стороны, его высокой клинической эффективностью, а с другой стороны, недостатками других зарегистрированных в России лекарственных форм [4-8]. Так, у значительной части пациентов, страдающих мигренью, во время приступа отмечается тошнота и рвота, что обуславливает неудовлетворительность перорального применения. Инъекционное применение для многих пациентов неприемлемо вследствие выраженности негативных побочных реакций или страха перед инъекцией, кроме того, системы для подкожного введения достаточно дороги. Весьма эффективное интраназальное введение суматриптана характеризуется значительной вариабельностью показателей фармакокинетики и неприятными органолептическими свойствами (плохой вкус). Задачей выполненного нами исследования было определить место новых отечественных суппозиторий среди уже имеющихся препаратов суматриптана, сравнив их с наиболее популярной лекарственной формой – таблетками для перорального приема. На рис. 2 представлены средние фармакокинетические профили у 18 здоровых добровольцев при однократном применении таблеток и суппозиторий. Ощутимая разница между значениями средних концентраций наблюдалась только в течение первого часа после введения препаратов на «восходящей» ветви фармакокинетической кривой, различие было максимальным (до 9 нг/мл) и достоверным через 15 и 30 мин; достоверная разница между значениями средних концентраций наблюдалась еще в 3 точках на «нисходящей» ветви, однако она была не столь существенной – менее 1 – 4 нг/мл. Этот результат свидетельствует о более быстром поступлении суматриптана в системный кровоток при применении суппозиторий по сравнению с таблетками. Такой же вывод следует из анализа фармакокинетических параметров суматриптана (см. таблицу). Значения T_{max} были значительно и достоверно ниже при использовании суппозиторий. Средние значения C_{max} также достоверно отличались, но разница между ними была не столь выраженной (около 4 нг/мл). Таким образом, по скорости достижения максимальной (и соответственно терапевтической) концентрации отечественный препарат был наиболее близок к парентераль-

Фармакокинетические параметры суматриптана у здоровых добровольцев после однократного введения суппозиторий и таблеток

Параметр	Суппозитории	Таблетки
AUC_{0-t} (нг·ч /мл)	71,0 ± 12,7	75,4 ± 16,2
T_{max} (ч)	0,57 ± 0,29**	1,36 ± 0,45
C_{max} (нг/мл)	26,1 ± 4,74*	22,2 ± 5,5
$T_{1/2}$ (ч)	1,83 ± 0,52	2,05 ± 0,40
Cl (л /ч)	680 ± 108	640 ± 150
V_z (л)	1811 ± 662	1914 ± 705
* p < 0.005; ** p < 0.000005		

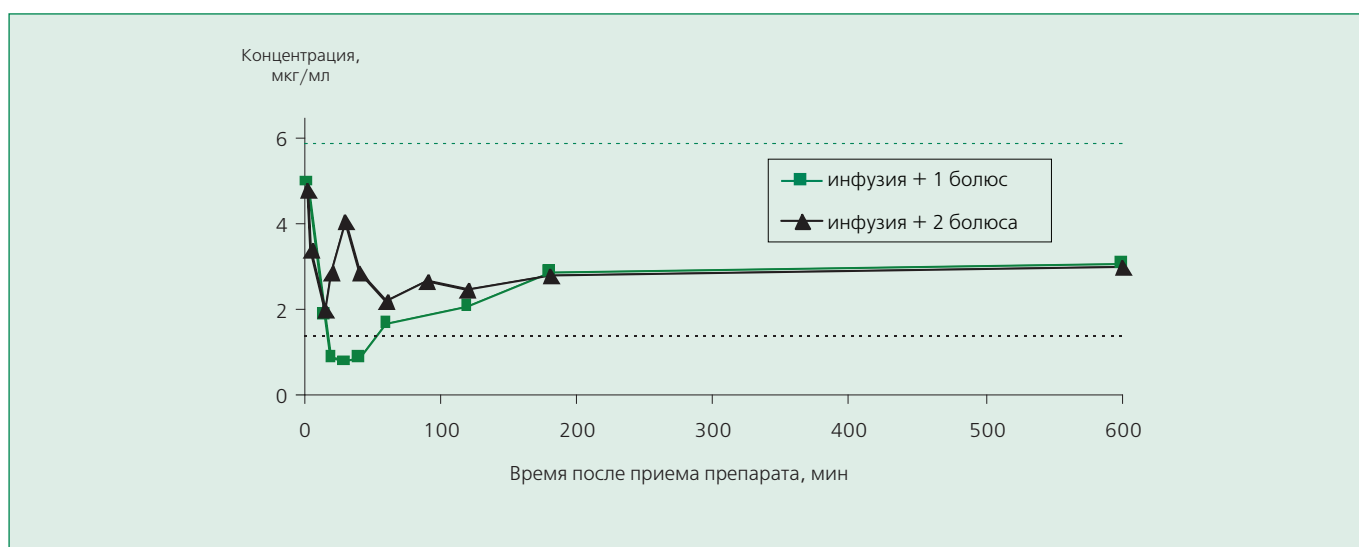


Рисунок 1. Средние фармакокинетические профили лидокаина у больных после внутривенного введения при различной схеме дозирования (пунктирной линией обозначены границы терапевтического диапазона) .

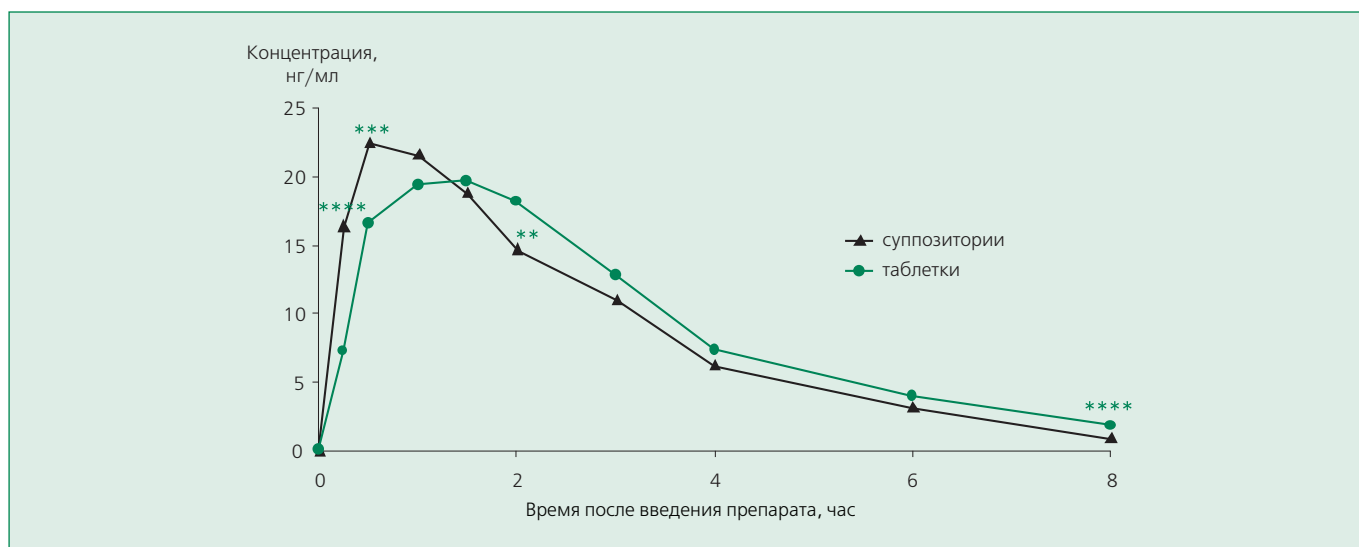


Рисунок 2. Средние фармакокинетические профили суматриптана у здоровых добровольцев после однократного введения таблеток и суппозитория (* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,00005$)

ной и интраназальной лекарственным формам, обеспечивающим максимально быстрое снятие головной боли и сопутствующих ей симптомов мигрени. При этом в отличие от назального спрея, вариабельность фармакокинетических параметров при применении суппозитория не была столь значительной и не возникало проблем с негативными органолептическими свойствами. Быстрое нарастание до очень высоких значений (свыше 70 нг/мл) концентрации суматриптана при применении подкожных инъекционных систем сопровождается значительным количеством побочных эффектов. Кроме того, эта лекарственная форма неприемлема для значи-

тельной части пациентов из-за страха перед инъекцией и/или достаточно высокой стоимости. При применении суппозитория максимальная концентрация нарастала быстро, но не достигала значений, характеризующихся высокой частотой и выраженностью побочных эффектов, применение ее не вызвало затруднений у испытуемых. Главными недостатками пероральных таблеток являются невозможность их использования в случаях, когда приступ мигрени сопровождается тошнотой и рвотой, а также медленное нарастание концентрации суматриптана в плазме крови и, следовательно, более медленное избавление пациентов от симптомов мигрени. В случае при-

менения суппозитории концентрация суматриптана нарастала приблизительно втрое быстрее, чем при приеме таблеток, а применение суппозитории возможно при любой симптоматике. Кроме того, отечественный препарат характеризовался лучшей переносимостью (2 случая нежелательных побочных явлений по сравнению с 4 при приеме таблеток). Полученные результаты позволили сделать вывод о предпочтительности суппозитории по сравнению с таблетками и целесообразности их применения в клинической практике.

Мы остановились здесь на самых общих понятиях фармакокинетики, даже не упомянув о таких важных

и интересных ее разделах, как стереофармакокинетика, фармакогенетика, изучение связи «фармакокинетические параметры – терапевтический эффект» и многое другое. Нашей целью было привлечь внимание самого широкого круга практических врачей к важности информации о фармакокинетических свойствах назначаемых ими препаратов, сделать привычным использование этой информации в своей повседневной клинической практике. Лишь учитывая все характеристики лекарственного средства, современный клиницист сможет сделать правильный выбор среди сотен тысяч препаратов, которые предлагает мировой фармацевтический рынок.

Литература

1. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. 1980; М.: Медицина
2. Пиотровский В.К., Смирнова Е.Б., Метелица В.И., Мазур Н.А. Фармакокинетика лидокаина и обоснование нового режима его введения больным острым инфарктом миокарда. Кардиология. 1979; 8: 23-27.
3. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследования биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. Российский кардиологический журнал. 2005;2(52):С. 76-78.
4. Bertin L., Brion N., Farkkila M., Gobel H., Wessely P. A dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. Int.J. Clin.Pract. 1999;v.53(8):593-598.
5. Dahlof C.G. Sumatriptan: pharmacological basis and clinical results. Curr. Med.Res.Opin 2001;117, Suppl.1:35-45.
6. Duquesnoy C., Mamet J.P., Summer D., Fuseau E. Comparative clinical pharmacokinetics of single doses of sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration. Eur. J.Pharm.Sci. 1998;6(2):99-104.
7. Fowler P.A., Lacey L.F., Thomas M., Keen O.N., Tanner R.J.N., Bader N.S. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. Eur. Neurol. 1991;31:291-294.
8. Kunka R.L., Hussey E.K., Shaw S., Warner P., Aubert B. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetic of sumatriptan suppositories following single and multiple doses in healthy volunteers. Cephalalgia 1997;17(4):532-540.

СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СВЯЗАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Ю.А.Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность

Ю.А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Проанализированы результаты крупномасштабных исследований, проведенных за последние 10 лет по оценке эффективности статинов в профилактике ИБС. Показано уменьшение риска развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25-40 %, ишемических инсультов – на 25-30 % (CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/ TexCAPS, HPS, ASCOT-LLA, CARDS). Существенно расширены показания к назначению статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС и ишемический инсульт. Рассмотрены новые цели в снижении ХсЛПНП – вопросы безопасности лечения статинами. Выбор препарата должен основываться на данных клинических исследований с учетом эффективности и безопасности при длительном применении, а также возможностями достижения целевого уровня ХсЛПНП.

Ключевые слова. Статины, профилактика, атеросклероз, эффективность, безопасность.

РФК 2005; 2: 48-53

Statines in prevention and treatment of atherosclerosis connected diseases: efficiency and safety

Y.A. Karpov

Russian Cardiological Research and Production Complex of Roszdrav, Moscow

Results of large-scale studies carried out during last 10 years and devoted to the assessment of statines efficiency in prevention of ischemic heart disease (IHD), are analyzed. Decrease in risks of myocardial infarction, instable angina pectoris and mortality by 25-40%, ischemic stroke – by 25-30% (CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS, ASCOT-LLA, CARDS) is demonstrated. Recommendations for statines prescription for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, including IHD and ischemic stroke, are significantly expanded. New goals in cholesterol of low density lipoprotein (HDL) reduction are discussed, as well as problems of statin treatment safety. The choice of the drug must be based on clinical research data, considering efficiency and safety at long-term use, as well as possibilities of achieving new goal level of HDL.

Key words: Statines, prevention, atherosclerosis, efficiency, safety.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 48-53

Созданная во второй половине XX века концепция факторов риска приобрела большое значение для решения вопросов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь атеросклероза [1]. Были получены убедительные доказательства клинической значимости в плане развития атеросклероза и связанных с ним таких «классических» факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия [2]. Дислипидемия является одним из 3 основных модифицируемых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). Этот термин относится к нарушениям метаболизма липидов, из которых наибольшее внимание уделяется общему холестерину и холестерину липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП). По данным эпидемиологических исследований была установлена прямая связь между высокими уровнями холестерина и повышенным риском развития ИБС [3, 4], а в дальнейшем было доказано и обратное – снижение повышенного уровня холестерина, в частности ХсЛПНП, уменьшает риск развития ИБС [5, 6].

Среди методов липидомодифицирующей терапии ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) наиболее эффективно снижа-

ют уровень холестерина, а некоторые из них уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений. Снижение уровня холестерина плазмы на фоне длительного применения статинов сопровождается значительным уменьшением общей смертности и риска кардио- и цереброваскулярных событий, в том числе фатальных [7].

Эффективность статинов в профилактике

Прошло более 10 лет с момента, когда впервые была доказана эффективность статинов во вторичной профилактике ИБС в проспективном рандомизированном Скандинавском исследовании (4S) с участием 4444 больных стабильной стенокардией и/или инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе с повышенным уровнем ХсЛПНП плазмы [5]. Прием в течение 5,4 лет симвастатина в дозе 20–40 мг/сут достоверно снизил общую смертность на 30%, сердечно-сосудистую смертность – на 42%, частоту острых коронарных событий – на 34%, потребность в проведении процедур реваскуляризации миокарда – на 37%. С тех пор во всех крупных клинических исследованиях (CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS,

ASCOT-LLA, CARDS) было показано, что постоянный прием статинов в течение 3-6 лет уменьшает риск развития ИМ, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25-40%, ишемических инсультов – на 25-30% [5, 8-14]. Эти впечатляющие результаты ассоциируются со снижением общего холестерина и ХсЛПНП на 25-30 и 30-35% соответственно.

Последними по времени завершения стали исследования ASCOT-LLA и CARDS, в которых оценивалось влияние аторвастатина (Липримар) на риск развития ИБС и его основных осложнений у больных АГ и СД. Эти два исследования по решению независимого наблюдательного комитета были завершены досрочно в связи с неоспоримыми преимуществами аторвастатина. В среднем исследования ASCOT-LLA и CARDS продолжались около 3,5 года, в то время как предыдущие исследования с оценкой отдаленных результатов на фоне статинов – не менее 5 лет.

До последнего времени было неизвестно прогностическое значение снижения уровня холестерина у больных АГ. В исследовании ASCOT-LLA, посвященном изучению эффективности аторвастатина в дозе 10 мг у больных АГ и факторами риска развития ИБС, исходно с нормальным или умеренно повышенным уровнем общего холестерина (холестерин <6,5 ммоль/л, триглицериды плазмы <4,5 ммоль/л), препарат достоверно снизил суммарный риск развития нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36% (первичная конечная точка), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и потребности в проведении реваскуляризации миокарда – на 21%, риск коронарных осложнений – на 29%, инсультов – на 27% и возникновения нестабильной стенокардии – на 41% [13]. Стало ясно, что у больных АГ необходимо использовать статины для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что нашло свое отражение в недавних рекомендациях Европейского общества по АГ/Европейского общества кардиологов [15] и в 7 докладе Объединенного национального комитета по контролю за АД, США [16].

В другом исследовании (CARDS) впервые было доказано, что лечение аторвастатином в дозе 10 мг является безопасным и эффективным в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, включая ишемический инсульт, у больных СД 2 типа исходно без клинических проявлений ИБС [14]. Всего было включено 2838 больных с уровнем ХсЛПНП < 4,14 ммоль/л и триглицеридов < 6,78 ммоль/л; достоверное снижение риска сердечно-сосудистых событий в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо наступило через 3,9 года, т.е. на 2 года раньше предполагаемого срока завершения исследования (рис. 1). У 743 больных (26%) в исследовании CARDS исходный уровень ХсЛПНП был ниже 2,6

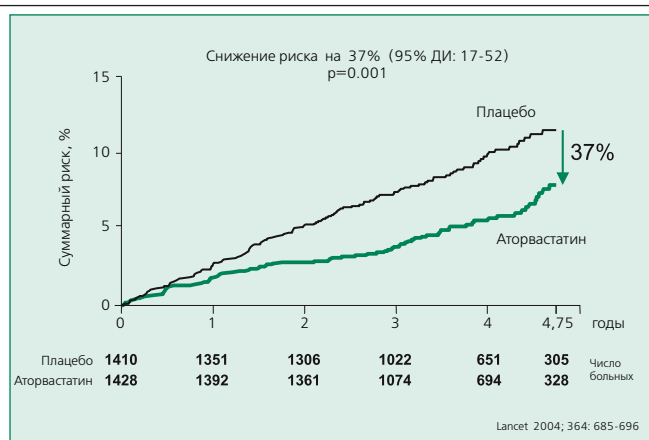


Рис. 1. Снижение риска развития острых коронарных событий, инсультов и необходимости проведения процедур реваскуляризации миокарда (первичная конечная точка) у больных сахарным диабетом при лечении аторвастатином (исследование CARDS).

ммоль/л, тем не менее и в этой группе больных аторвастатин на 25% снизил риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, по результатам строго спланированных крупных рандомизированных клинических исследований оказались существенно расширены показания к назначению статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС и ишемический инсульт.

Эффективность терапии статинами в достижении целевого уровня ХсЛПНП

Эффективность липидснижающих вмешательств с помощью статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний оказалась наибольшей у больных при достижении целевого уровня ХсЛПНП, который в 2001 г. был определен для больных с установленным диагнозом ИБС ниже 100 мг%, или 2,6 ммоль/л [7]. В недавно появившихся отечественных рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза отмечается, что если диетические мероприятия не приводят к нормализации липидных показателей, всем больным с ИБС должны быть назначены статины с целевым снижением уровня ХсЛПНП менее 2,5 ммол/л (100 мг%), а выбор препарата и его доза зависят от липидного профиля [17].

Наиболее убедительно клиническую необходимость достижения целевого уровня ХсЛПНП у больных ИБС подтвердили результаты клинического исследования GREACE [18]. Целью данной работы было изучение влияния аторвастатина у больных ИБС в дозах 10-80 мг с обязательным достижением целевого

уровня ХсЛПНП по сравнению с группой больных, у которых при назначении статинов дозы не титровались, что соответствует распространенной в настоящее время практике ведения больных с гиперхолестеринемией. В это проспективное открытое исследование было включено 1600 амбулаторных больных с верифицированным диагнозом ИБС и уровнем ХсЛПНП > 2,6 ммоль/л, или 100 мг/дл после 6-недельного периода гиполипидемической диеты. Длительность лечения составила 3 года.

В группе аторвастатина (средняя доза препарата 24 мг) целевой уровень ХсЛПНП был достигнут у 95% больных, в то время как в группе обычного лечения только у 3% больных. В группе аторвастатина были достоверно ниже все изученные показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (рис. 2) по сравнению с группой «обычного» лечения. В обеих группах больные получали одинаковое медикаментозное лечение за исключением статинов, (98% больных в группе аторвастатина и 14% в группе «обычного» лечения).

Степень снижения уровня ХсЛПНП –

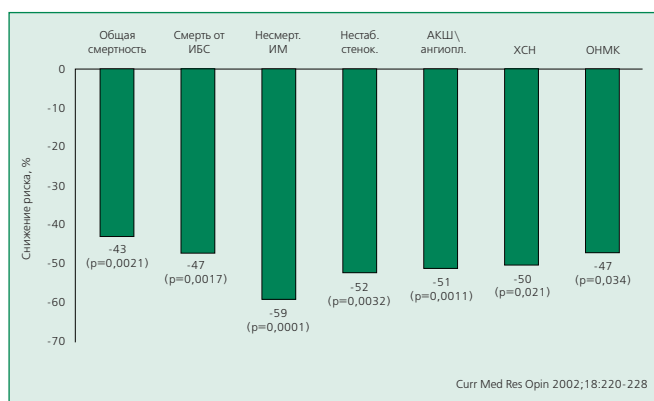


Рис. 2. Достижение целевого уровня ХсЛПНП (<2,6 ммоль/л) с помощью аторвастатина уменьшает риск развития осложнений у больных стабильной ИБС (исследование GREACE).

новый целевой уровень

В последние годы были опубликованы результаты ряда крупнейших исследований с применением статинов, в которых убедительно доказана необходимость более выраженного снижения атерогенных фракций липидов крови. Исследование HPS с участием более 20 тысяч больных проводилось в Великобритании в 1994–2001 гг. с целью выявления способности статинов предотвращать развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в группах различного риска [12]. В это исследование включали лиц с ИБС в анамнезе на фоне умеренно повышенного уровня ХсЛПНП, а также лиц с факторами риска развития ИБС и атеросклеротическим пораже-

нием мозговых артерий, сосудов нижних конечностей и СД.

В ходе этого исследования (средний срок наблюдения 5 лет) симвастатин в дозе 40 мг/сут достоверно снизил как уровень ХсЛПНП плазмы, так и риск сердечно-сосудистых осложнений (в обоих случаях независимо от исходных значений ХсЛПНП). Общая смертность на фоне терапии статинами снизилась на 12%, смертность от сосудистых осложнений — на 17%, риск инсультов — на 27%. Особенно благоприятным профилактический эффект препарата оказался среди женщин, пожилых лиц, больных СД, лиц с поражением периферических артерий, а также у перенесших инсульт. Таким образом, впервые в исследовании HPS было продемонстрировано, что назначение симвастатина в дозе 40 мг больным, имеющим повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, увеличивает выживаемость даже в том случае, если исходный уровень ХсЛПНП у них был ниже 100 мг%.

Новым этапом в эволюции наших знаний стали данные исследований, в которых сравнивались отдаленные исходы у больных с различными формами ИБС — при достижении целевого (на тот момент) уровня ХсЛПНП и более выраженного его снижения. В исследовании PROVE-IT 4162 пациента в первые дни после развития острого коронарного синдрома на фоне стандартного лечения получали липидснижающую терапию правастатином 40 мг или аторвастатином 80 мг. У больных обеих групп был достигнут целевой уровень ХсЛПНП, при этом в группе правастатина он составил 95 мг%, а в группе аторвастатина — 62 мг%. Лечение аторвастатином 80 мг привело к снижению общей смертности и риска развития сердечно-сосудистых событий на 16% [19].

Результаты исследования PROVE-IT показали необходимость раннего интенсивного снижения ХсЛПНП до уровней, гораздо более низких, чем рекомендовалось у больных ИБС. В то же время в исследовании обращается внимание на безопасность высоких доз правастатина и аторвастатина. Число неблагоприятных реакций было незначительным на протяжении всего периода исследования. Случаи отмены препаратов по причине миалгии, болей в мышцах или случаи повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) отмечались у 2,7% больных в группе правастатина и у 3,3% больных в группе аторвастатина (p=0,23). Случаев рабдомиолиза не наблюдалось. В этой связи в новом варианте американских рекомендаций по лечению больных с высокой вероятностью развития или повторения ишемических событий, в том числе больных с перенесенным ИМ, оптимальным считают уровень ХсЛПНП не выше 75 ммоль/л, или 2,0 мг% [20].

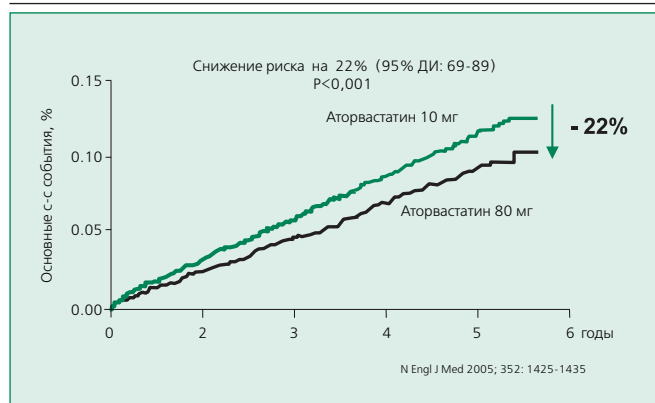


Рис. 3. Влияние более выраженного снижения ХсЛПНП у больных стабильной ИБС на риск развития первичной конечной точки: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, успешная реанимация после остановки сердца, фатальный и нефатальный инсульт (исследование TNT).

Конкретные механизмы улучшения прогноза при более значительном снижении уровня ХсЛПНП были установлены в исследовании REVERSAL (Reversing Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering). В этом исследовании было показано, что достижение стабилизации и даже регресса атеросклеротического процесса возможно при «агрессивной» гиполипидемической терапии в течение 18 мес, при снижении уровня общего холестерина на 50-60% [21]. Удалось установить, что аторвастатин в дозе 80 мг способствует не только стабилизации, но и уменьшению объема атеромы (атеросклеротической бляшки) по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий, что свидетельствует о появлении реального инструмента воздействия на атеросклероз при высоком уровне безопасности препарата. Проведенный анализ показал, что и при одинаковом снижении уровня холестерина в группах больных аторвастатин имел преимущество перед правастатином по степени влияния на развитие атеросклероза. В этой связи большое значение придается доказанному противовоспалительному действию аторвастатина – значительному снижению уровня С-реактивного белка на 36,4% по сравнению со снижением на 5,2% в группе правастатина ($p<0,001$).

В исследовании TNT (Treatment to New Targets) изучалась гипотеза безопасности и эффективности в улучшении прогноза больных стабильной стенокардией большего, чем рекомендовалось ранее, снижения уровня холестерина. Более 10 тыс больных ИБС, у которых на предварительном этапе уже был достигнут целевой уровень ХсЛПНП на фоне приема 10 мг аторвастатина, в условиях двойного слепого метода были рандомизированы в группу продолжения лечения аторвастатином в той же дозе и группу, полу-

чающих 80 мг аторвастатина [22]. В группе агрессивного (аторвастатин 80 мг) воздействия средний уровень ХсЛПНП составил 2,0 ммоль/л, или 77 мг%. Через 5 лет лечения в группе более выраженного снижения уровня ХсЛПНП по сравнению с рекомендуемым в настоящее время достигнуто значительное уменьшение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений ИБС (рис. 3).

На сегодняшний день больше всего данных о положительном влиянии липидснижающих средств на прогноз ИБС имеется в отношении статинов. После завершения исследования TNT с определением нового, еще более низкого целевого уровня ХсЛПНП практически все больные должны получать такую терапию.

Новые цели в снижении ХсЛПНП: вопросы безопасности лечения статинами

В последнее время были получены данные о необходимости применения статинов, в группах высокого риска ИБС, СД и др. у больных с «нормальным» уровнем холестерина. Новый целевой уровень ХсЛПНП у больных ИБС с высоким риском осложнений и расширение показаний к применению гиполипидемической терапии требуют повышения эффективности данного вида лечения. Решить поставленные задачи можно путем использования статинов с выраженным липидснижающим действием в больших дозах или их комбинации с другими липидмодифицирующими препаратами.

Статины являются одним из самых безопасных классов препаратов, лечение ими переносится хорошо [23, 24]. Хотя хорошая переносимость статинов доказана во всех контролируемых исследованиях [5, 8-14, 18-24] и более чем 20 летним опытом применения, в новых условиях их безопасность привлекает к себе повышенное внимание. Наиболее значимые побочные эффекты статинов – токсическое воздействие на печень и мышечную ткань. Частота более чем 3-кратного повышения активности печеночных трансаминаз на фоне лечения составляет около 1%, что одинаково практически для всех статинов, и зависит от дозы препарата. В случае повышения активности трансаминаз прием статинов прекращают; уровень печеночных ферментов возвращается к норме в течение 2–3 мес.

Миопатия – одно из серьезных осложнений терапии статинами. Её частота при монотерапии статинами – около 1/1000 больных [23, 25]. Диагностические признаки миопатии: боли в мышцах, мышечная слабость, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) плазмы более чем в 10 раз. При своевременной диагностике и отмене статинов миопатия полностью обратима. Если же миопатия не распозна-

ётся и терапия статинами продолжается, развиваются рабдомиолиз и сопутствующая острая почечная недостаточность. Рабдомиолиз – острая деструкция скелетных мышц с такими симптомами, как мышечная боль и слабость, болезненность при пальпации, лихорадка, рвота, коричневая или темная моча. Из разрушенных миоцитов в кровоток поступают миоглобин, калий, фосфаты, КФК, трансаминазы. Лабораторным признаком рабдомиолиза может быть 5–10-кратное повышение активности КФК плазмы на фоне описанных симптомов. Тяжесть рабдомиолиза и риск осложнений не всегда совпадают с пиком активности КФК в плазме. Однако, если при динамическом наблюдении после отмены статинов активность КФК снижается медленнее, чем на 40% в сутки, это может указывать на продолжающееся поражение скелетной мускулатуры.

К основным осложнениям рабдомиолиза относят острую почечную недостаточность (у 1/3 больных с рабдомиолизом), гиперкалиемию, гиперкальциемию. Факторами риска развития рабдомиолиза при назначении статинов считаются почечная и печеночная недостаточность, старческий возраст, истощение, женский пол, высокие дозы статинов, гипотиреоз, тяжелые инфекционные заболевания. Кроме того, риск рабдомиолиза повышают некоторые препараты, назначенные одновременно со статинами: противогрибковые (производные азола), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, циклоспорин), фибраты и никотиновая кислота [26].

При своевременной отмене статинов даже выраженная миопатия является полностью обратимой. Из 871 случая миопатии на фоне статинов, отмеченными в период 1997–2001 гг. по данным FDA (Агенство по контролю за продуктами и лекарствами США), летальными оказались 38 [27]. В настоящее время для лечения рекомендованы 6 оригинальных статинов, которых в порядке увеличения степени выраженности снижающего действия ХсЛПНП на 1 мг препарата располагают в следующем порядке: флювастатин, ловастатин и правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин [23]. Получила права гражданства концепция «чем ниже, тем лучше» в отношении уровня ХсЛПНП в профилактике заболеваний, связанных с развитием атеросклероза [20, 22]. Отсюда вытекает необходимость для достижения очень низкого уровня ХсЛПНП использовать новые более мощные статины или высокие дозы уже существующих статинов. Попытки достижения большего снижения уровня ХсЛПНП в качестве главной цели в клинической практике будут ограничены токсичностью, и прежде всего миотоксичностью [23].

По этой причине безопасность недавно зарегистрированного розувастатина находится под присталь-

ным вниманием [28, 29]. В ходе клинических исследований оказалось, что назначение 80 мг розувастатина ассоциируется с высоким риском развития миопатий, поэтому FDA для устранения всех возможных сомнений потребовала проведения дополнительных испытаний на безопасность у 11 тыс больных, получающих препарат в дозах 10–40 мг. Эти исследования продемонстрировали приемлемую вероятность развития миопатий при использовании розувастатина в этих дозах [23]. Тем не менее, в связи с относительно небольшим опытом его клинического применения в настоящее время все сообщения о побочных эффектах розувастатина тщательно мониторируются и активно обсуждаются в научной литературе. В недавней публикации в журнале *Circulation* была проанализирована информация о случаях нежелательных явлений при лечении аторвастатином, смвастатином, правастатином и розувастатином, поступивших в FDA за 2003–2004 гг. Указывается, что при лечении розувастатином частота всех нежелательных явлений, в том числе со стороны печени и мышц была достоверно выше, чем при лечении другими статинами [30]. Определенную ясность в дальнейшие перспективы применения розувастатина должны внести еще не завершившиеся крупномасштабные контролируемые исследования с оценкой отдаленных результатов лечения – CORONA и др. [31].

Как видится позиция практического врача при решении вопроса о применении статинов в клинической практике? Во-первых, надо исходить из четкой доказанности целесообразности лечения статинами всех больных с установленным диагнозом ИБС (независимо от формы) и лиц с высоким риском развития атеросклероза и его осложнений (АГ, СД, инсульт и др.). Вместе с тем нет оснований выходить за рамки методических рекомендаций и инструкций по назначению, регламентирующих ситуации, в которых показаны статины. Во-вторых, при назначении статинов необходимо строго соблюдать все рекомендации, касающихся как целевого уровня холестерина для данного больного, исходя из диагноза, так и доз выбранного препарата с учетом индивидуальных факторов риска развития побочных эффектов. Хотелось бы еще раз напомнить о дозозависимости побочных эффектов статинов. В равной степени это относится и к необходимости мониторингирования совместно с больным клинических симптомов (мышечная слабость!) и лабораторных показателей безопасности. И, наконец, необходимо соотносить силу выбранного препарата и соответственно назначенную дозу с необходимым снижением уровня ХсЛПНП у конкретного больного. Эти рекомендации позволят получить оптимальный результат при использовании статинов.

Заключение

Проведенные исследования и многолетний клинический опыт применения доказали эффективность и безопасность статинов как в рамках вторичной, так и первичной профилактики атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Выбор препарата должен основываться на данных клинических исследований с

учетом эффективности и безопасности при длительном применении, а также возможностей достижения целевого уровня ХсЛПНП. С внедрением в клиническую практику статинов впервые появилась реальная возможность воздействовать на развитие атеросклероза, которой должен воспользоваться врач, заинтересованный в эффективном лечении больных.

Литература

- De Baker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
- Yusuf S, Giles WH, Croft JB, et al. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998; 27: 1-9.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500.
- Abbot RD, Wilson PW, Kannel WB, et al. High density lipoprotein, total cholesterol screening and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 207-211.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Faergeman O. Evolution of statin therapy: an ongoing story. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6 (Suppl A): A3-A7.
- 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) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Saks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
- The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 2 (приложение).
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. GREACE study. *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18: 220-228.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Grundy SM. The issue of statin safety. Where do we stand? *Circulation* 2005; 111.
- Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов. *PMЖ* 2003; 11 (19): 1041-1045.
- ILIB. Dyslipidemia and coronary heart disease. 3rd edition. New York 2003, 242 pp.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*. 2002; 106: 1024-1028.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse events on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-295.
- Olsson A.G. Rosuvastatin in dyslipidaemia and coronary heart disease. Science Press. 2004. PP1-77
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-160.
- Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, et al. The safety of rosuvastatin as used in clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation* 2005; 111.
- Dunselman P, Hjalmarson A, Kiekshus J, et al. Executive committee of the CORONA trial. The statin wars. *Lancet* 2003; 362: 1854.

СНИЖЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ВСЕ ЛИ ПРЕПАРАТЫ ОДИНАКОВЫ?

С.В. Недогода

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ

Волгоградского государственного медицинского университета

Снижение систолического артериального давления: все ли препараты одинаковы?

С.В. Недогода

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета

В статье приводятся данные крупных проспективных исследований, свидетельствующие о более значимой роли повышения систолического АД в прогнозе артериальной гипертонии. Делается вывод о том, что диуретики на сегодняшний день являются наиболее перспективными препаратами для снижения систолического АД. Среди диуретиков индапамид SR (Арифон ретард) выделяется своей эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, систолическое АД, изолированная систолическая гипертония, индапамид

РФК 2005; 2: 54–60

Systolic blood pressure reduction: do all the drugs have the same efficiency?

S.V. Nedogoda

Department of therapy and family medicine, Postgraduate education faculty, Volgograd State Medical University

The article provides the large prospective researches data which testify the more important role of systolic blood pressure increase in arterial hypertension forecast. Here comes the conclusion that the most perspective drugs for systolic blood pressure reduction today are diuretics. Indapamid SR (Arifon retard) stands out for its efficiency and safety among diuretics.

Key words: arterial hypertension, systolic blood pressure, isolated systolic hypertension, indapamide.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 54–60

Значимость повышения систолического АД (САД) как фактора риска развития осложнений артериальной гипертонии (АГ) ни у кого не вызывает сомнений. В многочисленных проспективных исследованиях показано более существенное повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта, почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности при повышении САД в сравнении с диастолическим АД (ДАД). Так, данные Фремингемского исследования убедительно свидетельствуют о том, что во всех возрастных группах риск развития любых сердечно-сосудистых осложнений АГ (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, атеросклероз периферических артерий) сильнее коррелировал с уровнем САД, чем с уровнем ДАД [1]. В другом крупном исследовании (MRFIT - Multiple Risk Factor Intervention Trial) с участием более чем 300 000 мужчин выявлена значительная и независимая от других факторов связь САД с риском смерти от ИБС [2,3]. При этом группу пациентов с наибольшим риском составляют лица с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Установлено также, что САД является более значимым фактором риска развития фатальных и нефатальных инсультов, чем ДАД [4]. По данным MRFIT, именно уровень САД является наиболее сильным предиктором смертности от инсульта и развития хро-

нической почечной недостаточности (рис. 1-3).

Таким образом, повышение САД и развитие ИСАГ являются доказанными и одними из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, по данным мета-анализа более 60 проспективных исследований [5], повышение САД на одно среднее квадратичное отклонение (15.8 мм рт.ст.) приводит к увеличению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений до 1.6, в то время как повышение ДАД на одно среднее квадратичное отклонение (10.5 мм рт.ст.) приводит к увеличению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений до 1.2.

Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований гипотензивных препаратов (в том числе таких как Veterans Administration, 1967, 1974; European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial (EWPHE); Cooper-Wagener, Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP); Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP); Systolic Hypertension – Europe (SYST-EUR)) свидетельствуют о том, что снижение САД в среднем на 12–13 мм рт.ст. сопровождается уменьшением риска развития ИБС на 21%, инсульта – на 37%, смертности от этих причин соответственно на 27 и 36% и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 25%.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ, JNC-VII и ВНОК (2004) целевой уровень САД составляет менее 140 мм рт. ст., а препаратами первого выбора для лечения пациентов с ИСАГ являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики и антагонисты кальция [6, 7, 8].

Лечение ИСАГ не простая задача. Так, в исследовании NHANES III было показано, что целевой уровень ДАД менее 90 мм рт. ст. достигается примерно у 73% больных, в то время как целевой уровень САД менее 140 мм рт. ст. был достигнут лишь у 34% больных АГ [9]. В этом же исследовании было продемонстрировано, что более 80% больных пожилого

возраста (старше 60 лет) с недостаточным контролем АД имели ИСАГ. В этой связи актуальность выбора наиболее эффективного препарата для снижения САД становится очевидной.

Анализ результатов (табл. 1) нескольких проспективных исследований не дает однозначного ответа на вопрос о том, какой гипотензивный препарат наиболее эффективно снижает САД. Кроме этого, необходимо учитывать, что многие больные получали комбинированную терапию.

В рандомизированных контролируемых исследованиях SHEP [14], Syst-Eur [15] и SHELL [13] у больных ИСАГ изучалось влияние антигипертензивной тера-

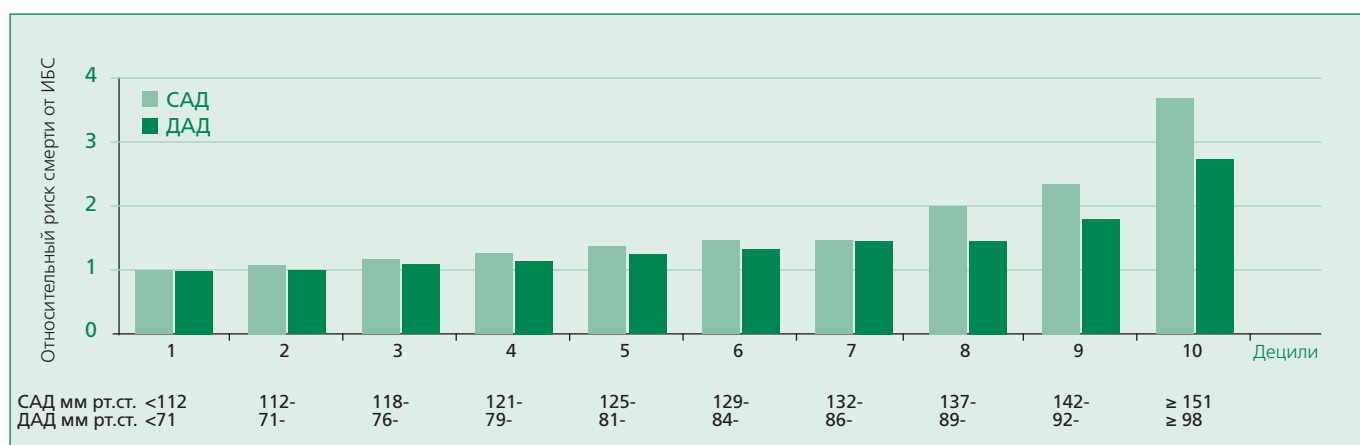


Рис. 1. Риск смерти от ИБС в зависимости от САД и ДАД по данным исследования MRFIT [4]

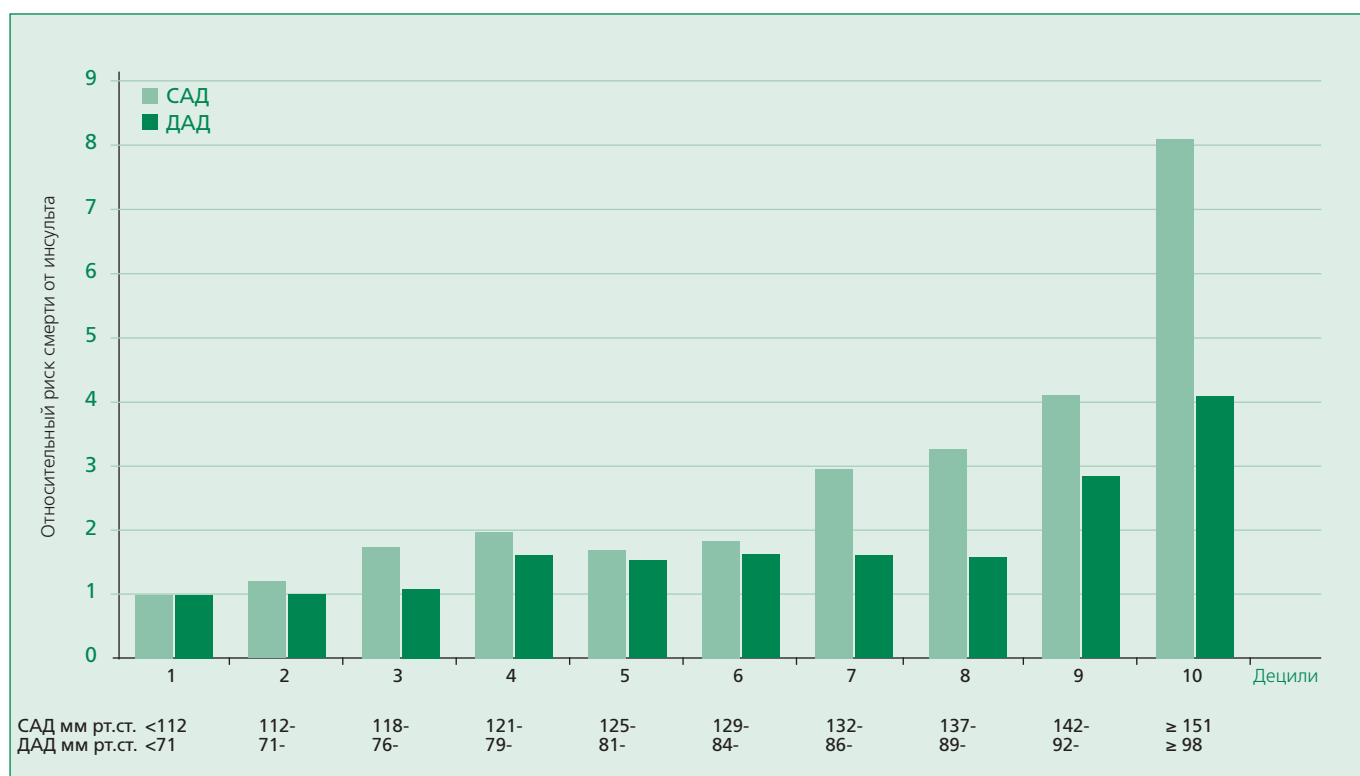


Рис. 2. Риск смерти от инсульта в зависимости от САД и ДАД по данным исследования MRFIT [4]

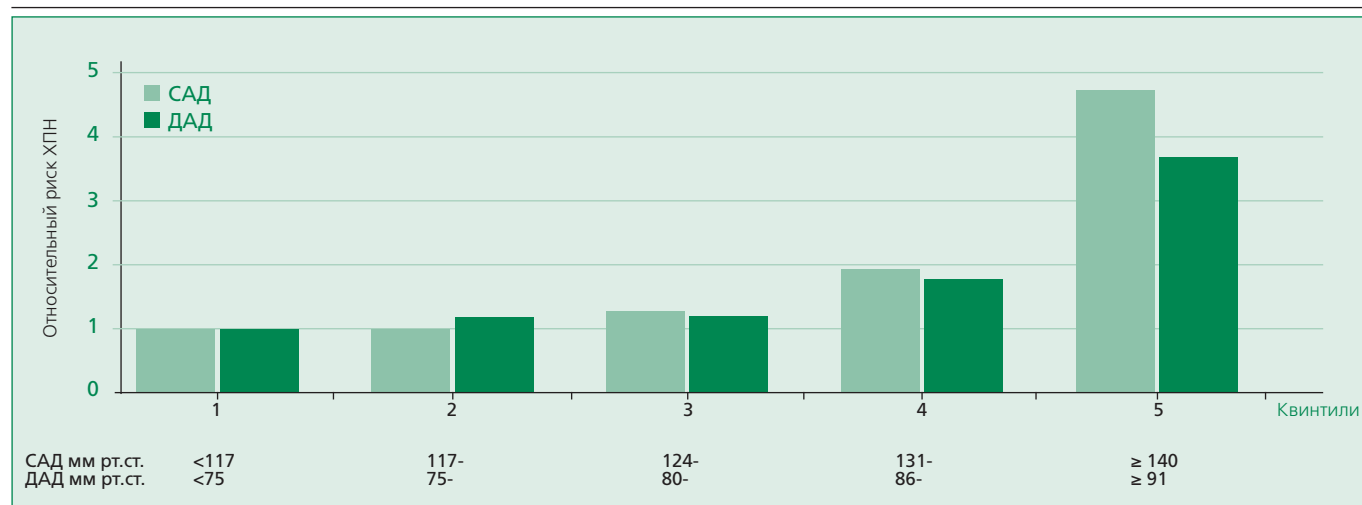


Рис. 3. Риск развития ХПН в зависимости от САД и ДАД по данным исследования MRFIT [4]

пии на твердые конечные точки и уровень АД у больных ИСАГ. Интересно отметить, что в исследовании SHELL при прямом сравнении тиазидного диуретика хлорталидона и блокатора кальциевых каналов лацидипина не было значимых различий в отношении частоты сердечно-сосудистых событий, общей смертности и степени снижения САД [13].

В этой связи большой интерес представляет оценка эффективности новой оригинальной лекарственной формы тиазидоподобного диуретика индапами-

да пролонгированного действия – индапамида SR (выпускается компанией Servier и известна в России под названием Арифон ретард). В двойном слепом, рандомизированном исследовании, включавшем 524 пожилых пациента (128 с ИСАГ), J. Emeriau и соавт. (2001) изучала влияние индапамида SR (Арифона ретард) (1,5 мг), амлодипина (5 мг) и гидрохлоротиазида (25 мг) на уровень систолического и диастолического АД [16]. Продолжительность терапии составила 12 недель. Степень снижения систоли-

Таблица 1. Влияние различных препаратов на САД по данным ряда проспективных исследований

Исследование	Основной препарат	Число больных	Длительность лечения	Среднее исходное САД, мм рт.ст	Снижение САД, %
CARE (Clinical Altace Real-world Efficacy) [10]	Рамиприл	11 100	8 недель	167	12.8
FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) [11]	Фозиноприл	757	12 недель	182	17.0
LIFE-ISH (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension – Isolated Systolic Hypertension)[12]	Лозартан Атенолол	1326	4.7 года	174	16.1 16.1
SHELL (Lacidipine trial Systolic Hypertension in the Elderly Long-term Lacidipine trial) [13]	Лацидипин Хлорталидон	1882	32 месяца	178,1 178,2	21,5 20,7
SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [14]	Хлорталидон	4736	4.5 года	170	15.9
SYST-EUR (Systolic Hypertension – Europe) [15]	Нитрендипин	4695	2 года	174	13.2

СНИЖЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО АД: ВСЕ ЛИ ПРЕПАРАТЫ ОДИНАКОВЫ?

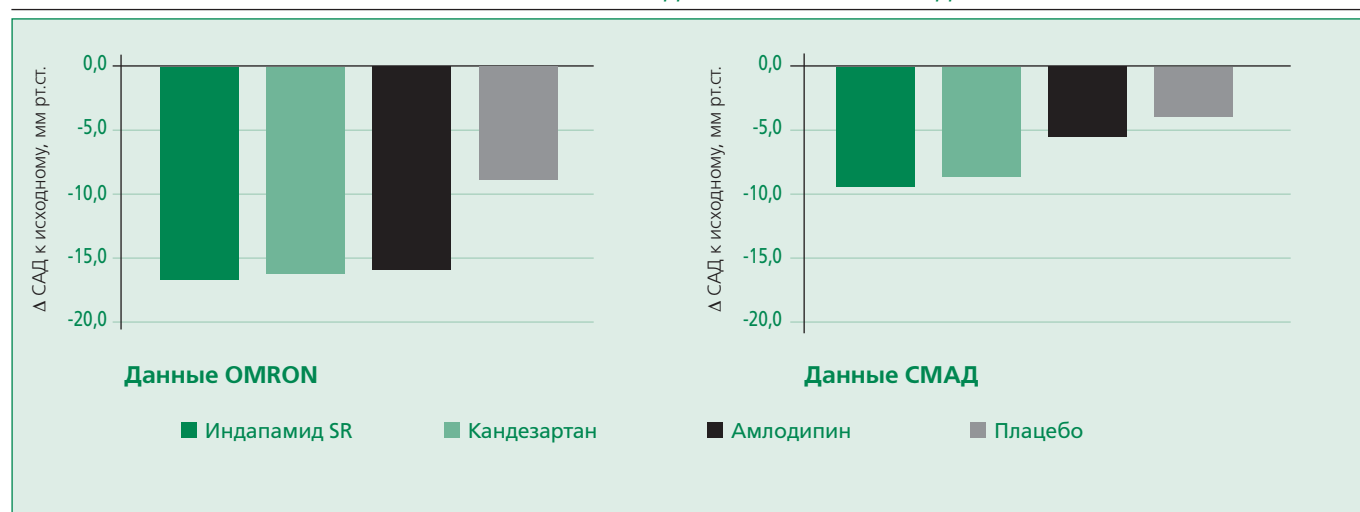


Рис 4. Влияние индапамида SR, кандезартана, амлодипина и плацебо на клиническое и амбулаторное АД у больных ИСАГ.

ческого АД была сходной при анализе всей группы в целом, но в подгруппе больных ИСАГ индапамид SR (Арифон ретард) продемонстрировал преимущества перед амлодипином и гидрохлоротиазидом. Частота достижения целевых уровней АД была выше в группе индапамида SR (Арифона ретард) [16]. В открытой фазе исследования, продолжавшейся 12 мес., терапия индапамидом SR (Арифоном ретард) привела к достижению целевых цифр АД во всей группе в 80,1% случаев и у больных ИСАГ в 84,3% [17].

Исследование X-CELLENT, представленное на XIV ежегодной конференции Европейского общества гипертензии, продемонстрировало преимущества индапамида SR (Арифона ретард) перед антагонистом кальция амлодипином и блокатором ангиотензиновых рецепторов кандезартаном у больных ИСАГ [18,19]. Исследование было рандомизированным, двойным слепым плацебо контролируемым. Основной целью была оценка влияния терапии на уровень АД (по данным профессионального прибора для из-

мерения врачом Omron 705CP). Кроме того, изучалась эффективность терапии в подгруппе с ИСАГ [19] и влияние препаратов и плацебо на систолическое и пульсовое АД методом аппланационной тонометрии [20].

Всего в исследование было включено 1758 больных АГ. Длительность лечения составила 12 недель. После 4-недельного приема плацебо, пациенты были рандомизированы в 4 группы: индапамид SR (Арифон ретард) 1,5 мг, амлодипин 5 мг, кандезартан 8 мг или плацебо. Подгруппу ИСАГ составили 388 больных, у 106 было дополнительно проведено амбулаторное суточное мониторирование АД. Аппланационная тонометрия была проведена в подгруппе из 162 больных.

В ходе исследования выбыло в группе индапамида SR (Арифона ретард) – 14 (из-за побочных эффектов – 8, неэффективности – 1), кандезартана – 16 (из-за побочных эффектов – 7, неэффективности – 4), амлодипина – 22 (из-за побочных эф-

Таблица 2. Влияние Индапамида SR, кандезартана, амлодипина и плацебо на АД

Показатель	Индапамид SR n=440	Кандезартан n=435	Амлодипин n=444	Плацебо n=439
САД исходно, мм рт.ст.	164,4±8,4	164,2±8,4	164,6±8,4	164,6±8,5
Δ САД, мм рт.ст.	-16,7	-15,9	-16,2	-7,3
ДАД исходно, мм рт.ст.	96,5±8,4	96,7±7,9	97,1±8,5	96,3±8,7
Δ ДАД, мм рт.ст.	-7,4	-8,3	-6,9	-3,5
Пульсовое АД исходно, мм рт.ст.	67,9±12,1	67,5±11,5	67,5±12,3	68,3±12,1
Δ Пульсовое АД, мм рт.ст.	-9,3	-7,6	-7,3	-3,8

Таблица 3. Результаты X-CELLENT Tonometry Study.

Среднее изменение АД, мм рт.ст.	Индапамид SR n=38	Кандезартан n=35	Амлодипин n=34	Плацебо n=44
Каротидные артерии				
САД	-15,72	-11,80	-14,05	-0,09
Пульсовое АД	-9,44	-6,42	-8,33	-0,22
Аорта				
САД	-14,50	-10,74	-13,21	-2,35
Пульсовое АД	-7,75	-4,11	-7,33	-2,40

Таблица 4. Влияние индапамида SR, кандезартана и амлодипина на биохимические показатели, по данным исследования X-CELLENT

Показатель	Индапамид SR n=440	Кандезартан n=435	Амлодипин n=444	Плацебо n=439
Число пациентов				
Калий исходно, ммоль/л	4,29±0,37	4,32±0,36	4,31±0,36	4,31±0,36
Δ калия после лечения, ммоль/л	-0,21±0,45	0,05±0,40	-0,04±0,39	-0,04±0,39
Клиренс креатинина исходно, мкмоль/л	88,6±12,9	90,2±13,4	88,9±12,8	88,6±13,9
Δ клиренса креатинина после лечения, мкмоль/л	-1,4±7,3	-0,2±7,0	0,7±7,5	-0,2±7,9
Мочевая кислота исходно, мкмоль/л	317,3±83,1	318,4±78,9	318,1±83,1	313,9±82,4
Δ Мочевой кислоты после лечения, мкмоль/л	33,7±58,4	4,7±54,1	-9,2±58,8	-1,5±55,3

Таблица 5. Побочные эффекты в исследовании X-CELLENT.

Показатель	Индапамид SR n=440	Кандезартан n=435	Амлодипин n=444	Плацебо n=439
Головная боль	7(1,6)	7(1,6)	8(1,8)	20(4,5)
Боль в спине	6(1,4)	9(2,1)	6(1,4)	7(1,6)
Периферические отеки	0(0,0)	1(0,2)	19(4,3)	2(0,5)
Головокружение	5(1,1)	3(0,7)	1(0,2)	1(0,2)
Слабость	2(0,5)	3(0,7)	1(0,2)	1(0,2)
Приливы	0(0,0)	0(0,0)	6(1,4)	0(0,0)

фектов – 13, неэффективности – 3), плацебо – 36 (из-за побочных эффектов – 10, неэффективности 14) пациентов.

Сравнение антигипертензивной активности в общей группе показало практически одинаковую способность индапамида SR (Арифона ретард), кандезартана и амлодипина снижать систолическое АД. Однако прием кандезартана и амлодипина, по сравнению с индапамидом SR (Арифоном ретард), сопровождался более выраженным и статистически

значимым снижением диастолического АД, что закономерно привело к меньшему снижению пульсового АД в этих группах (табл. 2).

Таким образом, по результатам основной части исследования X-CELLENT [18] можно сделать вывод о более выраженном снижении систолического АД при лечении индапамидом SR (Арифоном ретард), что приводит к существенно большему снижению пульсового АД, особенно по сравнению с амлодипином.

В рамках исследования X-CELLENT изучена эффективность индапамида SR (Арифона ретард), препаратов сравнения и плацебо у 388 больных ИСАГ (индапамид SR (Арифон ретард) – 96, кандезартан – 94, амлодипин – 100, плацебо – 98 пациента). У 106 пациентов этой группы было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) до и после активной медикаментозной терапии (индапамид SR (Арифон ретард) – 31, кандезартан – 20, амлодипин – 33, плацебо – 22 пациента). При измерении АД Omron 705CP наиболее выраженное снижение систолического АД имеет место при терапии индапамидом SR (Арифоном ретард) при пограничной статистической достоверности различий между ним и кандезартаном и амлодипином (рис. 4). По данным СМАД еще более выраженными и статистически достоверными становятся различия между индапамидом SR (Арифоном ретард) и амлодипином.

Представляют интерес результаты X-CELLENT Tonometry Study, в котором изучалось влияние терапии индапамидом SR (Арифоном ретард), препаратами сравнения и плацебо на систолическое и пульсовое АД, измеренное на каротидных артериях и аорте методом аппланационной тонометрии [20].

Данное исследование было проведено у 162 пациентов. индапамид SR (Арифон ретард) в большей степени повлиял на показатели систолического и пульсового АД на сонных артериях и аорте, особенно по сравнению с кандезартаном (табл. 3).

Таким образом, исследование X-CELLENT продемонстрировало высокую эффективность индапамида SR (Арифона ретард) в снижении систолического АД как у больных систоло-диастолической АГ, так у больных ИСАГ. При этом по переносимости он не уступает кандезартану и амлодипину (табл. 4, 5). Следовательно, при ИСАГ у больных пожилого возраста и у лиц с высоким пульсовым АД препаратом первого выбора может рассматриваться именно индапамид SR (Арифон ретард).

В заключение отметим, что данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что диуретики на сегодняшний день являются одними из наиболее перспективных классов антигипертензивных препаратов для снижения систолического АД при АГ. Среди этой группы препаратов индапамид SR (Арифон ретард) выделяется своей высокой эффективностью и безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103(9):1245-9.
- Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77(3):504-14.
- Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002;287(20):2677-83.
- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J*. 1999;138(3 Pt 2):211-9.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
- Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(11):1983-92.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилакт 2004; приложение: 1-20.
- Whyte JL, Lapuerta P, L'Italien GJ, Franklin SS. The challenge of controlling systolic blood pressure: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(4): 211-6.
- Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther*. 1996; 18(4):658-70.
- Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*. 1997;10(10 Pt 2):255S-261S.
- Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288(12):1491-8.
- Malacco E, Mancia G, Rappelli A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12(3):160-7.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
- Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens*. 2001;19(2):343-50.
- Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):37-46.
- London G, Calvo C, Schmieder R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients: the X-CELLENT main study. *J Hypertens*. 2004;22(suppl 2):S384.
- London G, Calvo C, Schmieder R, Asmar R. Indapamide SR antihypertensive efficacy vs candesartan and amlodipine in isolated systolic hypertensive patients: the X-CELLENT ISH subset. *J Hypertens*. 2004;22(suppl 2):S113-S114.
- London G, Calvo C, Schmieder R. Applanation tonometry: systolic blood pressure and pulse pressure (PP) under treatment with indapamide SR versus candesartan and amlodipine: the X-CELLENT tonometry study. *J Hypertens*. 2004;22(suppl 2):S275.

КОММЕНТАРИИ К ЕВРОПЕЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ОСТРОМУ ИНФАРКТУ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

В этом номере журнала мы публикуем Рекомендации рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, вышедшие в свет в 2003 г.

Рекомендации такого типа создаются обычно наиболее крупными специалистами в данной области и основываются в первую очередь на результатах крупных контролируемых исследований. При использовании таких рекомендаций следует принимать во внимание ряд факторов. Рекомендации не являются законодательным актом и не могут автоматически применяться везде и во всех ситуациях. Они являются лишь представленным в обобщенном виде мнением группы экспертов по вопросу о том, какой подход к данному методу диагностики, лечения, профилактики является наиболее обоснованным и целесообразным с точки зрения доказательной медицины на момент написания рекомендаций. Соответственно должны учитываться реальные возможности лечебного учреждения по их практическому применению – техническая оснащенность, наличие необходимых медикаментов и квалификация персонала.

Учитывая очень высокую стоимость ряда лекарственных препаратов и методик (особенно инвазивных), всегда необходимо иметь в виду, что любой метод диагностики и лечения, если его решено внедрять в данном лечебном учреждении, должен быть доступен для всех пациентов, а не только в «особых» случаях.

Следует иметь в виду, что на практике на использование любых рекомендаций могут повлиять данные крупных рандомизированных исследований, результаты которых опубликованы позднее и которые в ряде случаев могут существенно изменить точку зрения. Кроме того, в спорных ситуациях (отсутствии четкой доказательной базы или противоречивых данных) о целесообразности применения того или иного метода диагностики и лечения необходимо принимать во внимание и исторические традиции данного региона или лечебного учреждения.

Решая вопрос о практическом использовании публикуемых Рекомендаций, мы нередко, к сожалению,

должны учитывать особенности ситуации в российском здравоохранении. Так, признавая тот факт, что на сегодняшний день нет серьезных доказательств благоприятного влияния нитратов на прогноз острого инфаркта миокарда, мы считаем преждевременным отказываться от их широкого использования (как советуют Рекомендации), поскольку в нашей стране пока еще нет возможности повсеместно проводить тромболизис и выполнять ангиопластику в острой стадии инфаркта миокарда.

С другой стороны, многие принципиальные положения Рекомендаций вполне реально соблюдать в условиях нашего практического здравоохранения, и есть глубокая уверенность в том, что это позволит существенно улучшить прогноз жизни больных. В этом плане следует обратить особое внимание на ту часть Рекомендаций, в которой говорится о необходимости раннего назначения статинов. К сожалению, частота назначения этой группы препаратов в нашей стране ничтожно мала. Следует обратить внимание на то, что целевые уровни липидов под влиянием результатов исследований PROVE IT-TIMI II и AtoZ ужесточились уже после опубликования Рекомендаций (до 4,5 ммоль/л для общего холестерина и до 2,5 ммоль/л для холестерина липопротеидов низкой плотности), причем эти изменения зафиксированы в Американских, Европейских и Российских рекомендациях по лечению атеросклероза, гиперлипидемий и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, которые были опубликованы позднее.

Безусловно, в условиях нашей страны вполне реально и более широко, чем это имеет место сейчас, использовать такие препараты как бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Следует обратить особое внимание на то, что в Рекомендациях зафиксированы, так называемые, целевые дозы этой последней упомянутой группы препаратов, к назначению которых должен стремиться практический врач, ибо только эти дозы препаратов способны реально улучшить прогноз заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST



Рабочая группа Европейского общества кардиологов

по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST,

F. Van de Werf (председатель), D. Ardissino, A. Betriu, D. Cokkinos, E. Falk, K. Fox, D. Julian, M. Lengyel, F.J. Neumann, W. Ruzyllo, C. Thygesen, R. Underwood, A. Vahanian, F. Verheugt, W. Wijns

* Контактное лицо: Prof. dr. F. Van de Werf, Cardiology, Gasthuisberg University Hospital, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium.

Оригинальный текст был подготовлен Рабочей группой Европейского общества кардиологов по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и опубликован в European Heart Journal, 2003;24:28-66

© 2003 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

ВВЕДЕНИЕ

Подходы к лечению острого инфаркта миокарда продолжают меняться на основании результатов адекватно спланированных клинических исследований. Учитывая рост числа таких исследований и появление новых методов диагностики, Европейское общество кардиологов приняло решение пересмотреть рекомендации 1996 г. и сформировало специальную рабочую группу. Необходимо подчеркнуть, что даже результаты прекрасных клинических исследований могут интерпретироваться по-разному, а подходы к лечению нередко ограничиваются имеющимися средствами. Соответственно, при выборе стратегии ведения больного все большее значение приобретает эффективность затрат на лечение.

При подготовке новых рекомендаций члены рабочей группы попытались оценить пользу или эффективность стандартных методов лечения, а также качество данных, которые их обосновывают. Были выделены следующие классы рекомендаций.

Класс I – польза или эффективность соответствующего метода лечения доказаны и/или общеприняты.

Класс II – данные о пользе/эффективности метода лечения противоречивы и/или мнения экспертов расходятся.

IIa – больше доказательств пользы/эффективности лечения.

IIb – польза/эффективность убедительно не установлены.

Класс III – доказаны бесполезность/неэффективность метода лечения или в некоторых случаях его вред.

Кроме того, выделены 3 уровня доказательств.

A – результаты по крайней мере двух рандомизированных клинических исследований.

B – результаты одного рандомизированного клинического исследования и/или мета-анализа или нерандомизированных исследований.

C – мнение экспертов, базирующееся на результатах исследований или собственном опыте.

Предлагаемые рекомендации, как и любые подобные документы, не являются обязательными. Выбирать лечение следует с учетом индивидуальных различий пациентов, а также с учетом клинического опыта и здравого смысла.

Определение острого инфаркта миокарда

Дать определение инфаркту миокарда можно на основании клинических, электрокардиографических, биохимических и морфологических характеристик [1]. Общепринято, что термин "инфаркт миокарда" отражает некроз сердечных миоцитов, вызванный длительной ишемией.

На ЭКГ могут быть выявлены признаки ишемии миокарда (изменения ST-T) и некроза (изменения комплекса QRS). Выделены рабочие критерии формирующегося инфаркта миокарда при наличии соответствующих клинических симптомов: (1) впервые выявленный подъем сегмента ST (в точке J $\geq 0,2$ мВ в отведениях V₁₋₃ и $\geq 0,1$ мм в других отведениях) и (2) депрессия сегмента ST или изменения зубца T. Признаками сформировавшегося инфаркта миокарда служат любой зубец Q в отведениях V₁₋₃ или широ-

кий зубец Q $\geq 0,03$ с в отведениях I, II, aVL, aVF, V₄₋₆.

Инфаркт миокарда может быть диагностирован при повышении уровня биомаркеров в сыворотке крови на фоне клинических признаков острой ишемии миокарда. Предпочтительным показателем повреждения миокарда является сердечный тропонин (I или T), который характеризуется почти абсолютной специфичностью и высокой чувствительностью. Альтернативой может служить активность МВ-фракции КФК, которая по тканевой специфичности уступает сердечному тропонину, но позволяет надежно подтвердить наличие необратимого поражения миокарда. Уровни сердечного тропонина или МВ-КФК считают повышенными, если они превышают 99-й перцентиль в соответствующей выборке.

В настоящих рекомендациях обсуждается ведение больных, у которых имеются симптомы ишемии и стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ. У большинства таких больных отмечается типичный рост уровней маркеров некроза миокарда и развивается инфаркт с зубцом Q. Специальной рабочей группой Европейского общества кардиологов разработаны рекомендации по лечению больных с симптомами ишемии миокарда, но без стойкого подъема сегмента ST.

Патогенез острого инфаркта миокарда

Причиной острого коронарного синдрома практически всегда является внезапное ухудшение коронарного кровотока в результате тромбоза на фоне атеросклероза, который может сопровождаться или не сопровождаться вазоспазмом [3]. Клиническая картина и исходы заболевания зависят от локализации окклюзии и длительности ишемии миокарда. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST обычно наблюдается стойкая и полная окклюзия коронарной артерии тромбом. В 2/3 – 3/4 случаев развитию фатального коронарного тромбоза предшествует внезапный разрыв "уязвимой" бляшки (критериями уязвимости считают воспаление, наличие большого числа липидов или тонкой фиброзной оболочки бляшки) [4]. В остальных случаях причиной тромбоза служат другие менее изученные механизмы, такие как эрозия бляшки. Почти в 3/4 случаев тромб развивается в области бляшки небольшого размера, которая вызывает легкое или умеренное сужение коронарной артерии [4]. Тем не менее, при выраженном стенозе риск развития инфаркта миокарда выше, чем при легком [5]. При полной окклюзии коронарной артерии инфаркт миокарда развивается через 15-30 минут после начала ишемии (при отсутствии коллатерального кровотока). Он начинается с субэндокарда и постепенно переходит на субэпикард. Реперфузия, в том числе открытие коллатералей, позволяют избежать некроза миокарда, в то время как сохранение

небольшого остаточного кровотока защищает миокард до завершения реперфузии.

Тромбообразование при разрыве бляшки является динамичным процессом. Тромбоз и тромболизис, часто сопровождающиеся вазоспазмом, начинаются одновременно и вызывают интермиттирующую обструкцию кровотока и эмболизацию дистальных участков артерии [3,6]. Последняя может привести к окклюзии микрососудов, которая препятствует успешной реперфузии миокарда несмотря на восстановление проходимости эпикардиальной инфаркт-связанной артерии [7]. При коронарном тромбозе первоначальной причиной обструкции кровотока обычно служит агрегация тромбоцитов, в то время как позднее образуется фибрин, вызывающий стабилизацию хрупких тромбоцитарных тромбов [6]. Таким образом, важную роль в процессе образования тромбов в коронарных артериях играют как тромбоциты, так и фибрин.

Естественное течение острого инфаркта миокарда

Оценить истинное естественное течение острого инфаркта миокарда сложно по ряду причин: возможность скрытого инфаркта, высокая частота острой коронарной смерти вне стационара и различие методов диагностики этого состояния. В популяционных исследованиях [8,9] смертность в течение первого месяца после инфаркта миокарда составляла 30-50%, а примерно половину случаев смерти регистрировали в первые 2 ч. Высокая ранняя смертность мало изменилась на протяжении последних 30 лет [10]. Напротив, госпитальная смертность значительно снизилась. До появления отделений интенсивной терапии в 60-х годах она составляла в среднем 25-30% [11]. При систематизированном анализе результатов изучения смертности до внедрения тромболизиса в середине 80-х годов было показано, что она в среднем равнялась 18% [12]. Широкое использование тромболитических средств, аспирин и вмешательств на коронарных артериях привело к снижению общей смертности в течение первого месяца до 6-7%, по крайней мере у больных, принимавших участие в крупномасштабных клинических исследованиях. По данным недавно опубликованного исследования European Heart Survey, смертность в течение 1 месяца у больных с острым коронарным синдромом, сопровождавшимся подъемом сегмента ST, составила 8,4% [13]. В эпидемиологическом исследовании WHO-MONICA было убедительно доказано, что внедрение новых методов лечения ИБС ассоциируется со снижением частоты коронарных осложнений и 28-дневной летальности [9].

Еще много лет назад было установлено, что определенные факторы риска позволяют предсказать вероятность летального исхода у больных, госпитализированных с инфарктом миокарда [11]. Наиболее важное значение имели возраст, медицинский анамнез (сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда), распространенность инфаркта миокарда и его локализация (передний или задний), низкое АД, тяжесть состояния по классификации Killip и степень ишемии миокарда (подъем и/или депрессия сегмента ST на ЭКГ). Эти факторы сохраняют свое значение и сегодня [14].

Цели лечения

Хотя главной целью лечения является профилактика смерти, у больных инфарктом миокарда не менее важно свести к минимуму дискомфорт и дистресс и ограничить распространение поражения миокарда. Выделяют 4 фазы лечения.

1. Неотложное лечение, когда необходимо быстро установить диагноз и оценить риск, купировать боль и предупредить остановку сердца.

2. Острая фаза – следует как можно быстрее провести реперфузию, чтобы ограничить распространение инфаркта миокарда, и бороться с острыми осложнениями, такими как острая сердечная недостаточность, шок и угрожающие жизни аритмии.

3. Подострая фаза – проводится лечение по поводу более поздних осложнений.

4. Оценка риска и меры профилактики прогрессирования коронарного атеросклероза, развития повторного инфаркта, сердечной недостаточности и смерти.

Эти фазы соответствуют лечению на догоспитальном этапе, в отделении интенсивной терапии и кардиологическом (общетерапевтическом) отделении, хотя между ними существует значительный перекрест, а выделение указанных фаз весьма условно.

НЕОТЛОЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и оценка риска

Быстрое установление диагноза и ранняя оценка риска у больных с острой болью в груди имеют важное значение для идентификации пациентов, у которых неотложные вмешательства могут улучшить прогноз. С другой стороны, если исключен диагноз острого инфаркта миокарда, то можно сосредоточиться на диагностике других кардиальных и некардиальных причин имеющих симптомы.

Рабочий диагноз инфаркта миокарда обычно устанавливают на основании наличия интенсивной боли в груди, продолжающейся в течение 20 минут и более и не отвечающей на прием нитроглицерина. Ключами к диагнозу могут служить анамнез коронар-

ной болезни сердца и иррадиация боли в шею, нижнюю челюсть или левую руку. Боль в сердце может быть нерезкой. Нередко пациенты, особенно пожилого возраста, жалуются на утомление, одышку и обмороки. Специфических физических признаков инфаркта миокарда нет, однако у большинства больных определяются симптомы активации вегетативной нервной системы (бледность, потливость) и артериальная гипотония или низкое пульсовое давление. Кроме того, могут быть выявлены нарушения ритма сердца, брадикардия или тахикардия, III тон и хрипы в нижних отделах легких.

Как можно быстрее следует зарегистрировать ЭКГ. Даже на ранней стадии она редко оказывается нормальной [15,16]. В случае подъема сегмента ST или развития блокады левой ножки пучка Гиса необходимо провести реперфузионную терапию. Соответствующие меры целесообразно принимать как можно быстрее. Однако в острейшую фазу результаты ЭКГ часто оказываются неоднозначными, и даже у больных с подтвержденным инфарктом миокарда могут отсутствовать классические признаки в виде подъема сегмента ST и зубца Q. Электрокардиографию следует проводить повторно и оценивать ее динамику. В отдельных случаях для установления диагноза (истинного инфаркта задней стенки) может потребоваться регистрация ЭКГ в дополнительных отведениях, например, V₇ и V₈. Для выявления угрожающих жизни аритмий всем больным следует как можно раньше начать мониторинг ЭКГ.

В острую фазу инфаркта миокарда производится забор крови для определения сывороточных маркеров некроза, однако реперфузию не следует откладывать в ожидании результатов этих тестов. Повышение уровней маркеров некроза миокарда может быть полезным при решении вопроса о реперфузии, например, при наличии блокады левой ножки пучка Гиса.

В настоящее время стало возможным выполнение двухмерной эхокардиографии у больных с острой болью в груди. Нарушения региональной сократимости миокарда возникают в течение нескольких секунд после коронарной окклюзии еще до развития некроза [17]. Однако подобные изменения не являются специфическими признаками острого инфаркта миокарда и могут быть следствием ишемии или перенесенного ранее инфаркта. Двухмерная эхокардиография наиболее информативна в дифференциальной диагностике других причин боли в груди, таких как расслоение стенки аорты, перикардиальный выпот и массивная тромбоэмболия легочной артерии [18]. Отсутствие нарушений сократимости миокарда позволяет исключить обширный инфаркт миокарда. В сложных случаях может оказаться полезной коронароангиография.

Больным с острой болью в груди может быть проведена сцинтиграфия миокарда, хотя этот метод используется не часто [19,20]. Отсутствие изменений на сцинтиграммах миокарда с технецием-99m дает возможность исключить обширный инфаркт миокарда. Однако наличие изменений не может служить признаком острого инфаркта миокарда, за исключением тех случаев, когда известно, что они ранее отсутствовали. Тем не менее, подобные изменения указывают на наличие коронарной болезни сердца и необходимость дополнительного обследования.

Если острый инфаркт миокарда был исключен на основании анамнеза, ЭКГ и биохимических тестов, то может быть выполнена проба с физической нагрузкой с целью диагностики коронарной болезни сердца.

Ранняя диагностика острого инфаркта миокарда

- Боль/дискомфорт в сердце.
- Подъем сегмента ST или развитие блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ при поступлении. Часто необходима регистрация ЭКГ в динамике.
- Повышение уровней маркеров некроза миокарда (МВ-КФК, тропонины). Реперфузию не следует откладывать в ожидании результатов этих тестов.
- Двухмерная эхокардиография и сцинтиграфия миокарда помогают исключить острый инфаркт миокарда.

Купирование боли, одышки и тревоги

Купирование боли имеет очень важное значение не только с точки зрения облегчения состояния больного. Боль сопровождается активацией симпатической нервной системы, которая вызывает вазоконстрикцию и повышает нагрузку на сердце. Чаще всего применяют опиоиды внутривенно (например, морфин 4-8 мг, а затем по 2 мг каждые 5 мин, пока боль не пройдет). Внутримышечных инъекций следует избегать. Больным может потребоваться повторное введение анальгетиков. Побочные эффекты включают в себя тошноту и рвоту, гипотонию с брадикардией и подавление системы дыхания. Одновременно с опиоидами могут быть введены противорвотные средства. Артериальная гипотония и опиоиды обычно отвечают на введение атропина, а депрессия функции дыхания – на налоксон, который необходимо всегда иметь под рукой. Если повторное введение опиоидов не позволяет купировать боль, то иногда оказывается эффективной внутривенная инфузия бета-блокаторов или нитратов. Необходимо начать ингаляцию кислорода (2-4 л/мин) с помощью маски или трубки, особенно при наличии одышки и признаков сердечной недоста-

точности или шока. При решении вопроса о необходимости оксигенотерапии или в тяжелых случаях вентиляционной поддержки помогает неинвазивное мониторирование насыщения крови кислородом.

Естественной реакцией на боль и обстоятельства, сопровождающие сердечный приступ, является тревога. В связи с этим пациента необходимо постараться успокоить. При наличии выраженной тревоги может быть введен транквилизатор, хотя обычно достаточно применения опиоидов.

Купирование боли, одышки и тревоги

- Внутривенное введение опиоидов (морфин 4-8 мг; при необходимости повторно каждые 5 мин по 2 мг).
- Кислород (2-4 л/мин) при наличии одышки или сердечной недостаточности.
- Внутривенное введение бета-блокаторов или нитратов, если опиоиды не позволяют купировать боль.
- При необходимости транквилизатор.

Остановка сердца

Люди, не имеющие необходимых навыков и оборудования, должны начать первичные реанимационные мероприятия в соответствии с международными рекомендациями 2000 г [21]. Обученные парамедики и другие медицинские работники обязаны проводить специальные реанимационные мероприятия в соответствии с существующими рекомендациями [22].

ЛЕЧЕНИЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ И В СТАЦИОНАРЕ

Восстановление коронарного кровотока и реперфузия миокарда

У больных с клиническими признаками инфаркта миокарда и стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса при отсутствии явных противопоказаний следует выполнить механическую или фармакологическую реперфузию миокарда.

Фибринолитическая терапия

Доказательства эффективности

В рандомизированных клинических исследованиях тромболитические средства сравнивали с контролем или друг с другом более чем у 150 000 больных [23-25]. Эти исследования убедительно доказали пользу тромболитической терапии, начатой в первые 12 ч после появления симптомов инфаркта.

По данным анализа, выполненного Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT), тромболитическая терапия, начатая в первые 6 ч и через 7-12 ч у больных с подь-

емом сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса, позволяет предупредить соответственно 30 и 20 случаев смерти на 1000 больных. Польза тромболизиса, проведенного более чем через 12 ч после начала инфаркта, убедительно не доказана [23]. При мета-анализе не были специально уточнены степень подъема сегмента ST и тип блокады левой ножки пучка Гиса. Однако в большинстве исследований критериями включения служили подъем сегмента ST ≥ 1 мм или впервые развившаяся блокада левой ножки пучка Гиса.

Исследование ISIS-2 [24] продемонстрировало эффективность аспирина, сочетание которого с тромболизисом позволяет предупредить развитие примерно 50 случаев смерти на 1000 больных. Польза терапии была сопоставимой в различных подгруппах больных, выделенных в соответствии с протоколом. Абсолютный эффект был максимальным при наличии самого высокого риска, хотя относительная польза лечения могла быть сопоставимой.

По данным FTT, у больных старше 75 лет, которым тромболизис проводили в течение 24 ч после появления симптомов, увеличение выживаемости было небольшим и не достигло статистической значимости [22]. В двух последних исследованиях (регистрах) [36,37] была подвергнута сомнению польза фибринолитической терапии у пожилых людей; в одном исследовании вред даже превосходил пользу [36]. Однако при повторном анализе, проведенном FTT, было показано, что примерно у 3300 больных в возрасте старше 75 лет, у которых определялись подъем сегмента ST или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, фибринолитическая терапия, начатая в первые 12 ч, привела к достоверному снижению смертности с 29,4 до 26% ($p=0,03$) [38].

Срок до начала терапии

Наибольшую пользу приносит тромболизис, начатый в кратчайшие сроки после появления симптомов. При анализе результатов рандомизированных исследований более чем у 6000 больных, которым тромболитическая терапия проводилась на догоспитальном и госпитальном этапах, было установлено, что догоспитальный тромболизис приводит к достоверному снижению ранней смертности (на 15-20%) [39-41]. Задержка лечения на каждый час сопровождалась увеличением смертности на 1,6 случая на 1000 больных [23]. При мета-анализе 22 исследований [42] было выявлено более выраженное снижение смертности у больных, которым тромболизис проводили в первые 2 ч (на 44% против 20% при более позднем лечении). Результаты этих исследований, которые не предполагали рандомизацию больных с учетом сроков тромболитической терапии, сле-

дует интерпретировать осторожно. Тем не менее, они могут служить дополнительным непрямым подтверждением пользы догоспитального тромболизиса. Появление новых фибринолитических агентов, которые можно вводить в виде болюса, облегчает его выполнение.

Опасность тромболизиса

Тромболитическая терапия сопровождается небольшим, но достоверным увеличением риска инсульта (+3,9 на 1000 больных) [23] в первый день после начала лечения. Ранний инсульт является в основном следствием церебрального кровоизлияния, в то время как поздний инсульт чаще имеет тромбоэмболическое или эмболическое происхождение. В более поздние сроки у больных, получавших тромболитические средства, выявлена недостоверная тенденция к снижению частоты тромбоэмболического инсульта. Частично дополнительные случаи инсульта регистрируются у больных, которые в конечном итоге умирают. В целом на 1000 больных, получающих тромболитическую терапию, отмечается примерно два нефатальных инсульта. В половине случаев инсульт является средне-тяжелым или тяжелым. Предикторами внутричерепного кровотечения могут служить пожилой возраст, более низкая масса тела, цереброваскулярные заболевания или артериальная гипертония в анамнезе, повышение систолического и диастолического АД при поступлении [43-45]. Большие кровотечения другой локализации (требующие трансфузии крови или угрожающие жизни) развиваются у 4-13% больных [33,46]. Основными причинами геморрагических осложнений являются инвазивные вмешательства. Независимыми предикторами церебральных кровотечений служат пожилой возраст, более низкая масса тела и женский пол (как и у больных, которым проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях).

Введение стрептокиназы и анистреплазы может привести к артериальной гипотонии, в то время как тяжелые аллергические реакции встречаются редко. Рутинное применение гидрокортизона не показано. При развитии гипотонии инфузию следует временно прекратить; пациент должен лежать с приподнятыми ногами. Иногда необходимо введение атропина или плазмозаменителей.

Сравнение тромболитических агентов

В исследованиях GISSI-2 [27] и ISIS-3 [25] не было выявлено разницы в показателях смертности при применении стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена или анистреплазы. Добавление гепарина подкожно не приводило к дополнительному

снижению смертности. Однако в исследовании GUSTO [28] вместо стандартной схемы введения тканевого активатора плазминогена (3 ч) была использована ускоренная схема (90 мин). Ее применение в сочетании с внутривенной инфузией гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) позволяло избежать дополнительно 10 случаев смерти на 1000 больных. Риск инсульта при введении тканевого активатора плазминогена или анистреплазы выше, чем при инфузии стрептокиназы [24,28]. В исследовании GUSTO при ускоренной инфузии тканевого активатора плазминогена в сочетании с гепарином зарегистрировано 3 дополнительных случая инсульта на 1000 больных по сравнению с инфузией стрептокиназы в сочетании с подкожным введением гепарина [28]. При оценке конечного эффекта необходимо принимать во внимание этот факт с учетом снижения смертности у больных, получавших тканевый активатор плазминогена. Изучались несколько схем применения этого препарата. Введение рекомбинантного активатора плазминогена (ретеплазы) не имеет преимуществ перед ускоренной инфузией тканевого активатора плазминогена, за исключением более простой схемы применения. Введение тенектеплазы в виде болюса в дозе, подобранной с учетом массы тела, по влиянию на 30-дневную летальность сопоставимо с ускоренной инфузией тканевого активатора плазминогена и сопровождается меньшей частотой нецеребральных кровотечений и уменьшением потребности в трансфузиях крови. Использование тромболитических средств в виде болюса позволяет быстрее начать лечение на догоспитальном и госпитальном этапах и снижает риск ошибок при дозировании. Выбор тромболитического агента зависит от соотношения пользы и риска, а также доступности и стоимости [45]. При поздней терапии препараты, оказывающие более специфическое действие на фибрин, могут быть более эффективными [30,33,48].

Клиническое применение

Результаты клинических исследований убедительно доказали, что своевременный тромболизис и аспирин оказывают аддитивное благоприятное действие на риск осложнений и летальность у больных острым инфарктом миокарда. При наличии клинических признаков инфаркта миокарда и подъема сегмента ST или впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ тромболитическую терапию по возможности следует начинать на догоспитальном этапе.

Если отсутствуют четкие противопоказания, то лечение аспирином и фибринолитическими агентами у больных с клиническими симптомами инфаркта и

подъемом сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса целесообразно начинать как можно раньше. Реалистичная цель предполагает начало тромболизиса в течение 90 мин после вызова скорой помощи или в течение 30 мин после поступления в стационар. Если инфаркт миокарда развивается медленно, то диагноз должен быть подтвержден путем регистрации ЭКГ в динамике и повторного определения сывороточных маркеров некроза миокарда.

Тромболитическую терапию не следует начинать более чем через 12 ч после развития инфаркта миокарда, за исключением тех случаев, когда имеются признаки сохраняющейся ишемии миокарда и электрокардиографические показания к тромболизису. При отсутствии противопоказаний пожилым больным следует назначать тромболитические средства, если нельзя своевременно выполнить механическую реперфузию миокарда.

Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные и относительные противопоказания к тромболизису приведены в табл. 1. Следует отметить, что сахарный диабет и диабетическая ретинопатия не являются противопоказаниями к тромболитической терапии. Хотя травматичные реанимационные мероприятия считают относительным противопоказанием к этому методу лечения, тем не менее тромболизис на догоспитальном этапе может улучшить исходы у больных, у которых стандартные реанимационные меры оказались неэффективными [49].

Схемы тромболитической терапии

Дозы современных тромболитических средств приведены в табл. 2, в которой указана также необходимость в гепаринотерапии.

Повторное введение тромболитических средств

При наличии признаков реокклюзии или повторного инфаркта с подъемом сегмента ST или блокадой ножки пучка Гиса целесообразно провести повторный тромболизис, если нельзя выполнить механическую реваскуляризацию коронарной артерии [50]. Стрептокиназу и анистреплазу не следует вводить повторно, так как в течение по крайней мере 10 лет после их применения в крови циркулируют антитела к стрептокиназе, которые вызывают снижение активности этого препарата [51]. Альтеплаза (тканевый активатор плазминогена) и ее аналоги не вызывают образования антител. Повторное введение тромболитических агентов может привести к выраженным геморрагическим осложнениям.

**Таблица 1. Противопоказания
к тромболитической терапии**

Абсолютные противопоказания

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения
- ишемический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев
- повреждение или опухоль ЦНС
- обширная травма/операция/травма черепа в течение предыдущих 3 недель
- желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца
- кровоточивость
- расслоение стенки аорты

Относительные противопоказания

- транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 месяцев
- терапия пероральными антикоагулянтами
- беременность или первый месяц после родов
- травматичные реанимационные мероприятия
- рефрактерная гипертония (систолическое АД > 180 мм рт. ст.)
- тяжелое заболевание печени
- инфекционный эндокардит
- обострение язвенной болезни

Вспомогательная антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия

Как уже указывалось, аспирин и тромболитики оказывают независимое аддитивное действие. Неясно, связан ли благоприятный эффект аспирина с усилением фибринолиза, профилактикой реокклюзии или подавлением микрососудистых последствий активации тромбоцитов. При поздней реокклюзии коронарной артерии аспирин снижал риск коронарных осложнений и в меньшей степени влиял на проходимость сосуда [52]. Первую дозу аспирина (150-325 мг) следует разжевать (назначать препарат с кишечнорастворимой оболочкой нецелесообразно). В последующем его применяют по 75-160 мг/сут. Если прием внутрь невозможен, то аспирин можно вводить внутривенно (250 мг).

Аспирин только частично подавляет агрегацию тромбоцитов, что послужило основанием для разработки блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, ингибирующих конечный этап этого процесса. В ангиографических исследованиях [53-57] установлено, что применение этих препаратов в сочетании с пониженными дозами тромболитиков (половина дозы) и гепарина обеспечивает сопоставимое или более выраженное улучшение коронарного кровотока, чем терапия фибринолитиками в стандартных дозах, и сопровождается более полным снижением сегмента ST, что может указывать на улучшение реперфузии

Таблица 2. Схемы тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда

Препарат	Схема	Гепаринотерапия	Специфические противопоказания
Стрептокиназа	1,5 млн Ед в 100 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% физиологического раствора в течение 30-60 мин	Нет или гепарин в/в в течение 24-48 ч	Терапия стрептокиназой или анистреплазой в анамнезе
Альтеплаза (тканевый активатор плазминогена)	15 мг в/в в виде болюса 0,75 мг/кг в течение 30 мин, затем 0,5 мг/кг в течение 60 мин в/в. Суммарная доза не должна превышать 100 мг	Гепарин в/в в течение 24-48 ч	
Ретеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена)	10 Ед + 10 Ед в виде болюса с интервалом 30 мин	Гепарин в/в в течение 24-48 ч	
Тенектеплаза	Однократно в виде болюса в/в 30 мг – если масса тела <60 кг 35 мг – если масса тела 60-<70 кг 40 мг – если масса тела 70-<80 кг 45 мг – если масса тела 80-<90 кг 50 мг – если масса тела ≥ 90 кг	Гепарин в/в в течение 24-48 ч	

В таблице указаны часто используемые схемы терапии. Всем больным при отсутствии противопоказаний назначают аспирин.

тканей. Клиническая эффективность и безопасность подобных комбинаций изучались в двух крупных исследованиях [58,59]. Снижения 30-дневной летальности или частоты внутричерепных кровотечений выявлено не было. Отмечено снижение частоты повторных инфарктов миокарда на госпитальном этапе лечения, но ценой увеличения частоты нецеребральных кровотечений (чаще всего спонтанных), особенно у пожилых людей. В связи с этим широкое применение тромболитиков в сниженной дозе в сочетании с абциксимабом или другими блокаторами GP IIb/IIIa не рекомендуется. Вопрос об эффективности комбинированной терапии в определенных подгруппах больных (например, у пациентов высокого риска или больных, которым может быть выполнено раннее чрескожное вмешательство на коронарных артериях) нуждается в дополнительном изучении.

Гепарин широко использовался во время и после тромболиза, особенно в сочетании с тканевым активатором плазминогена. Гепарин внутривенно не улучшает лизис тромба [60], но способствует сохранению проходимости коронарной артерии в течение нескольких часов или дней после тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена [61,62]. Разницы проходимости коронарных артерий у больных, получавших стрептокиназу в сочетании с гепарином подкожно или внутривенно, выявлено не было [63]. Длительная внутривенная инфузия гепарина предупреждала реокклюзию после успешного тромболиза, подтвержденного при ангиографии [64]. Инфузию гепарина, начатую после введения тканевого активатора плазминогена, можно прекратить через 24-48 ч. Внутривенное введение гепарина следует проводить под тщательным контролем; увеличение АЧТВ более 70 с ассоциируется с более высоким риском смерти, кровотечения и повторного инфаркта [65]. В последних нерандомизированных исследованиях было показано, что более частое мониторирование АЧТВ и подбор дозы гепарина могут способствовать снижению риска нецеребральных геморрагических осложнений [59,66].

Низкомолекулярные гепарины представляют собой фракции обычного гепарина. Они имеют ряд теоретических преимуществ перед стандартным гепарином: более эффективное подавление образования тромбина за счет более выраженной анти-Ха активности, предсказуемая фармакокинетика, менее значительное связывание с белками, меньшая активация тромбоцитов, низкий риск развития тромбоцитопении и отсутствие необходимости в мониторировании АЧТВ. Низкомолекулярные гепарины изучались в крупных исследованиях у больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. Лишь недавно были начаты исследования с

целью оценки их эффективности в комбинации с тромболитическими агентами. В двух клинических исследованиях дальтепарин по сравнению с нефракционированным гепарином снижал риск рецидивирующей ишемии миокарда [67] и образования тромба в желудочке, но при более высокой частоте кровотечений [68]. В трех ангиографических исследованиях [69-71] при применении эноксапарина и дальтепарина была выявлена тенденция к уменьшению частоты реокклюзии и/или позднему восстановлению проходимости инфарктсвязанной артерии. В первом крупном исследовании ASSENT-3 низкомолекулярный гепарин эноксапарин (30 мг в/в в виде болюса и 1 мг/кг каждые 12 ч в течение максимум 7 дней) в сочетании с теноктеплазой [59] снижал риск развития повторного инфаркта или рефрактерной ишемии на госпитальном этапе по сравнению с гепарином. Частота внутричерепных кровотечений не увеличилась, в то время как частота нецеребральных геморрагических осложнений повысилась незначительно по сравнению с обычным гепарином. Кроме того, выявлена тенденция к снижению 30-дневной летальности в группе эноксапарина. Однако в исследовании ASSENT-3 PLUS [71a] применение эноксапарина в той же дозе на догоспитальном этапе привело к значительному увеличению частоты внутричерепных кровотечений по сравнению с таковой при введении нефракционированного гепарина. Этот неблагоприятный эффект отмечался только у больных в возрасте ≥ 75 лет. Прежде чем рекомендовать применение эноксапарина или других низкомолекулярных гепаринов в сочетании с тромболитическими агентами, необходимо провести более крупные исследования, особенно у пожилых людей.

В первых исследованиях прямые ингибиторы тромбина (гирудин, бивалирудин и аргатробан) обеспечивали улучшение результатов тромболиза и снижение частоты кровотечений по сравнению с гепарином [72-74]. Однако в двух крупных клинических исследованиях гирудин не имел явных клинических преимуществ перед гепарином у больных, получающих тромболитические агенты [75,76]. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового исследования, в котором бивалирудин применяли в комбинации со стрептокиназой [77]. Снижения 30-

Таблица 3. Дозы гепарина при тромболизе

Гепарин	Болюс в/в: 60 Ед/кг (максимум 4000 Ед)
	в/в инфузия: 12 Ед/кг в течение 24-48 ч (максимум 1000 Ед/ч); целевое АЧТВ 50-70 с
	АЧТВ следует мониторировать через 3, 6, 12, 24 ч после начала лечения

дневной летальности по сравнению с гепарином внутривенно выявлено не было. При применении бивалирудина в течение 48 ч отмечено значительное снижение частоты повторного инфаркта и недопустимое увеличение риска нецеребральных геморрагических осложнений. Бивалирудин не зарегистрирован в Европе. Рекомендуемые дозы гепарина приведены в табл. 3.

Чрескожные вмешательства на коронарных артериях

Выделяют несколько вариантов чрескожных вмешательств на коронарных артериях в первые часы после развития инфаркта миокарда: первичное вмешательство, вмешательство в сочетании с фармакологическим тромболизисом и вмешательство при неэффективности фармакологической реперфузии.

Первичное вмешательство на коронарных артериях

Ангиопластика и/или стентирование без тромболитической терапии является методом выбора, если реваскуляризация может быть выполнена в течение 90 мин после обращения к врачу. Необходимым условием является наличие высококвалифицированного медицинского персонала. Это означает, что первичная реваскуляризация в острую фазу инфаркта может проводиться только в специализированных стационарах, которые имеют большой опыт вмешательств на коронарных артериях. В подобных центрах первичные вмешательства на коронарных артериях сопровождаются снижением летальности [78]. Если больной поступает в стационар, в котором отсутствуют условия для катетеризации коронарных артерий, то необходимо взвесить потенциальную пользу механической реваскуляризации и возможный риск (включая отсрочку в лечении) транспортировки пациента в ближайшую больницу, где может быть проведено вмешательство. Недавно в исследовании DANAMI-2 были сопоставлены результаты фармакологического тромболизиса и перевода больных в специализированный центр для первичного интракоронарного вмешательства [79]. В соответствии с протоколом время транспортировки не должно было превышать 3 ч после поступления. Медиана времени перевозки больного машиной скорой помощи была <32 мин, а медиана времени между поступлением в обычную больницу и началом интракоронарного вмешательства <2 ч. Инвазивное лечение привело к значительному снижению частоты комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инсульт и повторный инфаркт, в течение 30 дней (с 14,2 до 8,5%; $p<0,002$), в то время как снижение общей смертности оказалось недостоверным (с 8,6 до

6,5%; $p=0,20$). В исследовании CAPTIM при сравнении результатов тромболизиса на догоспитальном этапе (в машине скорой помощи) и первичного интракоронарного вмешательства не было выявлено разницы частоты этой комбинированной конечной точки (8,2 и 6,2% соответственно), а 30-дневная летальность была выше при инвазивном лечении (3,8 и 4,8%) [80].

Первичное чрескожное интракоронарное вмешательство обеспечивает эффективную реваскуляризацию и позволяет избежать риска кровотечений, характерного для тромболитической терапии. По данным рандомизированных клинических исследований, в высококвалифицированных центрах первичная механическая реваскуляризация сопровождалась более эффективным восстановлением коронарного кровотока, снижением частоты реокклюзии, улучшением остаточной функции левого желудочка и клинических исходов [81-87]. Стентирование коронарных артерий у больных инфарктом миокарда снижает необходимость в повторной реваскуляризации пораженного сосуда, но не приводит к достоверному снижению риска смерти или повторного инфаркта по сравнению с первичной ангиопластикой [88,89].

Наличие противопоказаний к тромболитическим средствам ассоциируется с увеличением риска осложнений и смертности [90]. У большинства таких больных может быть с успехом выполнена первичная механическая реваскуляризация коронарных артерий [91]. Она является также методом выбора у больных с шоком.

Чрескожное вмешательство на коронарных артериях в сочетании с тромболизисом

В первых исследованиях чрескожные вмешательства после тромболизиса (проводили с целью улучшения реперфузии и снижения риска реокклюзии) сопровождалась тенденцией к увеличению риска развития осложнений и смерти [92-94]. Накопление опыта и появление стентов и более мощных антитромбоцитарных средств (блокаторов GP IIb/IIIa и тиропиридинов) сделали подобные вмешательства эффективными и безопасными. В настоящее время изучается эффективность тромболизиса на догоспитальном этапе и последующей механической реваскуляризации [95].

Чрескожное вмешательство на коронарных артериях при неэффективности тромболизиса

Интракоронарное вмешательство может быть выполнено при сохранении окклюзии коронарной артерии после тромболитической терапии. В двух рандомизированных исследованиях [96,97] продемонст-

Реперфузия миокарда

Рекомендации	Классы рекомендаций				Уровни доказательств
	I	IIa	IIb	III	
Реперфузия показана всем больным с болью/дискомфортом в груди <12 ч, сопровождающимися подъемом сегмента ST или впервые возникшей блокадой ножки пучка Гиса на ЭКГ	X				A
Первичное вмешательство на коронарных артериях					
- метод выбора, если может быть выполнено в течение <90 мин квалифицированными специалистами	X				A
- показано при наличии шока и противопоказаний к тромболитическим средствам	X				C
- блокаторы GP IIb/III и первичное интракоронарное вмешательство без стентирования	X				A
стентирование		X			A
Вмешательство на коронарных артериях при неэффективности тромболизиса					
- при неэффективности тромболизиса у больных с обширным инфарктом		X			B
Фибринолитическая терапия					
При отсутствии противопоказаний (см. табл. 1) и невозможности выполнения первичной механической реваскуляризации в течение 90 мин после обращения к врачу необходимо как можно быстрее начать тромболитическую терапию	X				A
- выбор тромболитика зависит от пользы и риска, доступности и стоимости		X			B
если симптомы сохраняются более 4 ч, то предпочтительное применение более специфичных средств, таких как тенектеплаза и альтеплаза	X				B
Дозы фибринолитиков и гепарина см. в табл. 2 и 3		X			B
- если возможно, тромболизис следует начинать на догоспитальном этапе	X				A
- при реокклюзии повторно применяют тромболитики, не обладающие иммуногенными свойствами	X				B
- если пациент не получает аспирин, то ему следует разжевать этот препарат (150-325 мг) (нецелесообразно использовать таблетки с кишечнорастворимой оболочкой)		X			B
- в сочетании с альтеплазой и ретеплазой назначают гепарин в дозе, подобранной в соответствии с массой тела, под контролем АЧТВ					
- сочетать гепарин со стрептокиназой не обязательно					

рирован определенный эффект ангиопластики инфарктсвязанной артерии. Хотя эффективность этого метода лечения высокая, тем не менее, нерешенной остается проблема отсутствия надежных неинвазивных методов оценки проходимости пораженной коронарной артерии. Результаты ряда исследований продемонстрировали целесообразность перевода больных в специализированный стационар для экстренного вмешательства на коронарных артериях. Подобные вмешательства у больных, получавших тромболитики в полных дозах и блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, могут осложниться выраженными кровотечениями.

Оценка состояния миокарда после фибринолиза или интракоронарного вмешательства

Хотя перфузионная сцинтиграфия миокарда не часто используется в клинической практике, тем не менее она является информативным методом, который позволяет оценить динамику зоны ишемии миокарда после тромболитической терапии или чрескожного вмешательства на коронарных артериях. Технеций 99-м вводят внутривенно до лечения. Размер зоны ишемии миокарда может быть оценен в течение до 6 ч. При повторной сцинтиграфии измеряют окончательный размер инфаркта, который сравнивают с размером ишемической зоны [85,99].

Блокаторы GP IIb/IIIa и раннее интракоронарное вмешательство

В последние годы в рандомизированных исследованиях изучалась эффективность абцикسيмаба, который назначали в дополнение к механической реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии [89,100-102]. В исследовании RAPPORT [102] было показано, что этот препарат улучшает ближайший прогноз (летальность, инфаркт миокарда и необходимость в неотложной реваскуляризации) и снижает необходимость в стентировании в связи с неэффективностью ангиопластики. Однако в группе абцикسيмаба отмечено значительное увеличение частоты геморрагических осложнений, что, вероятно, было следствием достаточно высоких доз гепарина. Кроме того, применение абцикسيмаба не привело к достоверному снижению частоты комбинированной конечной точки (смерть, повторный инфаркт миокарда и реваскуляризация) в течение 6 мес. Роль абцикسيмаба при первичном чрескожном вмешательстве на коронарных артериях дополнительно изучалась в исследованиях ISAR-2, CADILLAC и ADMIRAL. В исследовании ISAR-2 [101] применение абцикسيмаба и гепарина в сниженной дозе при первичном стентировании сопровождалось значительным снижением суммарной частоты смерти, повторного инфаркта миокарда и реваскуляризации пораженной артерии через 30 дней, но не повлияло на частоту рестеноза, подтвержденного при ангиографии. В исследовании ADMIRAL абциксимаб, который вводили перед катетеризацией, улучшал ангиографические и клинические результаты первичного стентирования [100]. В наиболее крупном исследовании CADILLAC благоприятный эффект абциксимоба проявлялся только при первичной ангиопластике, но не стентировании [89].

Таким образом, результаты клинических исследований обосновывают применение абциксимоба в сочетании с гепарином в низкой дозе при первичной ангиопластике. Вопрос о целесообразности широкого применения этого препарата при первичном стентировании остается спорным.

Аорто-коронарное шунтирование

Число больных, которые нуждаются в аорто-коронарном шунтировании в острую фазу инфаркта миокарда, ограничено. Шунтирование показано при неэффективности чрескожного вмешательства на коронарных артериях, внезапной окклюзии коронарной артерии во время катетеризации, невозможности выполнения ангиопластики, кардиогенном шоке (у части больных), а также во время операций по поводу дефекта межжелудочковой перегородки или митральной регургитации, связанной с дисфункцией

или разрывом папиллярной мышцы.

Сердечная недостаточность и шок

Левожелудочковая недостаточность в острую фазу инфаркта миокарда ассоциируется с ухудшением ближайшего и отдаленного прогноза [103]. К клиническим проявлениям относятся одышка, синусовая тахикардия, III тон и хрипы в легких, которые первоначально выслушиваются в базальных отделах легких, однако затем могут распространяться на другие отделы. Выраженный застой крови в легких может не сопровождаться аускультативными изменениями. В острую фазу инфаркта миокарда необходимо регулярно проводить аускультацию сердца и легких, а также контролировать другие показатели жизнедеятельности.

К общим мерам относятся мониторинг сердечного ритма, контроль электролитного баланса и выявление сопутствующих заболеваний, таких как дисфункция клапанов или поражение легких. Застой крови в малом круге можно выявить с помощью портативного рентгеновского аппарата. Информативным методом оценки распространенности поражения миокарда, механической функции левого желудочка и диагностики дефекта межжелудочковой перегородки является эхокардиография. У больных тяжелой сердечной недостаточностью или шоком чрескожная или оперативная реваскуляризация может улучшить прогноз.

Степень сердечной недостаточности оценивают по классификации Киллипа [104]: класс I – отсутствие хрипов в легких или III тона; класс II – хрипы в легких (менее 50% легочных полей) или III тон; класс III – распространенные хрипы в легких (более 50% легочных полей); класс IV – шок.

Легкая и средне-тяжелая сердечная недостаточность

Необходимо быстро начать оксигенотерапию с помощью маски или интраназальной трубки. При этом следует соблюдать осторожность при наличии хронического заболевания легких. Рекомендуется мониторинг насыщения крови кислородом.

Легкая сердечная недостаточность часто быстро отвечает на введение диуретиков, например, фуросемид, который вводят медленно внутривенно в дозе 20-40 мг (при необходимости каждые 1-4 ч). При отсутствии необходимого эффекта показано внутривенное введение нитроглицерина или прием нитратов внутрь. Дозу титруют под контролем АД, чтобы избежать артериальной гипотонии. При отсутствии низкого АД, гиповолемии или выраженной почечной недостаточности в течение 48 ч следует начать лечение ингибиторами АПФ.

Тяжелая сердечная недостаточность и шок

Необходимо вводить кислород и петлевые диуретики (см. выше). При отсутствии артериальной гипотонии начинают внутривенную инфузию нитроглицерина по 0,25 мкг/кг·мин. Дозу увеличивают каждые 5 мин, пока АД не снизится на 15 мм рт.ст. или систолическое АД не достигнет 90 мм рт.ст. Следует обсудить возможность измерения давления в легочной артерии и заклинивающего давления в легочных капиллярах, а также сердечного индекса с помощью баллонного флотирующего катетера. Необходимо добиваться заклинивающего давления менее 20 мм рт.ст. и повышения сердечного индекса более 2 л/мин·м².

При наличии артериальной гипотонии эффективны инотропные средства. Если имеются признаки гипоперфузии почек, рекомендуется внутривенное введение допамина в дозе 2,5-5,0 мкг/кг·мин. При преобладании застойных явлений в легких средством выбора является добутамин в дозе 2,5 мкг/кг·мин. Дозу можно постепенно увеличивать каждые 5-10 мин до 10 мкг/кг·мин; увеличение дозы прекращают при улучшении гемодинамики.

Следует контролировать газы крови. Интубация трахеи и вентиляционная поддержка показаны, если введение чистого кислорода со скоростью 8-10 л/мин с помощью маски и применение бронходилататоров не позволяют поддерживать напряжение кислорода на уровне 60 мм рт.ст. Причиной острой сердечной недостаточности может быть оглушение миокарда (замедленное восстановление сократимости после реперфузии) или гипоперфузия жизнеспособного миокарда. В случае гипоперфузии реваскуляризация может привести к улучшению функции желудочка.

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок – это клинический синдром, характеризующийся снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст. и увеличением центрального венозного давления более 20 мм рт. ст. или снижением сердечного индекса менее 1,8 л/мин·м². Шок также диагностируют, если для поддержания систолического АД (>90 мм рт. ст.) и сердечного индекса (>1,8 л/мин·м²) требуются внутривенное введение ино-

Сердечная недостаточность и шок

- Диагноз: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, катетеризация правых камер сердца
- Лечение легкой и средне-тяжелой сердечной недостаточности: кислород, фуросемид (20-40 мг внутривенно; при необходимости повторно каждые 1-4 ч), нитраты (при отсутствии гипотонии), ингибиторы АПФ (при отсутствии гипотонии, гиповолемии и почечной недостаточности)
- Лечение тяжелой сердечной недостаточности: кислород, фуросемид, нитраты (при отсутствии гипотонии), инотропные средства (допамин и/или добутамин), катетеризация сердца для измерения гемодинамики, вентиляционная поддержка при низком напряжении кислорода, обсудить возможность ранней реваскуляризации
- Лечение шока: кислород, измерение гемодинамики с помощью катетера, инотропные средства (допамин и/или добутамин), вентиляционная поддержка при низком напряжении кислорода, внутриаортальная баллонная контрпульсация, обсудить возможность ранней реваскуляризации и использования механических насосов

Таблица 4. Варианты нарушения гемодинамики при инфаркте миокарда и их лечение

Норма	Нормальные АД, частота сердечных сокращений и дыхания, адекватный периферический кровоток
Гиперкинетический синдром	Тахикардия, громкие тоны сердца, адекватный периферический кровоток. Показаны бета-блокаторы.
Брадикардия-гипотония	"Теплая гипотония", брадикардия, дилатация вен, нормальное давление в яремных венах, снижение перфузии тканей. Обычно наблюдается при нижнем инфаркте миокарда, однако может быть вызвана опиатами. Отвечает на лечение атропином или стимуляцией.
Гиповолемия	Сужение вен, низкое давление в яремных венах, низкая перфузия тканей. Эффективна инфузия жидкости.
Инфаркт правого желудочка	Высокое давление в яремных венах, низкая перфузия тканей или шок, брадикардия, гипотония. См. текст.
Насосная недостаточность	Тахикардия, частое дыхание, низкое пульсовое давление, низкая перфузия тканей, гипоксемия, отек легких. См. текст.
Кардиогенный шок	Очень плохая перфузия тканей, олигурия, тяжелая гипотония, низкое пульсовое давление, тахикардия, отек легких. См. текст.

тропных средств или интрааортальная баллонная контрпульсация. Ранний тромболизис снижает частоту кардиогенного шока.

Диагноз кардиогенного шока устанавливают, если исключены другие причины гипотонии, такие как гиповолемия, вазовагальные реакции, электролитные нарушения, побочные эффекты лекарственных средств или аритмии. Шок обычно развивается на фоне распространенного некроза левого желудочка, хотя он встречается при инфаркте правого желудочка. Функцию левого желудочка и механические осложнения оценивают с помощью двухмерной доплерэхокардиографии. Обычно проводят катетеризацию для определения показателей гемодинамики. Давление заполнения (заклинивающее) должно составлять по крайней мере 15 мм рт.ст., а сердечный индекс – 2 л/кг·мин. Для улучшения функции почек может быть использован допамин в низкой дозе (2,5-5 мкг/кг·мин). Целесообразно обсудить возможность дополнительного применения добутина в дозе 5-10 мкг/кг·мин.

Кардиогенный шок сопровождается ацидозом. Коррекция его имеет важное значение, так как катехоламины мало эффективны в кислой среде. В ожидании оперативного лечения показана баллонная контрпульсация.

Неотложное вмешательство на коронарных артериях или аорто-коронарное шунтирование могут спасти жизнь больного, поэтому их необходимо обсуждать на ранней стадии [105,106]. Если быстро выполнить вмешательство невозможно, следует ввести тромболитические средства.

Механические осложнения: разрыв сердца и митральная регургитация

Разрыв стенки сердца

Острый разрыв свободной стенки

Сопровождается сердечно-сосудистым коллапсом с электромеханической диссоциацией (сохранение электрической активности при отсутствии сердечного выброса и пульса). Обычно заканчивается смертью в течение нескольких минут. Стандартные реанимационные мероприятия неэффективны. Хирургическое вмешательство удается выполнить в редких случаях.

Подострый разрыв свободной стенки

Примерно в 25% случаев небольшое количество крови попадает в перикардальную полость и вызывает прогрессирующее ухудшение гемодинамики [107,108]. Клиническая картина может напоминать повторный инфаркт – возобновление боли и подъем

сегмента ST, однако чаще отмечается внезапное нарушение гемодинамики с преходящей или стойкой гипотонией. Могут наблюдаться клинические признаки тампонады сердца, которую подтверждают с помощью эхокардиографии. Хотя ультразвуковое исследование обычно не позволяет визуализировать разрыв стенки, оно демонстрирует наличие жидкости в перикарде в сочетании с признаками тампонады или без них. Перикардальный выпот сам по себе не может служить основанием для диагностики подострого разрыва свободной стенки, так как он достаточно часто определяется после острого инфаркта миокарда. Типичный симптом – появление эхоплотной массы в перикардальной сумке, отражающей наличие тромба (гемоперикард). С учетом клинического состояния больного следует обсудить вопрос о неотложном хирургическом вмешательстве. При наличии картины шока ликвидировать признаки тампонады сердца перед операцией можно с помощью перикардиоцентеза [109].

Разрыв межжелудочковой перегородки

Частота разрыва межжелудочковой перегородки в острую фазу инфаркта миокарда составляет около 1-2% [110]. Если не проводится операция, летальность в течение первой недели составляет 54%, а в течение первого года – 92% [111]. Диагноз следует предполагать при резком ухудшении состояния больного и появлении громкого систолического шума. Он может быть подтвержден с помощью эхокардиографии. Шум иногда оказывается мягким или отсутствует. При ультразвуковом исследовании определяют локализацию и размер дефекта межжелудочковой перегородки; наличие шунтирования крови слева-направо оценивают с помощью цветной доплерэхокардиографии. Количественный анализ проводится с помощью пульсдоплерографии. Пиковая скорость кровотока через отверстие в перегородке может быть использована для оценки систолического давления в правом желудочке (легочной артерии).

При отсутствии картины кардиогенного шока применение вазодилататоров, например, внутривенное введение нитроглицерина, может привести к некоторому улучшению, однако наиболее эффективным методом лечения в ожидании операции является интрааортальная баллонная контрпульсация. При большом дефекте межжелудочковой перегородки, сопровождающемся кардиогенным шоком, единственным методом лечения, позволяющим сохранить жизнь больному, является неотложное хирургическое вмешательство [112,113]. Оно показано даже при отсутствии нестабильности гемодинамики, так как дефект может увеличиться [114]. Описаны слу-

чаи чрескожного закрытия дефекта межжелудочковой перегородки, однако этот метод лечения нуждается в дополнительном изучении.

Перед операцией следует провести коронарную ангиографию. При необходимости выполняют аортокоронарное шунтирование. Предикторами неблагоприятного исхода операции являются кардиогенный шок, задняя локализация инфаркта, дисфункция правого желудочка, возраст и значительный срок между разрывом и операцией [111,112]. Госпитальная летальность после операции составляет 25-60% [114,115]. У 95% больных, переживших это осложнение, сохраняется сердечная недостаточность I-II класса по NYHA [115].

Митральная регургитация

Острый инфаркт миокарда часто осложняется митральной недостаточностью. Выделяют три механизма ее развития: (1) расширение митрального отверстия при дилатации и дисфункции левого желудочка; (2) дисфункция папиллярной мышцы, которая обычно наблюдается при инфаркте нижней локализации; (3) разрыв папиллярной мышцы. Разрыв папиллярной мышцы в типичном случае проявляется внезапным ухудшением гемодинамики. При резком повышении давления в левом предсердии шум обычно мягкий. Тяжесть митральной регургитации оценивают с помощью цветной доплерэхокардиографии. Самой частой причиной частичного или тотального разрыва папиллярной мышцы является небольшой инфаркт в задне-медиальной ее части при поражении правой или огибающей коронарных артерий [117,118]. У некоторых больных для подтверждения диагноза требуется чреспищеводная эхокардиография.

Если митральная недостаточность сопровождается развитием кардиогенного шока и отека легких, показано неотложное хирургическое вмешательство. При подготовке к операции может проводиться интрааортальная баллонная контрпульсация [115]. Необходимо также провести коронарную ангиографию.

Методом выбора является протезирование клапана, хотя в отдельных случаях можно попытаться провести реконструктивную операцию [119]. При отсутствии разрыва папиллярной мышцы возможна механическая реваскуляризация инфарктсвязанной артерии.

Нарушения ритма и проводимости

Аритмии и нарушения проводимости особенно часто развиваются в первые часы острого инфаркта миокарда. Некоторые из них, например, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и полная атриовентрикулярная блокада, угрожают жизни и тре-

буют неотложного восстановления ритма. Аритмии часто обусловлены серьезными причинами, такими как сохраняющаяся ишемия миокарда, насосная недостаточность левого желудочка, нарушение тонуса вегетативной нервной системы, гипоксия, нарушение электролитного баланса (например, гипокалиемия) и кислотно-щелочного равновесия. Необходимость в неотложном лечении определяется в основном гемодинамическими следствиями нарушений ритма.

Желудочковые аритмии

Желудочковая экстрасистолия

В первые сутки практически всегда развивается желудочковая экстрасистолия. Часто наблюдаются сложные нарушения ритма (политопные экстрасистолы, короткие пробежки желудочковой тахикардии и экстрасистолы R-на-T). Их роль как предикторов фибрилляции желудочков спорная. Специальная терапия не требуется.

Желудочковая тахикардия

Короткие пароксизмы нестойкой желудочковой тахикардии иногда хорошо переносятся и не всегда требуются вмешательства. Более длительные эпизоды вызывают артериальную гипотонию и сердечную недостаточность и могут перейти в фибрилляцию желудочков. Средствами выбора при отсутствии противопоказаний являются бета-блокаторы. Если имеется высокий расчетный риск фибрилляции желудочков (повторной), назначают лидокаин. Его вводят в ударной дозе 1 мг/кг внутривенно; при необходимости каждые 8-10 мин препарат вводят в дозе 0,5 мг/кг (максимальная доза 4 мг/кг) или назначают непрерывную инфузию (1-3 мг/мин). Более эффективным, особенно у больных с рецидивирующей стойкой желудочковой тахикардией, требующей кардиоверсии, или фибрилляцией желудочков, может быть внутривенное введение амиодарона (5 мг/кг в первые часы, а затем по 900-1200 мг/сут). Если желудочковая тахикардия сохраняется и сопровождается выраженным нарушением гемодинамики, показана дефибрилляция. При отсутствии дефибриллятора можно попытаться нанести удар по грудной клетке.

Истинную желудочковую тахикардию следует дифференцировать от ускоренного идиовентрикулярного ритма, который обычно осложняет реперфузию; при этом частота сердечных сокращений составляет менее 120 в минуту.

Фибрилляция желудочков

Необходимо немедленно провести дефибрилляцию. В дальнейшем лечение проводят в соответствии

с международными рекомендациями 2000 г. [21, 22].

Наджелудочковые аритмии

Фибрилляция предсердий развивается у 15-20% больных острым инфарктом миокарда и часто сочетается с тяжелым поражением сердца и сердечной недостаточностью. Она обычно проходит самостоятельно. Пароксизмы аритмии продолжаются от нескольких минут до часов и обычно возникают повторно. Во многих случаях тахисистолия отсутствует, аритмия хорошо переносится, а лечение не требуется. Тахисистолическая форма фибрилляции желудочков осложняется сердечной недостаточностью. В таких случаях необходимо неотложное лечение. Замедлить ритм можно с помощью бета-блокаторов и дигоксина, в то время как амиодарон позволяет восстановить синусовый ритм [120]. Может быть выполнена дефибрилляция, однако она целесообразна только при наличии абсолютных показаний, так как аритмия часто рецидивирует.

Другие наджелудочковые аритмии возникают редко и обычно проходят самостоятельно. Эффективным может быть массаж каротидного синуса. При отсутствии противопоказаний назначают бета-блокаторы, в то время как применение верапамила не рекомендуется. Если отсутствует трепетание предсердий, а состояние гемодинамики стабильное, то возможно введение аденозина под контролем ЭКГ. При нарушении гемодинамики проводят электроимпульсную терапию.

Синусовая брадикардия и блокада сердца

Синусовая брадикардия часто развивается в первые часы острого инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка. В некоторых случаях причиной ее является введение опиоидов. Брадикардия может сопровождаться выраженной гипотонией. В этом случае назначают атропин в дозе 0,3-0,5 мг (при необходимости его вводят повторно до суммарной дозы 1,5-2,0 мг). В более поздние сроки инфаркта брадикардия обычно является благоприятным признаком и не требует лечения. Однако иногда она осложняется гипотонией. В таких случаях применяют атропин, а при его неэффективности начинают электростимуляцию сердца.

Атриовентрикулярная блокада I степени лечения не требует

Атриовентрикулярная блокада II степени I типа (тип I по Мобицу или Венкенбаха) обычно развивается при инфаркте нижней стенки и в редких случаях

приводит к нарушению гемодинамики. Лечение начинают с введения атропина. При его неэффективности проводится электрокардиостимуляция.

Атриовентрикулярная блокада II степени II типа (тип II по Мобицу) и полная поперечная блокада являются показаниями к электрокардиостимуляции, особенно при наличии гипотонии или сердечной недостаточности. Развитие блокады ножки пучка Гиса указывает на распространенный инфаркт передней стенки. В этом случае существует угроза развития полной атриовентрикулярной блокады, а также сердечной недостаточности. Обоснована временная электрокардиостимуляция. При атриовентрикулярной блокаде, би- и трифасцикулярной блокаде возможно развитие асистолии. Если имплантирован электрод, то начинают электростимуляцию сердца. В противном случае проводят реанимационные мероприятия и трансторакальную стимуляцию.

При наличии выраженной атриовентрикулярной блокады, а также би- и трифасцикулярной блокады следует имплантировать электрод для электростимуляции. Некоторые кардиологии предпочитают вводить его через надключичную вену, однако этого доступа следует избегать после тромболизиса или на фоне антикоагулянтной терапии.

Стандартные профилактические меры в острую фазу

Аспирин

Эффективность аспирина была убедительно доказана в исследовании ISIS-2 [23], в котором продемонстрировано аддитивное действие антиагреганта и стрептокиназы.

Противопоказания к применению аспирина многочисленны. Его не следует назначать при гиперчувствительности, кровоточащей язве желудка или двенадцатиперстной кишки, дискразии крови или тяжелого заболевания печени. У больных астмой аспирин иногда вызывает развитие бронхоспазма. В отличие от тромболитических средств, четкой зависимости эффекта аспирина от сроков его применения нет. Аспирин следует назначать всем больным острым инфарктом миокарда как можно быстрее после установления предполагаемого диагноза (примерно 85-95% больных).

Антиаритмические средства

Хотя лидокаин снижает частоту фибрилляции желудочков в острую фазу инфаркта миокарда [121, 122], тем не менее он повышает риск развития асистолии [122]. При мета-анализе 14 исследований у больных, получавших лидокаин, было выявлено не-

достоверное повышение летальности по сравнению с контролем [123]. Широкое профилактическое применение лидокаина нецелесообразно.

Бета-блокаторы

Эффективность внутривенного введения бета-блокаторов в острую фазу инфаркта миокарда изучалась в многочисленных исследованиях, так как эти препараты способны ограничить размер инфаркта, снизить частоту желудочковых аритмий и купировать боль. При объединении результатов 28 исследований [124] было установлено, что внутривенное введение бета-блокаторов вызывает снижение 7-дневной летальности с 4,3 до 3,7%, что эквивалентно спасению 6 жизней на 1000 больных. Эти исследования проводились до внедрения в клиническую практику тромболитических средств или первичных чрескожных вмешательств на коронарных артериях. После начала широкого применения тромболитизиса были проведены два исследования, в которых изучалась эффективность внутривенного введения бета-блокаторов [125, 126]. Число неблагоприятных исходов в этих исследованиях было слишком мало, чтобы сделать окончательные выводы. Анализ *post hoc* результатов применения атенолола в исследовании GUSTO-I и систематизированный обзор не подтвердили целесообразность раннего внутривенного введения бета-блокаторов при инфаркте миокарда [127, 128]. Как указано ниже, во многих странах бета-блокаторы очень редко назначают в острую фазу инфаркта миокарда. Более широкое их применение (внутривенно) обосновано при наличии тахикардии (но при отсутствии сердечной недостаточности), относительной гипертензии или боли, рефрактерной к опиоидам. Лечение целесообразно начинать с препарата короткого действия, чтобы оценить реакцию больного. Однако большинству больных достаточно назначения пероральных бета-блокаторов.

Нитраты

При мета-анализе 10 исследований было показано, что внутривенное введение нитратов в острую фазу инфаркта у 2041 больного привело к снижению летальности примерно на 1/3 [129]. Все исследования были небольшими, в целом было зарегистрировано всего 329 летальных исходов. Хотя результаты являются высоко статистически значимыми, они имеют широкий доверительный интервал. В исследовании GISSI-3 [130] у 19 394 больных сравнивали две стратегии применения нитратов (все пациенты или больные, у которых сохранялась ишемия миокарда). Широкое применение препаратов этой группы не привело к достоверному снижению летальности. В исследовании ISIS-4 [131] также не была подтверж-

дена эффективность приема мононитрата внутрь, который применяли в течение первого месяца после развития инфаркта миокарда. Терапия молсидомином (донором оксида азота) в исследовании ESPRIM не приносила какой-либо пользы [132]. Таким образом, эффективность широкого применения нитратов в острую фазу инфаркта миокарда убедительно не доказана, поэтому оно не рекомендуется.

Антагонисты кальция

При мета-анализе результатов применения антагонистов кальция в острую фазу инфаркта миокарда было выявлено недостоверное увеличение риска неблагоприятных исходов [133]. Профилактическое их назначение в подобных случаях нецелесообразно.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Установлено, что ингибиторы АПФ в острую фазу следует назначать больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка или сердечной недостаточностью. В исследованиях GISSI-3 [130], ISIS-4 [131] и Chinese Study [134] лечение ингибиторами АПФ, начатое в первый день, вызывало небольшое, но статистически значимое снижение смертности. Однако в исследовании CONSENSUS II [135] не была подтверждена польза препаратов этой группы. Результаты этого исследования могли быть случайными или, возможно, отражали тот факт, что лечение начинали с внутривенного введения ингибитора АПФ. При мета-анализе результатов раннего применения ингибиторов АПФ при остром инфаркте миокарда было показано, что такая терапия безопасна, хорошо переносится и сопровождается небольшим, но статистически значимым снижением 30-дневной летальности (преимущественно в первую неделю) [131]. По общему мнению, при отсутствии противопоказаний лечение ингибиторами АПФ следует начинать в первые 48 ч после развития инфаркта [136]. Однако мнения экспертов расходятся по вопросу о том, целесообразно ли назначать их всем больным или только пациентам высокого риска.

Магний

При мета-анализе нескольких исследований был выявлен благоприятный эффект магния у больных острым инфарктом миокарда [137, 138], однако он не был подтвержден в крупном исследовании ISIS-4 [131]. Высказана гипотеза о том, что схема применения магния в этом исследовании была неоптимальной. Результаты недавно опубликованного исследования MAGIC продемонстрировали отсутствие пользы от применения магния [139].

Стандартные методы профилактики в острую фазу инфаркта миокарда

Рекомендации	Классы рекомендаций				Уровни доказательств
	I	IIa	IIb	III	
Аспирин 150-325 мг (таблетки с кишечнорастворимой оболочкой применять не следует)	X				A
Внутривенное введение бета-блокаторов: все больные при отсутствии противопоказаний			X		A
Бета-блокаторы внутрь		X			A
Ингибиторы АПФ: внутрь с первого дня всем больным при отсутствии противопоказаний	X				A
Больные высокого риска			X		A
Нитраты				X	A
Антагонисты кальция				X	A
Магний				X	A
Лидокаин					

Глюкоза-инсулин-калий

Имеются экспериментальные и ограниченные клинические данные, демонстрирующие благоприятное влияние поляризующей смеси на метаболизм ишемизированного миокарда. При мета-анализе результатов ее применения у 1928 больных было отмечено снижение госпитальной смертности на 28% (95% доверительный интервал 10-43%), что эквивалентно спасению 49 жизней на 1000 больных (95% доверительный интервал 14-83) [140]. Вопрос о более широком применении этого недорогого метода лечения будет зависеть от результатов продолжающегося крупного исследования, в котором изучается его влияние на смертность.

Лечение специфических вариантов инфаркта миокарда

Инфаркт правого желудочка

Распознавание инфаркта правого желудочка имеет важное значение, так как он может осложниться кардиогенным шоком. Стратегия лечения шока в таких случаях отличается от подходов к ведению больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка.

Инфаркт правого желудочка следует подозревать при наличии трех специфических, но мало чувствительных признаков (артериальная гипотония, отсутствие изменений в легких и повышение давления в яремных венах) у больного с инфарктом нижней стенки [141]. Информативным признаком является подъем сегмента ST в V_{4R} [142]; ЭКГ в этом отведении следует регистрировать во всех случаях шока. Зубцы Q и подъем сегмента ST в V₁₋₃ также позволяют заподозрить диагноз инфаркта правого желудочка, который может быть подтвержден с помощью эхокардиографии (дилатация и гипокинезия/акинезия правого желудочка, расширение правого пред-

сердия, трикуспидальная недостаточность, связанная с расширением клапанного отверстия).

Если причиной гипотонии или шока является инфаркт правого желудочка, то необходимо поддерживать адекватную его преднагрузку. По возможности следует избегать применения вазодилататоров, таких как опиоиды, нитраты, диуретики и ингибиторы АПФ. Во многих случаях эффективно заместительное введение жидкости. Первоначально инфузию проводят быстро со скоростью 200 мл за 10 мин. В первые несколько часов может потребоваться введение 1-2 л изотонического физиологического раствора; затем инфузию продолжают по 200 мл/ч. При внутривенном введении жидкости необходимо тщательно контролировать показатели гемодинамики. Инфаркт правого желудочка часто осложняется фибрилляцией предсердий. Ее необходимо быстро купировать, учитывая важность вклада сокращения правого предсердия в наполнение желудочка. В случае развития блокады сердца начинают двухкамерную электрокардиостимуляцию, несмотря на повышенный риск развития фибрилляции желудочков при катетеризации. По поводу эффективности тромболитической терапии у больных инфарктом правого желудочка высказывались сомнения [143], однако она представляется обоснованной при наличии артериальной гипотонии. Альтернативой может служить чрескожное вмешательство на коронарных артериях, которое приводит к быстрому улучшению гемодинамики [144].

Инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет имеется у 1/4 больных инфарктом миокарда; ожидается, что доля таких пациентов будет возрастать. У больных сахарным диабетом симптомы инфаркта могут быть атипичными, а частым

осложнением является сердечная недостаточность. Летальность при инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом в 2 раза выше, чем у пациентов, не страдающих этим заболеванием. Имеются указания на то, что у больных диабетом проводится менее активное лечение, предположительно из-за боязни осложнений. Сахарный диабет не является противопоказанием к тромболитической терапии, даже при наличии ретинопатии. Более того, терапия бета-блокаторами и ингибиторами АПФ у больных сахарным диабетом даже более эффективна, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом, а риск развития осложнений незначительный [145]. В острую фазу обычно отмечается ухудшение контроля метаболизма, а гипергликемию считают независимым предиктором летального исхода. Адекватный контроль гликемии путем инфузии инсулина/глюкозы и последующих многократных инъекций инсулина приводит к снижению летальности в отдаленном периоде [146, 147].

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ПОДОСТРУЮ ФАЗУ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ведение больных на более поздних этапах госпитального периода зависит от распространенности некроза миокарда, демографических характеристик и наличия сопутствующих заболеваний. Если у больного исчезают симптомы и имеются минимальные изменения миокарда, то он может быть выписан домой через несколько дней, особенно если известна анатомия коронарных артерий, в то время как больным с выраженной дисфункцией левого желудочка и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений требуется более длительная госпитализация.

Мобилизация больных

Больные с распространенным поражением левого желудочка должны соблюдать постельный режим в течение первых 12-24 ч; за этот период можно оценить возможные осложнения инфаркта. При неосложненном его течении больной может присаживаться в конце первого дня и самостоятельно есть. На следующий день он может начать ходить (по ровному месту до 200 м). Через несколько дней больному разрешают подниматься по лестнице. Если инфаркт осложнился сердечной недостаточностью, шоком или серьезными аритмиями, то следует увеличить длительность постельного режима и повышать физическую активность постепенно в зависимости от клинических симптомов и тяжести поражения миокарда.

Лечение осложнений

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии

В настоящее время эти осложнения при инфаркте

миокарда встречаются не часто (в основном у больных, соблюдающих постельный режим из-за сердечной недостаточности). В таких случаях для профилактики венозных тромбозов и легочных эмболий можно использовать низкомолекулярные гепарины. При наличии тромботических осложнений низкомолекулярные гепарины назначают в терапевтических дозах, а затем переводят больного на пероральные антикоагулянты (на 3-6 мес).

Внутрижелудочковые тромбы и системные эмболии

При эхокардиографии могут быть выявлены внутрижелудочковые тромбы, особенно у больных с обширным инфарктом передней стенки левого желудочка. Если тромбы подвижны, назначают нефракционированный гепарин внутривенно или низкомолекулярные гепарины, а затем продолжают терапию пероральными антикоагулянтами в течение по крайней мере 3-6 мес.

Перикардит

Инфаркт миокарда может осложниться острым перикардитом, который ухудшает прогноз. Перикардит сопровождается болью в груди, которая может имитировать повторный инфаркт или стенокардию. Особенности боли являются острый характер и связь с положением тела или дыханием. Диагноз подтверждается наличием шума трения перикарда. Если боль вызывает сильное беспокойство, то назначают аспирин в высокой дозе внутрь или внутривенно, нестероидные противовоспалительные средства или кортикостероиды. Геморрагический выпот с тампонадой сердца встречается редко; риск его повышается на фоне антикоагулянтной терапии. Его обычно удается распознать при эхокардиографии. При нарушении гемодинамики проводят перикардиоцентез.

Поздние желудочковые аритмии

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, возникающие в первый день, не позволяют предсказать развитие повторных нарушений ритма. Поздние аритмии часто рецидивируют и сопровождаются высоким риском смерти. Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, наблюдающиеся в течение первой недели после инфаркта, ассоциируются с более тяжелым поражением миокарда. В таких случаях целесообразно исследовать анатомию коронарных сосудов и функцию желудочков. Если возможной причиной аритмии является ишемия миокарда, то показаны интракоронарное вмешательство или аорто-коронарное шунтирование. Для борьбы с аритмиями могут быть использованы различные средства, эффективность которых пока недо-

статочна изучена: бета-блокаторы, амиодарон, антиаритмическая терапия под контролем электрофизиологического исследования и/или имплантируемые кардиовертеры/дефибрилляторы.

Постинфарктная стенокардия и ишемия

Развитие стенокардии или наличие рецидивирующей или индуцируемой ишемии в раннем постинфарктном периоде требуют дополнительного исследования.

В нескольких рандомизированных исследованиях сравнивали результаты инвазивного (плановое интракоронарное вмешательство после тромболизиса) и консервативного лечения [148-150]. Чрескожная реваскуляризация при отсутствии спонтанной или индуцируемой ишемии не улучшает функцию левого желудочка или выживаемость. В то же время польза чрескожного вмешательства или аорто-коронарного шунтирования не вызывает сомнения при наличии стенокардии или ишемии миокарда, которые могут быть следствием реокклюзии или остаточного стеноза [151]. Кроме того, реваскуляризация может быть использована для борьбы с аритмиями, связанными с персистирующей ишемией миокарда. Хотя при анализе результаты нескольких исследований было установлено, что проходимость инфарктсвязанной коронарной артерии указывает на благоприятный отдаленный прогноз, тем не менее не доказано, что поздняя реваскуляризация, которую проводят только с

целью восстановления проходимости этого сосуда, оказывает какое-либо влияние на риск развития осложнений в отдаленном периоде [152]. Этот вопрос в настоящее время изучается в рандомизированных исследованиях.

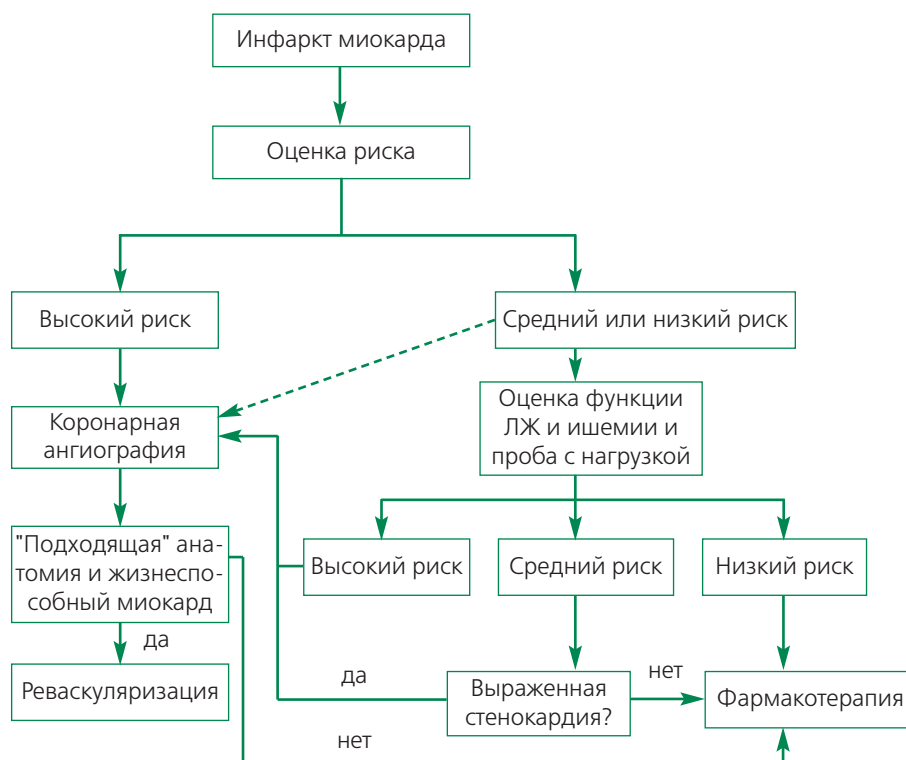
Аорто-коронарное шунтирование показано, если консервативная терапия не позволяет контролировать симптомы, а при ангиографии обнаруживают изменения, такие как стеноз главного ствола левой коронарной артерии или стеноз 3 сосудов с дисфункцией левого желудочка, при которых оперативное лечение улучшает прогноз [153].

ОЦЕНКА РИСКА, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Оценка риска

После инфаркта миокарда важно принять меры для профилактики таких осложнений, как повторный инфаркт или смерть. Риск осложнений со временем снижается, поэтому желательно оценивать его на раннем этапе. В первые 24-48 ч определяют выраженность клинических симптомов, размер очага некроза и остаточную функцию левого желудочка, в то время как сроки других исследований зависят от возможностей лечебного учреждения. Традиционно в течение 6 недель выполняют пробу с физической нагрузкой с целью выявления ишемии миокарда. В последние годы для оценки риска стали шире использовать перфузионную сцинтиграфию с вазодилататорами и

Оценка риска, реабилитация и вторичная профилактика



стресс-эхокардиографию с добутамином. Они позволяют дифференцировать ишемию в участках миокарда, удаленных от зоны некроза, и жизнеспособном миокарде в области инфаркта. Перфузионная сцинтиграфия с аденозином и стресс-эхокардиография с вазодилататорами или добутамином могут быть выполнены примерно через 5 дней. Они помогают решить вопрос о необходимости коронарной ангиографии, возможности выписки из стационара и подобрать медикаментозную терапию [154].

Если больному проведено успешное интракоронарное шунтирование, то ранняя оценка риска имеет менее важное значение. В этой ситуации можно предположить, что состояние миокарда в зоне инфаркта-связанной артерии стабилизировано, а основное внимание уделяется диагностике ишемии в других участках сердца. Через 6 недель таким больным можно провести пробу с физической нагрузкой, сцинтиграфию миокарда или стресс-эхокардиографию.

Клиническая оценка и дополнительные исследования

На схеме изображен алгоритм оценки риска после острого инфаркта миокарда, а в табл. 6 обобщены показания к дополнительным исследованиям. В острую фазу факторами риска являются гипотония, сохраняющаяся сердечная недостаточность, злокачественные аритмии и стойкие боли в груди или ранняя стенокардия при минимальной нагрузке [155-158].

К группе высокого риска относятся пожилые пациенты с множественными факторами риска, перенесшие инфаркт миокарда. В таких случаях целесообразно обсудить вопрос о проведении коронарной ангиографии [159]. Если ангиография демонстрирует возможность вмешательства и имеются признаки жизнеспособного миокарда, то показана реваскуляризация.

Если неблагоприятные прогностические факторы отсутствуют, то риск развития осложнений ниже. Тем не менее, в этой группе имеются пациенты, у которых возможно развитие осложнений, поэтому целесообразно проводить дальнейшую стратификацию риска.

Хотя таким больным часто проводят коронарную ангиографию, особенно в специализированных лечебных учреждениях, можно ограничиться и неинвазивными тестами. Прогноз после острого инфаркта миокарда зависит от тяжести дисфункции левого желудочка и распространенности и степени остаточной ишемии миокарда. И те, и другие изменения можно объективно оценить с помощью перфузионной сцинтиграфии или эхокардиографии. Мощными предикторами летального исхода являются фракция выброса и конечный систолический объем левого желудочка. У больных с нарушенной функцией левого желудочка целесообразно в первую очередь проводить сцинтиграфию миокарда, так как ишемизированный, но жизнеспособный миокард может быть субстратом для развития последующих осложнений [160,161].

К группе высокого риска относят больных, у которых фракция выброса левого желудочка составляет <35% или имеется распространенная или выраженная ишемия, поражающая более 50% жизнеспособного миокарда. Таким больным проводят коронарную ангиографию. Тактика их ведения соответствует тактике лечения больных, которые отнесены к группе высокого риска на основании клинических критериев.

В группу низкого риска могут быть включены больные с фракцией выброса >50% или ограниченной или легкой ишемией при нагрузке, захватывающей менее 20% жизнеспособного миокарда, особенно если она определяется в зоне инфаркта, а не других участках сердца. В таких случаях возможно консервативное лечение, если не требуется вмешательство для купирования симптомов.

Если пациентов нельзя отнести к группам высокого или низкого риска, то лечение проводится с учетом имеющихся симптомов. При сохранении стенокардии, не отвечающей на антиангинальную терапию, возможна коронарная ангиография для решения вопроса об инвазивном лечении. Если же симптомы минимально выражены или контролируются, то целесообразно продолжить консервативное лечение.

Таблица 5. Дозы ингибиторов АПФ в клинических исследованиях

Исследования	Стартовая доза	Целевая доза
CONSENSUS II – эналаприл [135]	1 мг в/в 2 часа, затем по 2-5 мг два раза в день (до 20 мг)	20 мг/сут
GISSI-3 – лизиноприл [130]	5 мг	10 мг/сут
ISIS-4 – каптоприл [131]	6,25 мг, 12,5 мг через 2 ч, 25 мг через 10-12 ч	50 мг два раза в день
CHINESE – каптоприл [134]	6,25 мг, 12,5 мг через 2 ч при переносимости	12,5 мг три раза в день
SMILE – зофеноприл [206]	7,5 мг, повторно через 12 ч, затем дозы последовательно удваивают	30 мг два раза в день
AIRE – рамиприл [205]	2,5 мг два раза в день, затем 5 мг два раза в день	5 мг два раза в день
SAVE – каптоприл [204]	6,25 мг, увеличивали до 25 мг три раза в день	50 мг три раза в день
TRACE – трандолаприл [207]	0,5 мг	4 мг/сут

Таблица 6. Показания к сцинтиграфии миокарда и стресс-эхокардиографии

	При поступлении	В течение 48 ч	Перед выпиской	После выписки ^а
Эхокардиография в покое	Если необходима для диагноза	Оценка функции ЛЖ и выявление тромбоза	Функция ЛЖ, сердечная недостаточность, шок или новый шум ^б	
Стресс-эхокардиография			Оценка жизнеспособного миокарда и ишемии	Если не выполнена перед выпиской ^с или если планируется вмешательство на коронарных артериях
Сцинтиграфия миокарда в покое	Если необходима для диагноза			
Стресс-сцинтиграфия миокарда			Оценка жизнеспособного миокарда и ишемии ^с	Если не выполнена перед выпиской ^с или если планируется вмешательство на коронарных артериях
Радионуклидная вентрикулография в покое, ЭКГ с нагрузкой			Альтернатива эхокардиографии – оценка функции ЛЖ и ишемии ^с	Если не выполнена перед выпиской ^с или если планируется вмешательство на коронарных артериях
Коронарная ангиография	Если предполагается интракоронарное вмешательство	Если пациент относится к группе высокого риска	Если симптомы указывают на высокий риск, результаты дополнительных методов свидетельствуют о среднем риске или симптомы не поддаются лечению	

а – предпочтительна ранняя оценка риска;
 б – при наличии сердечной недостаточности, шока или нового шума в сердце эхокардиография показана на любом этапе;
 с – выбор метода зависит от возможностей лечебного учреждения, но предпочтительно использование сцинтиграфии или эхокардиографии.

У всех больных следует оценивать метаболические факторы риска, включая уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов натощак и глюкозы плазмы.

Оценка жизнеспособного миокарда, оглушения и гибернации

Для оценки жизнеспособности и ишемии миокарда используют одни и те же методы, так как ишемируется только жизнеспособный миокард. Дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда может быть следствием некроза, оглушения жизнеспособного миокарда в зоне инфаркта, гибернации жизнеспособного миокарда или комбинации трех механизмов. В случае восстановления кровоснабжения оглушение проходит в течение 2 недель после острой ишемии миокарда. При сохранении ишемии оглушение может перейти в гибернацию. В этом случае для нормализации функции сердца не-

обходима реваскуляризация.

Оценка указанных изменений имеет наибольшее значение для больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда, когда обсуждается возможность ее ликвидации путем реваскуляризации. Если преобладающие симптомы не связаны с дисфункцией левого желудочка, то определение жизнеспособности миокарда менее значимо.

Жизнеспособный миокард выявляют с помощью нескольких методов диагностики. На первом этапе чаще всего используют перфузионную сцинтиграфию миокарда или стресс-эхокардиографию, а в сомнительных случаях – более сложные методы, такие как магнитно-резонансную или позитронно-эмиссионную томографию. Последняя позволяет количественно оценить перфузию миокарда с помощью ¹³N-аммония или ¹⁵O-воды и метаболизм глюкозы с помощью ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы [162]. С помощью однофотонной сцинтиграфии с Tl-²⁰¹ или Tc-^{99m} из-

учают как перфузию миокарда, так и жизнеспособность клеточных оболочек [163]. При стресс-эхокардиографии с добутамином и магнитно-резонансной томографии определяют толщину миокарда в покое и резерв сократительной функции [164]. Толщина стенки менее 5 мм указывает на отсутствие жизнеспособного миокарда, хотя этот показатель мало информативен в острых ситуациях. Напротив, магнитно-резонансная томография после введения Gd-DTPA позволяет визуализировать зону некроза в острую фазу и обладает достаточным разрешением для выявления субэндокардиального инфаркта. Контрастную эхокардиографию, позитронно-эмиссионную томографию и перфузионную магнитно-резонансную томографию с определенным успехом использовали для оценки состояния микроциркуляции и перфузии тканей, однако информативность этих методов изучена недостаточно, поэтому применение их ограничено [165-168].

Оценка риска аритмий

При предполагаемом высоком риске развития аритмий могут быть выполнены холтеровское мониторирование или электрофизиологическое исследование. После инфаркта миокарда продемонстрировано прогностическое значение вариабельности сердечного ритма, дисперсии интервала QT, чувствительности барорефлекса и поздних потенциалов, однако для подтверждения преимуществ указанных показателей перед стандартными тестами необходимы дополнительные клинические исследования. Предварительные результаты исследования MADIT II продемонстрировали увеличение выживаемости после имплантации дефибриллятора у больных инфарктом миокарда в анамнезе и фракцией выброса левого желудочка $\leq 30\%$ (независимо от результатов электрофизиологического исследования). Однако необходимо провести дополнительный анализ, чтобы оценить, не ограничивался ли эффект вмешательства только пациентами, у которых удастся вызвать развитие стойкой желудочковой аритмии [169].

Реабилитация

Целью реабилитации является возвращение пациента к нормальной жизни, в том числе к работе. При этом следует учитывать физические, психологические и социально-экономические факторы. Реабилитация показана больным с выраженной дисфункцией левого желудочка. Ее следует начинать как можно раньше после поступления в стационар и продолжать в течение нескольких недель или месяцев после выписки. Принципы и методы реабилитации подробно обсуждаются в отчетах рабочей группы по реабилитации Европейского общества кардиологов [170].

Психологические

и социально-экономические аспекты

Инфаркт миокарда вызывает тревогу как у самого больного, так и его близких. В связи с этим пациента необходимо успокоить и информировать его о характере болезни. Больного следует предупредить о том, что после выписки часто возникают депрессия и раздражительность. Пациенты нередко склонны к отрицанию. Если в острую фазу эта реакция может иметь защитное значение, то в последующем она мешает больным "смириться" с диагнозом. Тип личности D может оказать влияние на течение болезни у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка после инфаркта миокарда [171], а уменьшение эмоционального дистресса приводит к улучшению прогноза [172]. Перед выпиской с больным следует обсудить вопрос о возвращении к работе и возобновлении других видов активности.

Образ жизни

Во время госпитализации с больными и их близкими целесообразно обсудить возможные причины коронарной болезни сердца. Необходимо рекомендовать пациенту соблюдать здоровую диету, поддерживать нормальную массу тела, бросить курить и повысить физическую активность.

Физическая активность

Больному следует рекомендовать программу физических нагрузок с учетом его возраста, уровня активности до инфаркта и имеющихся физических ограничений. Важное значение имеет проба с физической нагрузкой, которую проводят перед выпиской. Она позволяет не только получить ценную клиническую информацию, но и успокоить тревожного больного. При мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность реабилитационных программ до внедрения в практику методов реперфузии, было продемонстрировано значительное снижение смертности [173].

Помимо влияния на летальность, программы реабилитации могут давать и другие положительные эффекты, например, вызывают увеличение коллатерального кровотока (снижение площади обратимых дефектов наполнения на сцинтиграммах с таллием) [174]. Кроме того, отмечали увеличение толерантности к нагрузке и ощущения благополучия [175], по крайней мере в период тренировок, в том числе у пожилых людей [176]. Рекомендуемая кратность физических тренировок составляет 3-5 раз в неделю. Увеличение толерантности к нагрузке на одну ступень ассоциируется со снижением общей смертности на 8-14% [177].

Таким образом, программу реабилитации следует

рекомендовать всем больным с выраженной постинфарктной дисфункцией левого желудочка после оценки риска.

Вторичная профилактика

Курение

Убедительно доказано, что прекращение курения приводит к снижению смертности в ближайшие годы более чем в 2 раза [178]. Следовательно, отказ от курения является одной из наиболее эффективных мер вторичной профилактики. Большинство больных не курят в острую фазу инфаркта миокарда, а период реконвалесценции – это идеальное время для того, чтобы помочь пациенту бросить курить. После выписки из стационара пациенты нередко вновь начинали курить, поэтому в период реабилитации им следует оказывать постоянную поддержку. В рандомизированном исследовании была продемонстрирована эффективность программы борьбы с курением, осуществляемой под контролем медсестры [179]. В каждом лечебном учреждении следует иметь протокол борьбы с этой вредной привычкой.

Диета и диетические добавки

В исследовании Lyon Diet Heart было показано, что средиземноморская диета снижает частоту повторного инфаркта в течение по крайней мере 4 лет после первого инфаркта [180]. Всем пациентам следует рекомендовать диету с низким потреблением насыщенных жиров и увеличением потребления полиненасыщенных жиров, а также фруктов и овощей. В одном исследовании прием жирной рыбы по крайней мере два раза в неделю привел к снижению риска развития повторного инфаркта и смерти [181]. В другом более крупном исследовании применение n-3 полиненасыщенных жирных кислот (1 г/сут), но не витамина Е ассоциировалось со значительным снижением общей смертности и частоты внезапной смерти [182]. Польза антиоксидантов после инфаркта миокарда не доказана.

Антитромбоцитарные средства и антикоагулянты

При мета-анализе, выполненном Antiplatelet Trialists Collaboration [183], у больных инфарктом миокарда было выявлено снижение частоты повторного инфаркта миокарда и смерти на 25% при применении антитромбоцитарных средств. В анализируемых исследованиях доза аспирина составляла от 75 до 325 мг/сут. Имеются данные о том, что в меньших дозах аспирин также эффективен, но реже вызывает побочные реакции.

В клинических исследованиях, которые проводились до внедрения аспирина в широкую клиниче-

скую практику, была продемонстрирована эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике повторного инфаркта и смерти [184,185]. В этих исследованиях пациентов рандомизировали по крайней мере через 2 недели после инфаркта. Эффективность пероральных антикоагулянтов и аспирина после острого инфаркта миокарда сравнивалась в исследовании AFTER [186]. Антикоагулянты не имели явных преимуществ перед аспирином. Возможно, они более эффективны в определенных группах больных, например, с распространенной акинезией передней стенки левого желудочка, фибрилляцией предсердий или тромбозом левого желудочка, однако в крупных рандомизированных исследованиях эта гипотеза не доказана. Аспирин в комбинации с низкими дозами пероральных антикоагулянтов не имел преимуществ перед монотерапией аспирином в профилактике ишемических осложнений [187-189]. Однако сочетание аспирина со средними и высокими дозами антикоагулянтов (МНО>2,0) привело к снижению частоты реокклюзии после успешного тромболитического по сравнению с таковой при монотерапии аспирином [190]. Комбинированная терапия снижала также суммарную частоту смерти, повторного инфаркта и инсульта в двух исследованиях у больных, перенесших инфаркт миокарда (ASPECT-2, n=993; WARIS-2; n=3640) [191-192]. Однако она вызывала значительное увеличение частоты нефатальных геморрагических осложнений. В настоящее время рекомендовать широкое применение пероральных антикоагулянтов с аспирином после инфаркта миокарда не представляется возможным. Целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов следует обсуждать при непереносимости аспирина.

В недавно завершившемся исследовании изучалась эффективность тиаенопиридина клопидогреля во вторичной профилактике после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST [193]. Сведений о применении клопидогреля в сочетании с аспирином после реперфузии нет. Клопидогрель может служить альтернативой аспирину при непереносимости последнего [194].

Бета-блокаторы

В нескольких исследованиях и мета-анализах было показано, что бета-блокаторы снижают летальность и частоту повторного инфаркта у больных с острым инфарктом миокарда на 20-25% [124,128,195-200]. Благоприятные эффекты были продемонстрированы при изучении пропранолола, метопролола, тимолола, ацебутолола и карведилола. Хотя результаты исследований других препаратов этой группы оказались недостоверными, тем не менее, они были сопоставимыми. При мета-анализе 82 рандо-

мизированных исследований было доказано, что длительная терапия бета-блокаторами после острого инфаркта миокарда снижает риск осложнений и смертность даже у пациентов, получавших тромболитические агенты и ингибиторы АПФ [128]. Достоверное снижение смертности больных сердечной недостаточностью при лечении бета-блокаторами может служить еще одним доводом в пользу их применения после инфаркта миокарда. Результаты исследований свидетельствуют о том, что бета-блокаторы следует назначать всем больным, перенесшим острый инфаркт миокарда (при отсутствии противопоказаний) [128,199,200].

Антагонисты кальция

Возможная польза антагонистов кальция убедительно не доказана. Результаты исследований верапамила [201] и дилтиазема [202] позволили предположить, что они могут предупредить развитие повторного инфаркта миокарда и смерти. У 874 больных острым инфарктом миокарда, получавших тромболитики и не страдавших застойной сердечной недостаточностью, 6-месячная терапия дилтиаземом (300 мг/сут) привела к снижению потребности в интракоронарных вмешательствах [203]. Применение верапамила и дилтиазема обосновано при наличии противопоказаний к назначению бета-блокаторов, особенно хронической обструктивной болезни легких. У пациентов с дисфункцией левого желудочка следует соблюдать осторожность.

Дигидропиридины не оказывали благоприятного влияния на выживаемость больных инфарктом миокарда. Назначать их следует только при наличии четких показаний [133].

Нитраты

Возможность улучшения прогноза после инфаркта миокарда с помощью пероральных или трансдермальных нитратов не установлена. В исследованиях ISIS-4 [131] и GISSI-3 [130] снижения риска осложнений через 4-6 недель отмечено не было. Однако нитраты сохраняют свое значение как препараты первой линии в лечении стенокардии.

Ингибиторы АПФ

В нескольких исследованиях установлено, что ингибиторы АПФ снижают смертность после острого инфаркта миокарда у больных с дисфункцией левого желудочка [204-207]. В исследование SAVE [204] включали пациентов с острым инфарктом миокарда (давностью в среднем 11 дней), у которых фракция выброса левого желудочка была менее 40% (по данным радионуклидной вентрикулографии), а при пробе с нагрузкой отсутствовали признаки ишемии

миокарда. В течение первого года увеличения выживаемости выявлено не было, однако в течение последующих 3-5 лет смертность снизилась на 19% (с 24,6 до 20,4%). Даже в течение первого года наблюдалось снижение частоты повторного инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

В исследовании AIRE [205] применяли рамиприл, который назначали в среднем через 5 дней после развития инфаркта миокарда больным с клиническими или рентгенологическими признаками сердечной недостаточности. В течение 15 месяцев смертность снизилась с 22,6 до 16,9% (на 27%). В исследовании TRACE [207] рандомизированным больным назначали трандолаприл или плацебо в среднем через 4 дня после инфаркта миокарда, если у больных имелась дисфункция левого желудочка (индекс асинергии стенки 1,2 или менее). Через 108 недель смертность составила 34,7% в основной группе и 42,3% в контрольной. Те же авторы [208] наблюдали больных в течение минимум 6 лет и выявили увеличение ожидаемой продолжительности жизни на 15,3 месяца (27%). В целом эти три исследования [209] доказали целесообразность назначения ингибиторов АПФ больным инфарктом миокарда, осложнившимся сердечной недостаточностью (даже если она не сохраняется) и снижением фракции выброса менее 40%.

Как указано выше, продемонстрирована польза назначения ингибиторов АПФ всем больным острым инфарктом миокарда сразу после поступления в стационар (при отсутствии противопоказаний) [130,131,210]. Доводами против этого подхода являются повышенная частота гипотонии и почечной недостаточности на фоне терапии ингибиторами АПФ в острую фазу и ограниченный эффект у пациентов низкого риска, например, с небольшим инфарктом нижней стенки.

Результаты наблюдения больных постинфарктным кардиосклерозом [207,209] и данные исследования HOPE [211] показали, что благоприятный эффект терапии ингибиторами АПФ сохраняется в течение по крайней мере 4-5 лет, даже при отсутствии дисфункции левого желудочка. Эффективность этих препаратов еще выше у больных сахарным диабетом [212]. Представляется целесообразным длительное применение ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда в сочетании с аспирином и бета-блокаторами (при условии хорошей переносимости). Дополнительным подтверждением эффективности ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда могут служить результаты исследований EUROPA и PEACE.

Гиполипидемические средства

В исследовании Scandinavian Simvastatin Survival

Study (4S) [213] была убедительно доказана польза гиполипидемической терапии у 4444 больных стенокардией или постинфарктным кардиосклерозом с сывороточным уровнем холестерина 212-308 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л). Пациентов включали в исследование не ранее чем через 6 месяцев после инфаркта. В целом риск сердечно-сосудистых осложнений в исследованной выборке был относительно невысоким. Общая смертность в течение 5,2 лет снизилась на 30% (с 12 до 8%), что эквивалентно профилактике 33 летальных исходов на 1000 больных, получавших лечение в течение указанного срока. Кроме того, выявлено значительное снижение коронарной смертности и необходимости в аорто-коронарном шунтировании. Эффективность терапии у пациентов в возрасте старше 60 лет была сопоставимой с таковой у больных более молодого возраста. У женщин наблюдалось снижение относительного риска основных коронарных осложнений, однако достоверного снижения смертности выявлено не было, что возможно отражало сравнительно небольшое их число. В исследовании CARE [211] 4159 больных, перенесших инфаркт миокарда, со "средними уровнями холестерина" (в среднем 209 мг/дл) получали правастатин 40 мг или плацебо в течение от 3 до 20 месяцев. Относительный риск фатальных коронарных осложнений или инфаркта миокарда снизился на 24%. Сходный эффект продемонстрирован в подгруппе больных, перенесших реваскуляризацию коронарной артерии [215].

В исследование LIPID [216] были включены около 9000 больных с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в анамнезе и различными уровнями холестерина (у 42% ≤ 213 мг/дл, или 5,5 ммоль/л, у 44% 213-250 мг/дл, или 5,5-6,4 ммоль/л, у 13% ≥ 251 мг/дл, или 6,5 ммоль/л), ко-

торые получали правастатин 40 мг/сут или плацебо в течение 6 лет. Терапия правастатином привела к снижению коронарной смертности на 24% и риска инфаркта миокарда на 29%.

В исследование гемфиброзила (фибрата) [217] включали больных с уровнем холестерина ЛПВП ≤ 40 мг/дл (1,04 ммоль/л) и концентрациями холестерина ЛПНП ≤ 140 мг/дл (3,6 ммоль/л) и триглицеридов ≤ 300 мг/дл (7,7 ммоль/л). У больных, перенесших инфаркт миокарда, терапия гемфибрилом привела к снижению смертности на 24%. В исследовании BIP безафибрат, который назначали больным с инфарктом миокарда в анамнезе или стабильной стенокардией и низкими (≤ 45 мг/дл) уровнями холестерина ЛПВП, вызывал недостоверное снижение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти на 7,3%. Более выраженным эффект препарата был у пациентов с высокими уровнями триглицеридов [218]. Основные результаты исследований гиполипидемических средств обобщены в табл. 7 и 8.

Гиполипидемические препараты следует назначать больным, характеристики которых соответствуют критериям включения в упомянутые исследования. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [219], статины следует применять, если диетотерапия не позволяет добиться снижения уровня общего холестерина менее 190 мг/% (4,9 ммоль/л) и/или холестерина ЛПНП менее 115 мг/% (2,97 ммоль/л). Однако результаты исследования HPS свидетельствуют о том, что статины могут применяться даже у больных с более низкими уровнями липидов, включая пожилых людей. У пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП возможна терапия фибратом. Вопрос о том, как скоро после инфаркта миокарда следует начинать лече-

Таблица 7. Результаты гиполипидемической терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда

Исследование	Число больных	Больные, перенесшие инфаркт, %	Длительность наблюдения, лет	Степень снижения ЛПНП, %	Степень снижения риска исходов, %	Степень снижения сердечно-сосудистой смертности, %	Препарат
4S [213]	4444	79	5,4	35	323	33	Симвастатин 63% - 20 мг, 37% - 40 мг
CARE [215]	4159	100	5	32 (28 vs плацебо)	24	20	Правастатин 40 мг
LIPID [216]	9014	64	6,1	25 vs плацебо	29	24	Правастатин 40 мг
Gemfibrosil Study [217]	2531	61	5,1	Недостоверное увеличение ЛПВП (6%) vs плацебо	24 (все больные)	24 (у перенесших инфаркт)	Гемфиброзил 1200 мг
BIP [218]	3090	78	6,2	Недостоверное увеличение ЛВП (18%) vs плацебо	7,3	-7 (все больные)	Безафибрат 400 мг

Таблица 8. Уровни липидов до и после гиполипидемической терапии

	До лечения				Динамика липидов, %			
	ОХС	ЛПНП	ЛПВП	ТГ	ОХС	ЛПНП	ЛПВП	ТГ
4S [213]	260,6±25,9 6,7±0,7	188,3±25,5 4,9±0,7	45,6±11,6 1,18±0,3	131,9±43,4 1,49±0,49	-25	-35	+8	-10
CARE [215]	209±17 5,4±0,4	139±15 3,59±0,38	39±9 1±0,23	155±61 1,75±0,69	-20 vs плацебо	-32	+5 vs плацебо	-14 vs плацебо
LIPID [216]	218 (196-241) 5,6 (5,06-6,23)	150 (130-170) 3,9 (3,36-4,39)	36(31-41) 0,9(0,8-1,06)	142(104-196) 1,6(1,34-2,21)	-39, -18 vs плацебо	-25 vs плацебо	+5 vs плацебо	-11 vs плацебо
Gemfibrozil Study [217]	175±25 4,52±0,6	111±22 2,87±0,56	32±5 0,82±0,13	161±68 1,82±0,76	-9,7*	+1,8*	+6,25*	-28,6*
BIP [218]	-	-	-	-	-5	-7	+18	-21

*Через 1 год

Для исследований 4S, CARE и гемфиброзила приведены средние значения и стандартные отклонения, для исследования LIPID – медианы и интерквартильный диапазон. Для исследования BIP значения медиан или средних показателей не известны

Вторичная профилактика

Рекомендации	Классы рекомендаций				Уровни доказательств
	I	IIa	IIb	III	
Бросить курить	X				C
Оптимальный контроль гликемии у больных диабетом	X				B
Контроль АД у больных гипертензией	X				C
Средиземноморская диета	X				B
n-3 полиненасыщенные жирные кислоты по 1 г/сут	X				B
Аспирин 75-160 мг/сут	X				A
При непереносимости аспирина					
Клопидогрель 75 мг/сут			X		C
Пероральные антикоагулянты		X			B
Бета-блокаторы внутрь всем больным при отсутствии противопоказаний	X				A
Продолжение терапии ингибиторами АПФ, начатой с первого дня	X				A
Статины: если общий холестерин >190 мг/дл и/или ЛПНП>115 мг/дл после диеты	X				A
Фибраты: если ЛВП≤45 мг/дл и триглицериды ≥200 мг/дл		X			A
Антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил) при наличии противопоказаний к бета-блокаторам и при отсутствии сердечной недостаточности			X		B
Нитраты при наличии стенокардии				X	П

ние, остается спорным. Данные шведского регистра продемонстрировали пользу более ранней и агрессивной гиполипидемической терапии [221].

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Догоспитальная помощь

Скорость оказания помощи

Самым критическим периодом при остром сердечном приступе является ранняя фаза, когда у больного часто наблюдается интенсивная боль и может развиться

ся остановка сердца. Кроме того, чем раньше удастся начать некоторые виды лечения, особенно реперфузию, тем выше их благоприятный эффект. Однако больные нередко обращаются к врачу спустя один час или более после начала инфаркта. Иногда это отражает тот факт, что симптомы нерезко выражены, атипичны или нарастают постепенно, хотя в некоторых случаях пациенты не предпринимают необходимые меры даже при наличии типичных проявлений инфаркта миокарда. Пациентов с ИБС и их близких следует информировать о симптомах сердечного приступа и ме-

рах, которые необходимо принять при их появлении. Роль более широких образовательных программ в общей популяции менее определенная, в частности, их влияние на исходы не доказано [222-224].

Обучение технике реанимационных мероприятий

Техника реанимационных мероприятий должна быть частью программы школьного образования. Специально ей следует обучать людей, которые могут столкнуться с остановкой сердца в силу своих профессиональных обязанностей (например, полицейские или пожарные).

Скорая помощь

Скорая помощь играет ключевую роль в лечении больных с острым инфарктом миокарда и остановкой сердца. Качество оказываемой помощи зависит от квалификации персонала. В целом все работники скорой помощи должны уметь распознавать симптомы инфаркта миокарда, вводить кислород, купировать боль и проводить реанимационные мероприятия. Все машины скорой помощи должны быть снабжены дефибрилляторами, а по крайней мере один член бригады должен иметь навыки выполнения специализированных реанимационных мероприятий. В некоторых странах в состав бригад скорой помощи входят врачи, которые способны выполнять более сложные диагностические и лечебные мероприятия, например, вводить опиоиды или фибринолитические средства. Применение тромболитиков на догоспитальном этапе позволяет ускорить назначение терапии [225], поэтому целесообразно проводить соответствующее обучение парамедиков [226].

Желательно, чтобы бригада скорой помощи зарегистрировала ЭКГ и интерпретировала ее или передала в центр. Регистрация ЭКГ перед поступлением дает возможность ускорить назначение адекватного лечения в стационаре.

Врачи общей практики

В некоторых странах пациенты с сердечным приступом в первую очередь обращаются к врачам общей практики. Если последние могут быстро выехать к больному и имеют соответствующую квалификацию, то лечение может оказаться очень эффективным, так как семейные врачи имеют информацию о пациенте, могут снять и проанализировать ЭКГ, ввести опиоиды и тромболитические средства и провести дефибрилляцию [228,229].

Однако в большинстве стран врачи общей практики не имеют необходимых навыков неотложной помощи. В таких случаях желательно, чтобы они как можно быстрее вызвали скорую помощь.

Поступление больного в стационар

При поступлении больного в стационар необходимо быстро установить диагноз и решить вопрос о тромболитической терапии или чрескожном вмешательстве на коронарных артериях, если имеются соответствующие показания. В некоторых лечебных учреждениях больные непосредственно поступают в отделение интенсивной терапии, однако чаще всего их доставляют в приемное отделение. В последнем случае адекватное лечение может быть начато с большой задержкой. Важно, чтобы персонал приемного отделения имел навыки диагностики и лечения больных с подозрением на инфаркт миокарда. У больных с клиническими признаками инфаркта миокарда и подъемом сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса фибринолитическую терапию следует начинать в приемном отделении (не позднее чем через 30 минут после поступления). Альтернативой может быть быстрый перевод больного в ангиологическое отделение для проведения чрескожного вмешательства на коронарных артериях. В других случаях может потребоваться более детальное обследование, которое лучше всего проводить в отделении интенсивной терапии.

Отделение интенсивной терапии

Всех пациентов с подозрением на инфаркт миокарда следует госпитализировать в специализированное отделение, где имеются квалифицированный персонал и все необходимое оборудование для мониторинга и лечения. Когда специализированная помощь больше не требуется, больных следует быстро переводить в другие отделения.

Неинвазивное мониторирование

При подозрении на инфаркт миокарда следует немедленно начать мониторирование ЭКГ с целью своевременного выявления аритмий. Его продолжают в течение по крайней мере 24 ч (мониторирование может быть прекращено раньше, если диагноз инфаркта не подтвержден). Целесообразность продолжения мониторинга зависит от потенциального риска аритмии и доступности оборудования. Если больной переводится из отделения интенсивной терапии, то мониторирование может быть продолжено с помощью телеметрии. Более длительное мониторирование обосновано у больных сердечной недостаточностью, шоком или серьезными аритмиями в острую фазу, учитывая высокий риск развития нарушений ритма. Оценка динамики сегмента ST в первые несколько часов после госпитализации имеет важное прогностическое значение и помогает решить вопрос о лечебных мероприятиях, например, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях [230,231].

Инвазивное мониторирование

Все отделения интенсивной терапии должны иметь оборудование для инвазивного мониторирования артериального давления и давления в легочной артерии. Мониторирование артериального давления необходимо больным с кардиогенным шоком. Катетеризация сердца имеет важное значение в лечении больных с низким сердечным выбросом. Катетеризация позволяет изменить давление в правом предсердии, легочной артерии и заклинивающее давление в легочных капиллярах, а также сердечный выброс. Катетеризация необходима при кардиогенном шоке, прогрессирующей сердечной недостаточности и подозрении на разрыв межжелудочковой перегородки или дисфункцию папиллярной мышцы.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты клинических исследований часто не внедряются в практику, в то время как практические врачи нередко продолжают пользоваться малоэффективными или неэффективными средствами. Например, в двух крупных исследованиях было показано, что примерно 40% больных острым инфарктом миокарда, сопровождающимся подъемом сегмента ST, не получают реперфузионную терапию [232,233]. Существует необходимость в постоянном обучении врачей и оценке внедрения новых методов лечения в клиническую практику. Вероятность широкого использования методов лечения, обладающих доказанной эффективностью, выше в лечебных учреждениях, которые принимают участие в многоцентровых исследованиях.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Больные

Больные с острым сердечным приступом имеют право на быстрое установление диагноза, купирование боли, реанимационные мероприятия и реперфузионную терапию (при наличии показаний).

Ведением больных с предполагаемым или подтвержденным инфарктом миокарда должны заниматься медицинские работники, имеющие необходимые навыки и квалификацию. Они должны иметь доступ к современным методам диагностики и лечения. Кроме того, следует обеспечить адекватные наблюдение, реабилитацию и вторичную профилактику после выписки больных из стационара. Больных и их близких следует информировать о симптомах сердечного приступа и мерах, которые следует предпринять при их появлении.

Кардиологи

Кардиологи в сотрудничестве с врачами отделений интенсивной терапии и администрацией должны организовать оптимальную систему ведения больных инфарктом миокарда. Она по крайней мере должна предполагать обучение сотрудников скорой помощи, внедрение эффективных методов диагностики и лечения в приемных отделениях и разработку алгоритмов реперфузионной терапии.

Кардиологи вместе с анестезиологами должны обеспечить обучение других врачей и парамедиков навыкам реанимационных мероприятий. Необходимо вести учет сроков от обращения за медицинской помощью до начала тромболитической терапии и от поступления в стационар до реперфузии. Первый срок не должен превышать 90 минут, в то время как у больных с четкими показаниями к реперфузии тромболитическое или вмешательство на коронарных артериях должны быть начаты не позднее чем через 20 и 60 минут соответственно после госпитализации.

Необходимо также вести учет частоты фармакологической или механической реперфузии у больных с определенным инфарктом миокарда, госпитализированных в течение 12 ч после появления симптомов с подъемом сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса. Этот показатель должен превышать 90%.

Вмешательство на коронарных артериях может служить альтернативой тромболитической терапии при наличии соответствующих навыков у персонала и необходимого оборудования. Результаты первичных вмешательств следует включать в региональные и национальные регистры.

Большинство больных неосложненным инфарктом миокарда, особенно перенесших успешную реперфузию, могут быть выписаны из стационара через 4-5 дней [235].

Необходимо внедрять адекватные стратегии оценки риска коронарных осложнений. Они предполагают определение функции левого желудочка и выполнение нагрузочных проб (ЭКГ, сцинтиграфия или эхокардиография).

Всем больным необходима программа реабилитации, которую проводят с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В лечебном учреждении следует иметь программу борьбы с курением. Медицинские работники должны не только рекомендовать пациентам бросить курить, но и помогать им справиться с тягой к табаку.

Необходимо вести учет проводимых мер вторичной профилактики после инфаркта миокарда. При отсутствии противопоказаний всем больным следует назначать аспирин, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ.

У всех больных следует определить уровни липидов плазмы, предпочтительно в первый день. При

повышении концентрации липидов назначают диету. Если она окажется неэффективной, применяют гиполлипидемические средства в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [219].

Врачи общей практики

В тех странах, где больные с сердечным приступом в первую очередь обращаются к врачам общей практики, последние должны иметь навыки оказания неотложной помощи. Если семейный врач имеет необходимую квалификацию, то он может проводить дефибрилляцию и тромболитическую терапию. Врачей общей практики следует привлекать к осуществлению программ неотложной помощи больным с заболеваниями сердца.

Врач общей практики должен как можно быстрее осмотреть больного после выписки из стационара, обеспечить адекватную его реабилитацию и контролировать проведение вторичной профилактики.

Органы здравоохранения

Органы здравоохранения должны способствовать

распространению навыков оказания первой медицинской помощи среди населения и повышению квалификации сотрудников скорой помощи. Они должны обеспечить создание оптимальной системы ведения больных с остановкой сердца или инфарктом миокарда, предполагающей скоординированные усилия врачей скорой помощи, врачей общей практики и лечебных учреждений.

В приемных отделениях необходимо иметь протоколы ведения пациентов с подозрением на инфаркт миокарда и там постоянно должны находиться квалифицированные медицинские работники.

Органы здравоохранения должны обеспечить достаточное количество коек для больных инфарктом миокарда. Кроме того, следует обеспечить возможность реабилитации больных после выписки из стационара.

В лечебных учреждениях необходимо создать условия для обследования и лечения больных осложненным инфарктом миокарда. Если это невозможно, то следует организовать транспортировку пациентов в специализированные центры.

Литература

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;22:1406-32.
3. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
5. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141-54.
6. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
7. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-80.
8. Armstrong A, Duncan B, Oliver MF et al. Natural history of acute coronary heart attacks. A community study. *Br Heart J* 1972;34:67-80.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.
10. Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British districts, 1994-5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. *BMJ* 1998;316:1065-70.
11. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ et al. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J* 1974;36:786-90.
12. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM 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.
13. Hasai D, Begar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments 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;15:1190-201.
14. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.
15. Adams J, Trent R, Rawles J, on behalf of the GREAT Group. Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction: implications for thrombolytic therapy. *BMJ* 1993;307:409-13.
16. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW et al. Prehospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995;16:325-32.
17. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG et al. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary arterial occlusion in human beings: echocardiographic observation during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:193-7.
18. Lengyel M. The role of transesophageal echocardiography in the management of patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Echocardiography* 1995; 12:359-66.
19. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997;29:116-25.
20. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1011-7.
21. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000;102:1-22-I-59.
22. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000; 102:1-82-I-166.
23. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
24. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;ii:349-60.

25. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistre-plase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
26. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
27. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990;336:71-5.
28. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
29. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1566-9.
30. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
31. Randomised, 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.
32. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1124-30.
33. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716-22.
34. Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMPASS) Investigators. Tebbe U, Michels R, Adgey J et al. Randomized, double blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:487-93.
35. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. In TIME-II, a double-blind comparison of singlebolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:2005-13.
36. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP et al. Lack of benefit of intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000;101: 2239-46.
37. Berger AK, Radford MJ, Wang Y et al. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:366-74.
38. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-30.
39. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.
40. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1632-46.
41. Morrison U, Verbeek PR, McDonald AC et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
42. Boersma H, Maas AC, Deckers JW et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
43. Gore JM, Granger CB, Simoons ML et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811-8.
44. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993;342:1523-8.
45. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1-6.
46. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;95:2508-16.
47. Boersma H, van der Vlugt MJ, Arnold AE et al. Estimated gain in life expectancy. A simple tool to select optimal reperfusion treatment in individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:64-75.
48. Zeymer U, Tebbe U, Essen R et al. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombotytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 1999;137:34-8.
49. Bottiger BW, Bode C, Kern S et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583-5.
50. Barbash GI, Birnbaum Y, Bogaerts K et al. Treatment of reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an analysis of outcome and treatment choices in the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO I) and assessment of the safety of a new thrombolytic (ASSENT 2) studies. *Circulation* 2001;103:954-60.
51. Squire IB, Lawley W, Fletcher S et al. Humoral and cellular responses up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1245-52.
52. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-7.
53. Antman EM, Giugliano CM, Gibson CM et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.
54. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group- Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-94.
55. Brener SJ, Adgey JA, Zeymer U et al. Combination low-dose t-PA and eptifibatide for acute myocardial infarction. Final results of the INTRO-AMI study. *Circulation* 2000;102:11-559.
56. Antman EM, Louwrenburg HW, Baars HF et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-9.
57. Ohman M. The FASTER Study, presented at the TCT congress in Washington DC, September 2002.
58. Topol EJ, The 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.
59. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
60. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ et al. A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;79:281-6.
61. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N et al. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *N Engl J Med* 1990;323:1433-7.
62. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-8.
63. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;22:1615-22.
64. Thompson PL, Aylward PE, Federman J et al. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 h after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Circulation* 1991;83:1534-42.
65. Granger CB, Hirsch J, Califf RM et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870-8.
66. Giugliano R, McCabe CH, Antman EM et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001;141:742-50.
67. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction: a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:627-33.
68. Kontry F, Dale J, Abildgaard U et al. Randomized trial of low molecular weight

- heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:962-9.
69. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:148-52.
70. Wallentin L, Dellborg DM, Lindahl B et al. The low-molecular-weight heparin dalteparin as adjuvant therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT PLUS study. *Clin Cardiol* 2001;24(3 Suppl):112-4.
71. Simoons ML, Krlemicsla-Pakula M, Alonso A et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23:1281-90.
- 71a. Wallentin L, The ASSENT-3 PLUS trial. Presented at the 75th Scientific Sessions of the American Heart Association in Chicago, November 2002.
72. Cannon CP, McCabe CH, Henry TD et al. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:993-1003.
73. Jang IK, Brown DF, Giugliano RP et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA. (MINT) study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1879-85.
74. White HD, Aylward PE, Frey MJ et al. Randomized, doubleblind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). Hirulog Early Reperteion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation* 1997;96:2155-61.
75. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775-82.
76. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94:911-21.
77. White H., The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial *Lancet* 2001;358:1855-63.
78. Canto JG, Every NR, Magid DJ et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573-80.
79. The DANAMI-II Study. Presented at the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, Atlanta, March 2002.
80. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. Primary angioplasty versus pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825.
81. Grines CL, Browne KF, Marco J et al., for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
82. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder CS et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Group. *N Engl J Med* 1993;328:685-91.
83. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
84. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-9.
85. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:385-91.
86. 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;336:1621-8.
87. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278: 2093-8.
88. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
89. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957-66.
90. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:173-7.
91. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:7-12.
92. Topol EJ, Califf RM, George BS et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:581-8.
93. The TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. *JAMA* 1988;260:2849-58.
94. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A et al. Thrombolysis with :| tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197-203.
95. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-62.
96. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-4.
97. Califf RM, Topol EJ, Stack RS et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and cardiac Catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group 1991;83:1543-56.
98. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-31.
99. Gibbolls RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m) Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:101-8.
100. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
101. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-21.
102. Brener SJ, Barr I-A, Burchenal JE et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary, PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
103. Nicod P, Gilpin E, Dittich H et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;61:1165-71.
104. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
105. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardio-genic shock. Investigators. Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock . *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
106. Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-2.
107. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E et al. I. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and electrocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1145-53. 108. Pollak H, Diez W, Spiel R et al. Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:640-8. 109. Lengyel M, Pal M. Long-term survival of post-infarction. free wall rupture operation, *Eur Heart J* 1996;17:1769-70.

110. Lavie CJ, Gersh BJ. Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1990;65:709-30.
111. Sanders RJ, Kern WH, Blount SG. Perforation of the interventricular septum complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1956;51:7-36.
112. Cummings RG, Califf R, Jones RN et al. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 1989;47:824-30.
113. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER et al. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992;70:147-51.
114. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992;93:683-8.
115. Piwnica A. Update in surgical treatment of acute postinfarction ventricular septal defects and myocardial regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:117-9.
116. Von Segesser LK, Siebenmann R, Schneider K et al. Postinfarction ventricular septal defect. Surgical strategies and results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37:72-5.
117. Coma-Canella I, Gamallo C, Onsurbe PM et al. Anatomic findings in acute papillary muscle necrosis. *Am Heart J* 1989;118:1188-92.
118. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C et al. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:373-7.
119. Rankin JS, Feneley MP, Hickey MS et al. A clinical comparison of mitral valve repair versus mitral valve replacement in ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:165-77.
120. Cowan JC, Gardiner P, Reid DS et al. Amiodarone in the management of atrial fibrillation complicating myocardial infarction. *Br J Clin Pract Suppl* 1986;44:155-63.
121. Lie KJ, Wellens HJ, Van Capelle FJ et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A double-blind randomized study of 212 consecutive patients. *N Engl J Med* 1974;29:1324-6.
122. Koster RW, Dunning AJ. Intramuscular Udoaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1105-10.
123. MacMahon S, Collins R, Peto R et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988;260:1910-6.
124. Yusuf S, Lessem J, Jha P et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993;11(Suppl4):S61-73.
125. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422-37.
126. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T et al. Short-term effects of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardic agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993;2:407-16.
127. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:634-40.
128. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
129. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988;1:1088-92.
130. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-22.
131. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-85.
132. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. *Lancet* 1994;344:91-7.
133. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67:1295-7.
134. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686-7.
135. Swedberg K, Held P, Kjekshus J et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
136. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol* 1995;75:1173-5.
137. Teo KK, Yusuf S, Collins R et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ* 1991;303:1499-503.
138. Woods KL, Fletcher S, Roffe C et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992;339:1553-8.
139. Antman E. The MAGIC trial presented at the XXIV-th Scientific Sessions of the European Society of Cardiology in Berlin, September 2002.
140. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-6.
141. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1994;330:1211-7.
142. Dell'Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. *Ann Intern Med* 1983;99:608-11.
143. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K et al. Effects of therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:882-4.
144. Moreyra AE, Suh C, Porway MN et al. Rapid hemodynamic improvement in right ventricular infarction after coronary angioplasty. *Chest* 1988;94:197-9.
145. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction; data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96:4239-45.
146. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus. Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction). Study Group. *Br Med J* 1997;314:1512-5.
147. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
148. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618-27.
149. SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis) Trial Study Group. *BMJ* 1991;302:555-60.
150. Barbash GI, Roth A, Hod H et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:538-45.
151. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997;96:748-55.
152. Kleiman NS, Califf RM. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:310-25.
153. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
154. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF et al. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocar-

- dial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1333-40.
155. Simoons ML, Vos J, Tijssen JG et al. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1609-15.
156. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation* 1992;85:1254-64.
157. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312-22.
158. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 database. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1995;346:523-9.
159. De Feyter P, van Eenige MJ, Dighton DH et al. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography, and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 1982;66:527-36.
160. Lee KS, Marwick TH, Cook SA et al. Prognosis patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994;90:2687-94.
161. Anselmi M, Golia G, Cicola M et al. Prognostic value of detection of myocardial viability using low-dose dobutamine echocardiography in infarcted patients. *Am J Cardiol* 1998;81(12A):21G.
162. Camici PG, Gropler RJ, Jones T et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J* 1996;17:25-34.
163. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996; 94: 2674-80.
164. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-31.
165. Meza MF, Ramee S, Collins T et al. Knowledge of perfusion and contractile reserve improves the predictive value of recovery of regional myocardial function post revascularization. A study using the combination of myocardial contrast echocardiography and dobutamine echocardiography. *Circulation* 1997;96:3459-65.
166. 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.
167. Lliceto S, Marangelli V, Marchese A et al. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J* 1996;17:344-53.
168. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J et al. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072-8.
169. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
170. Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long-term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl C):1-45.
171. Denollet J, Brutsaert D. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:167-73.
172. Denollet J, Brutsaert D. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease. *Circulation* 2001;104:2018-23.
173. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
174. Belardinelli R, Georgiou D, Clancy G et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
175. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological well-being, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart* 1999;81:359-66.
176. Stable A, Mattsson E, Ryden L et al. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1-year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J* 1999;20:1475-84.
177. Dorn J, Naughton J, Imamura D et al. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation* 1999;100:1764-9.
178. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983;49:416-22.
179. Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD et al. Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med* 1990;113:118-23.
180. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
181. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet* 1998;2:757-61.
182. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
183. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:103-5.
184. Smith P, Arnesen H, Hoime I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
185. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
186. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996;313:1429-31.
187. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study. *Lancet* 1997;350:389-96.
188. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
189. Fiore L, Ezekowitz MD, Brophy MT et al., for the Combination Hemotherapy and Mortality Prevention Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
190. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002;106:659-65.
191. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
192. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
193. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
194. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
195. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8-16.
196. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.

197. The CIBIS-II investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
198. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
199. Olsson G, Oden A, Johansson L et al. Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2 to 7 year follow-up. *Heart J* 1988;9:365-72.
200. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1055-8.
201. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.
202. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-92.
203. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis. *Lancet* 2000;355:1751-6.
204. Pfeffer MA, Bruenwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
205. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Effect of ramipril on mortality and morbidity of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
206. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
207. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
208. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced leftventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;354:9-12.
209. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of leftventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*;355:1575-81.
210. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998;97:2202-12.
211. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
212. 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;355:253-9.
213. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
214. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
215. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. *J Am Coll Med* 1999;34:106-12.
216. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
217. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
218. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
219. 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.
220. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.
221. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
222. Blohm M, Hartford M, Karlson BW et al. A media campaign aiming at reducing delay times and increasing the use of ambulance in AMI. *Am J Emerg Med* 1994;12:315-8.
223. Belt N, Aroney G, Thompson P. Impact of a national educational campaign to reduce patient delay in possible heart attack. *Aust N Z J Med* 1993;23:1557-61.
224. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: the Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) trial. *JAMA* 2000;284:60-7.
225. Bouten MJ, Simoons ML, Hartman JA et al. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992;13:925-31.
226. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW et al. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995;16:325-32.
227. Weaver WD, Cerquiera M, Hallstrom AP et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270:1211-6.
228. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992;305:548-53.
229. Colquhoun MC, Julian DG. Treatable arrhythmias in cardiac arrests seen outside hospital. *Lancet* 1992;339:1167.
230. Klootwijk P, Langer S et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in the GUSTO-L trial. *Eur Heart J* 1996;17:689-98.
231. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P et al. Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST Segment Monitoring Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:783-9.
232. Fox KAA, Cockinos DV, Deckers JW et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
233. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190-9.
234. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:891-4.
235. Newby LK, Califf RM, Guerci A et al. Early discharge in the thrombolytic area: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:625-32.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

В. В. Кущенко

Кафедра международного частного права и гражданского процесса
Всероссийской государственной налоговой академии

Редакционная коллегия продолжает публикацию материалов, посвященных вопросам медицинского права. Предлагаемая Вашему вниманию статья посвящена проблеме **информированного добровольного согласия (ИДС)** пациента на медицинское вмешательство.

Актуальность. Неотъемлемой составляющей успешного развития гражданского общества являются права человека. Любой из нас, выступая в роли пациента, хочет быть уверенным, что наши права и законные интересы охраняются законом. Одним из основных прав пациента является право на ИДС на медицинское вмешательство. Значимость данных прав все более четко осознает и медицинское сообщество. На проходившем в 1998 г. 12 Всемирном конгрессе по медицинскому праву, вопросу о добровольном согласии пациента на медицинское вмешательство было посвящено полное секционное заседание. Стали появляться обстоятельные публикации практических работников медицинской сферы, посвященные этой теме [1]. Многие нормативные документы последнего времени содержат соответствующие требования об информировании пациентов в процессе лечения [2-5].

Однако даже в мировой практике эта проблема далеко не решена еще в полной мере, а тем более в России она требует повышенного внимания, в том числе в связи с изменениями параметров социального обеспечения населения, проводимыми в настоящее время в нашей стране весьма болезненными методами. Речь идет о так называемой «монетизации льгот», когда право на получение лекарств социально незащищенных категорий граждан зависит от внесения тех или иных лекарственных средств в списки различного уровня. При этом бюджетные средства, выделяемые на их бесплатное предоставление, ограничены. В результате такого разноуровневого финансирования перед врачом и пациентом встает проблема выбора лекарств: дорогостоящее, но более эффективное и безопасное лекарство либо доступное по цене и списку, но с неподтвержденными характеристиками эффективности.

Сущность права ИДС. В основе права на ИДС - признание личной и физической неприкосновенности человека, автономии человеческой личности. Суть этого права заключается в том, что любое медицинское вмешательство в человеческий организм возможно только после получения от пациента согласия на это вмешательство. В противном случае, действия медицинского работника следует расценивать как насилие над личностью и причинение телесных повреждений. При этом под медицинским вмешатель-

ством понимается не только хирургические операции, но и медикаментозное лечение.

Поскольку пациент не является специалистом в области медицины, для принятия взвешенного решения и дачи согласия на медицинское оперативное вмешательство либо прием каких-либо фармацевтических препаратов ему необходима информация о сути вмешательства, его причинах, последствиях, рисках, возможных альтернативных методах лечения. Предоставить пациенту такую информацию может только профессионал - исполнитель медицинской услуги, **врач, на которого закон и возлагает обязанность информировать пациента.**

Согласие пациента на медицинское вмешательство означает лишь реализацию его права обладать информацией для принятия решения о вмешательстве и вовсе **не означает освобождение исполнителя медицинской услуги от ответственности за ненадлежащее ее оказание.** Если пациент согласился на вмешательство, это еще не означает, что лечебное учреждение с этого момента не несет ответственности за последствия лечения. В данном случае применяются общие правила об ответственности за ненадлежащее лечение.

История вопроса. Право пациента на участие в принятии решения о медицинском вмешательстве существует сравнительно недавно - история его развития составляет около ста лет. Фактически правовая доктрина об ИДС начала формироваться в разных странах в начале прошлого века после принятия судебных решений, признававших право пациента на непосредственное участие в принятии медицинских решений. С этого времени право пациента на согласие на медицинское вмешательство стало не только этической, но и юридической категорией.

В России история развития института ИДС складывалась следующим образом. Врачебный Устав, изданный в 1875 году и действовавший до революции, не предусматривал норм о согласии пациента. Декрет ВЦИК и СНК РСФСР «О профессиональной работе и правах медицинских работников», принятый 1 декабря 1924 г. и являвшийся основным законодательным актом в области здравоохранения вплоть до 1 июля 1970 г., содержал норму, согласно которой хирургические операции производились с согласия больных, а в отношении лиц моложе шестнадцати лет или душевнобольных - с согласия их родителей или опекуна. Первого июля 1970 г. вступили в силу Основы законодательства СССР и союзных республик о здравоохранении, предусматривавшие согласие больного, а в отношении

больных, не достигших шестнадцатилетнего возраста, и психически больных - согласие их родителей, опекунов или попечителей при проведении хирургических операций, сложных методов диагностики, а также при применении новых, научно обоснованных, но еще не допущенных к всеобщему применению методов диагностики, профилактики, лечения и лекарственных средств.

Таким образом, советское законодательство предусматривало право пациента на согласие при проведении отдельных поименованных в законе видов медицинского вмешательства, однако какие-либо конкретные указания о предоставлении пациенту необходимой информации отсутствовали.

Современное законодательство. Закон РФ «О защите прав потребителей» №2001-ФЗ от 7 февраля 1992 г. впервые ввел понятие безопасности оказываемых услуг и информации об услугах [6]. Так, согласно ст. 7 данного закона «Потребитель имеет право на то, чтобы ... услуга... была безопасна для жизни, здоровья потребителя, окружающей среды... **Вред, причиненный жизни, здоровью или имуществу потребителя вследствие необеспечения безопасности ..., подлежит возмещению ...**. Не допускается ... оказание услуги... без информации об обязательном подтверждении его соответствия требованиям качества и безопасности...». Ст. 8 гласит: «Потребитель вправе потребовать предоставления необходимой и достоверной информации об исполнителе услуг и реализуемых им услугах ...». Согласно ст. 10 закона исполнитель обязан своевременно предоставлять потребителю необходимую и достоверную информацию об услугах, обеспечивающую возможность их правильного выбора...».

Формулировки закона выдержаны в предельно общей форме о любых услугах. Однако не должно возникать сомнений, что все эти обязательные положения закона распространяются и на медицинские услуги.

Право пациента на информацию, содержащееся в законе «О защите прав потребителей», действует как в частных клиниках, так и в государственных (муниципальных) учреждениях со всеми вытекающими мерами ответственности клиник и врачей за его нарушение.

Специальное медицинское законодательство. Не только общие нормы гражданского и потребительского законодательства регулируют вопрос ИДС. Отраслевой медицинский законодательный акт подтвердил и уточнил данное положение. Речь идет об **Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан**, принятых 22 июля 1993 [7]. Основы законодательства впервые сформулировали правило о том, что необходимым предварительным условием медицинского вмешательства является ИДС гражданина (п. 7 ч. 1 ст. 30, ст. 32). С этого момента доктрина ИДС нашла более полное воплощение в российском законодательстве. К сожалению, за 12 лет действия данное положение Основ так и не стало широко известным в правоприменительной медицинской среде.

В ч. 1 ст. 31 этого нормативного акта «Право граждан на информацию о состоянии здоровья» зафиксировано, что «каждый гражданин имеет право в доступной для него форме получить имеющуюся информацию о состоянии своего здоровья, включая сведения о результатах обследования, наличии заболевания, его диагнозе и прогнозе, методах лечения, связанном с ними риске, возможных вари-

антах медицинского вмешательства, их последствиях и результатах проведенного лечения».

Данные нормы взаимно дополняют друг друга и, соответственно, для получения согласия пациента ему должна быть предоставлена информация по направлениям, обозначенным в ст. 31 Основ.

Таким образом, закон прямо предписывает врачу **обязанность в доступной форме разъяснить пациенту** преимущества и риски того или иного препарата. Вопрос же об альтернативе, в зависимости от материального положения пациента и бюджетонаполнения лекарственных фондов, врач и пациент должны решать совместно.

Вопросы объема информации. В практике применения данной нормы врачи сталкиваются с вопросом объемов, содержательности, обоснованности информации, которую должен предоставить доктор. Упомянутых положений законодательства недостаточно для решения по существу вопроса о юридическом критерии «надлежащего» предоставления информации, поскольку в ст. 31 говорится лишь о тематике вопросов, по которым информация должна быть предоставлена пациенту, но не содержится правил об объеме, в котором она должна быть предоставлена. Иными словами, закон не указывает, какой именно объем информации будет признан «надлежащим» для принятия решения о правильном лечении. Очевидно, что **этот вопрос лежит не в правовой сфере законодателя, а полностью находится в компетенции лечащего врача.**

Мировой опыт. Правовая доктрина ИДС отражает культурные ценности, уровень экономического развития и целый ряд прочих факторов, характерных для определенного общества, и поэтому может существенно различаться в разных странах и в разное время [1]. Так, в США большое значение придается ИДС. Это вызвано тем, что там господствует точка зрения, согласно которой пациент, оплачивая медицинские услуги, осуществляет экономический выбор, и, соответственно, ему необходима исчерпывающая информация. Доктрина ИДС в США отражает и поддерживает рыночные механизмы, действующие в том числе и в сфере здравоохранения, способствует созданию возможностей более широкого выбора для пациента. Несмотря на пристальное внимание американских врачей и юристов к этому вопросу, единого мнения по поводу объема, содержательности «надлежащей» информации нет. Здесь существует два основных подхода к определению критерия «надлежащего» предоставления информации. С незначительным перевесом лидирует «теория профессионального стандарта», которая в качестве критерия надлежащего раскрытия информации рассматривает **поведение разумного врача при схожих обстоятельствах** или существующий на данной территории медицинский обычай.

В пользу «теории профессионального стандарта» высказываются следующие аргументы:

- во-первых, она способствует нормальному развитию медицинской практики, поскольку основной обязанностью доктора является действие в интересах пациента, и доктор не должен беспокоиться о том, что позже суд присяжных, состоящий из дилетантов, сочтет его поведение ненадлежащим;
- во-вторых, ориентированный на пациента подход будет вынуждать докторов тратить нужное время на обсуждение с пациентом каждого возможного риска;
- в-третьих, - только профессионал, а не сам больной

может точно оценить, каковы риски для данного конкретного пациента.

В штатах, придерживающихся данной теории, в качестве ключевого доказательства, на котором суд основывает свое решение по такого рода делам, выступает **экспертное заключение, призванное установить, какого рода информацию предоставил бы разумный специалист при схожих обстоятельствах** и действовал ли врач в соответствии с этим стандартом. Экспертного заключения другого практикующего врача по такого рода делам достаточно, поскольку объем информации, подлежащей раскрытию, расценивается исключительно как медицинский вопрос.

Однако в последнее время все большее распространение получает **«теория разумного пациента»**, согласно которой врач должен предоставить такую информацию, которую разумный пациент признал бы существенной для принятия решения о медицинском вмешательстве. В пользу теории, ориентированной на пациента, высказываются следующие аргументы:

- при применении «теории профессионального стандарта» существует опасность, что иной врач соответствующей специализации, выступающий в суде в качестве эксперта, может выдать за существующий стандарт свою **личную точку зрения, которая стандартом вовсе не является;**

- безусловно, доктор не может знать с предельной точностью, какую информацию сочтет исчерпывающей конкретный пациент, но, основываясь на своих знаниях и опыте, доктор может предсказать реакцию среднего разумного пациента;

- в конечном итоге, при раскрытии того или иного риска **доктор ориентируется именно на значимость данного риска для пациента.**

В Японии большинство госпиталей и клиник также находится в частной собственности, однако японское право поддерживает позицию, согласно которой от пациентов скрывается диагноз серьезного заболевания и не разъясняются методы лечения. Эксперты в Японии сходятся в том, что первопричиной такой позиции врачей являются традиции подчинения личности нуждам и идеалам коллектива. Как следствие, общепринятым является мнение о том, что пациенту необходимо выполнять инструкции доктора, который имеет лучшее представление о заболевании и его лечении, не задумываясь о правильности назначенных мероприятий.

Предоставляем читателям самостоятельно определить свое отношение к тому или иному подходу.

Однако следует учитывать, что **российский законодатель выбирает подход, ориентированный на максимальное информирование пациентов.** Поскольку конечной целью правила об ИДС является защита прав и законных интересов пациента в ситуации, когда он наиболее уязвим, так как не обладает информацией, которой обладает врач, и в то же время вынужден верить ему свою судьбу, информация должна быть раскрыта в объеме, позволяющем разумному пациенту принять решение.

Закключение. Осознанное применение доктрины ИДС именно **как нормы правоприменения** (а не как сопутствующей медицинской процедуры) в России только начинает складываться. В большинстве случаев врачи надлежаще информируют пациентов, ориентируясь при этом не на вышеприведенные нормы законов, которые зачастую им неизвестны, а на медицинские стандарты, обычаи и технологию

лечения, клятву Гиппократ, внушенные им со студенческой скамьи. При этом не всегда врач осознает, что **надлежащее информирование пациента есть не только его этический, профессиональный долг, но и выполнение обязательной нормы закона**, правоприменительное действие, за невыполнение которого предусмотрена ответственность.

Учитывая последнее обстоятельство, врач должен быть заинтересован не только в возможности получения наиболее полной информации о назначаемом препарате для сообщения ее пациенту, не только в непрерывном совершенствовании своей профессиональной квалификации и чутя, но и в возможности детального, максимально содержательного отражения назначаемых рекомендаций в истории болезни пациента на бумажном носителе и (или) в электронном виде. Не стоит отвергать возможность получения от пациентов расписок и заявлений, свидетельствующих об их осознанном выборе того или иного шага.

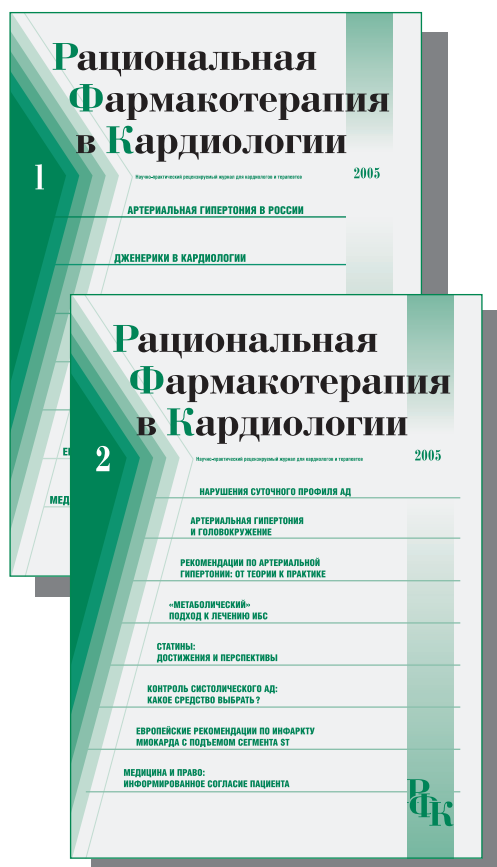
Безусловно, такая формализация общения с пациентом осложняет работу врача. В данном случае задачей администрации лечебного заведения будет максимальная де бюрократизация этих процедур и организационно-техническая помощь – разработка типовых форм бланков, обеспечение компьютерной техникой и пр.

С другой стороны, следует вспомнить известное со студенческих времен правило: «Историю болезни врач пишет для прокурора». Правда в наше время она должна звучать несколько по-другому – «для адвоката». Своего или адвоката пациента.

Нет сомнения в том, что доктрина ИДС должна отражать существующие социальные и медицинские традиции и приоритеты, сложившиеся в нашем обществе. При этом любой зарубежный опыт должен быть адаптирован к существующим в России условиям, иначе его заимствование лишено смысла. По этой причине необходимо привлечение внимания общественности - пациентов, медиков, юристов, - к данному вопросу для осознания и уяснения того, в каких конкретно формах ИДС нуждается современное российское общество и **каковы должны быть практические механизмы реализации этой доктрины в каждодневной медицинской деятельности.**

Литература

1. Васильева Е.Е. Институт добровольного информированного согласия пациента на медицинское вмешательство в российском и американском праве. Журнал российского права 2004; 9;
2. Приказ Минздрава РФ от 23 августа 1999 г. N 328 «О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания на них и порядке отпуска аптечными учреждениями (организациями)». Пункт 1.17 Инструкции о порядке назначения лекарственных средств и выписывания рецептов на них
3. Приказ Минздрава РФ и Российской академии медицинских наук от 27 августа 2001 г. N 344/76 "Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации", раздел 9 Правовые аспекты
4. Приказ Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г. N 67 О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия
5. Приказ Минздрава РФ от 24 апреля 2003 г. N 162 "Об утверждении отраслевого стандарта "Протокол ведения больных. Чесотка" пп. 7.1.12., 7.2.12
6. Кущенко В.В. Врачи и юристы: общее поле деятельности. РФК 2005; 1: 70-72
7. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487-1



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» через агентство «Роспечать», Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2006 года через издательство.

Вид подписки	Стоимость 1 номера	Стоимость подписки на 2-е полугодие 2006 года (2 номера)
Для индивидуальных подписчиков	90 руб	180 руб
Для предприятий и организаций	180 руб	360 руб

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.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

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) _____



ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2006 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2006 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная издательская компания»;**
 - по электронной почте: **rpc@sticom.ru.**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: **rpc@sticom.ru**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя не входит в подписную цену.

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)

.....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный

☐ Для предприятий и организаций



ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

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 и 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. При необходимости 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». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. 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. Редакция 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, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
19. Редакция 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. 507, 508

тел.: (095) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru
rpc@sticom.ru

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ СОСТОЯНИЙ

Рефераты публикаций в прессе и Интернете

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

ФАРМАКО- И ФОТОТЕРАПИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ

А. Д. Соловьева, Е. Г. Филатова

Сайт: «Боль»

В патогенезе головной боли напряжения (ГБН) существенное значение имеют депрессия и тревога, вклад которых может быть различным. Проведено лечение ГБН антидепрессантом, анксиолитиком и с помощью фототерапии.

Пациенты с депрессией получали антидепрессант Леворин (миансерин) по 30 мг/сут в течение 1 месяца (20 чел) или фототерапию белым дневным светом по 3500 люкс 14 сеансов (40 чел). Свет через сенсорную систему глаза, гипоталамуса и эпифиз управляет циркадными ритмами, влияет на обмен мелатонина и катехоламинов в мозге, увеличивая синтез дофамина и серотонина, и оказывает влияние на психические, эндокринные и моторные функции.

У больных ГБН с преобладанием тревожных расстройств, синдромом вегетативной дистонии и гипервен-

тиляционных нарушениях применяли небензодиазепиновый анксиолитик Атаракс (гидроксизин) по 50 мг/сут в течение 2-х недель (30 чел).

Положительный терапевтический эффект наблюдался в 75-80% при фармакологическом лечении и в 59% при фототерапии. Выраженность ГБН уменьшалась по визуальной-аналоговой шкале с 6,8-6,2 до лечения до 3,3-1,8 баллов после лечения. Таким образом, терапия ГБН должна проводиться дифференцированно в зависимости от выраженности депрессивных или тревожных нарушений, лежащих в основе заболевания. Фототерапия имеет меньшую эффективность по сравнению с фармакологическим лечением, но, являясь аналогом солнечного света, не имеет противопоказаний и не вызывает побочных эффектов.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

АТАРАКС В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

А.Е. Бобров, А.Г. Бабин, О.А. Гладышев, М.А. Белянчикова,
Н.Ю. Пятницкий, Е.А. Бакалова, О.Б. Аболмасова

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998, 2

Атараксом (гидроксизин) лечили 50 больных (10 мужчин и 40 женщин), у которых по МКБ-10 были диагностированы генерализованная тревога (29), расстройство адаптации (15), соматоформные расстройства (6). Средний возраст пациентов был 42,4 года, средняя длительность заболевания — 1,9 года. Оценка эффективности лечения проводилась по «Шкале общего клинического впечатления», шкалам Гамильтона для тревоги и депрессии (HAM-A и HAM-D), а также по шкале FARD для тревоги. Пациенты обследовались до лечения, на 14-й и 28-й дни лечения. По «Шкале общего клинического впечатления» у 66% пациентов результаты терапии были отличными и хо-

рошими. Неудовлетворительный результат был в 10% случаев. У 48% пациентов отмечено уменьшение суммы баллов по HAM-A на 50% и более. Аналогичное снижение наблюдалось у 58% пациентов по шкале HAM-D и у 54% по шкале FARD. Из побочных эффектов отмечались преходящая сонливость (36% случаев), слабость (18%), головная боль (6%), изменение аппетита (6%) и массы тела (6%), легкая сухость слизистых оболочек (2%). В 1 случае имела место кожная аллергическая реакция в виде крапивницы, что явилось причиной досрочного прекращения терапии. Таким образом, Атаракс (гидроксизин) является эффективным средством лечения тревоги различного генеза.

Небензодиазепиновый анксиолитик



Атаракс®

гидроксизин



- Быстрый и стойкий противотревожный эффект
- Отсутствие привыкания и зависимости
- Эффективная коррекция вегетативных нарушений
- Улучшение сна



**SOLVAY
PHARMA**

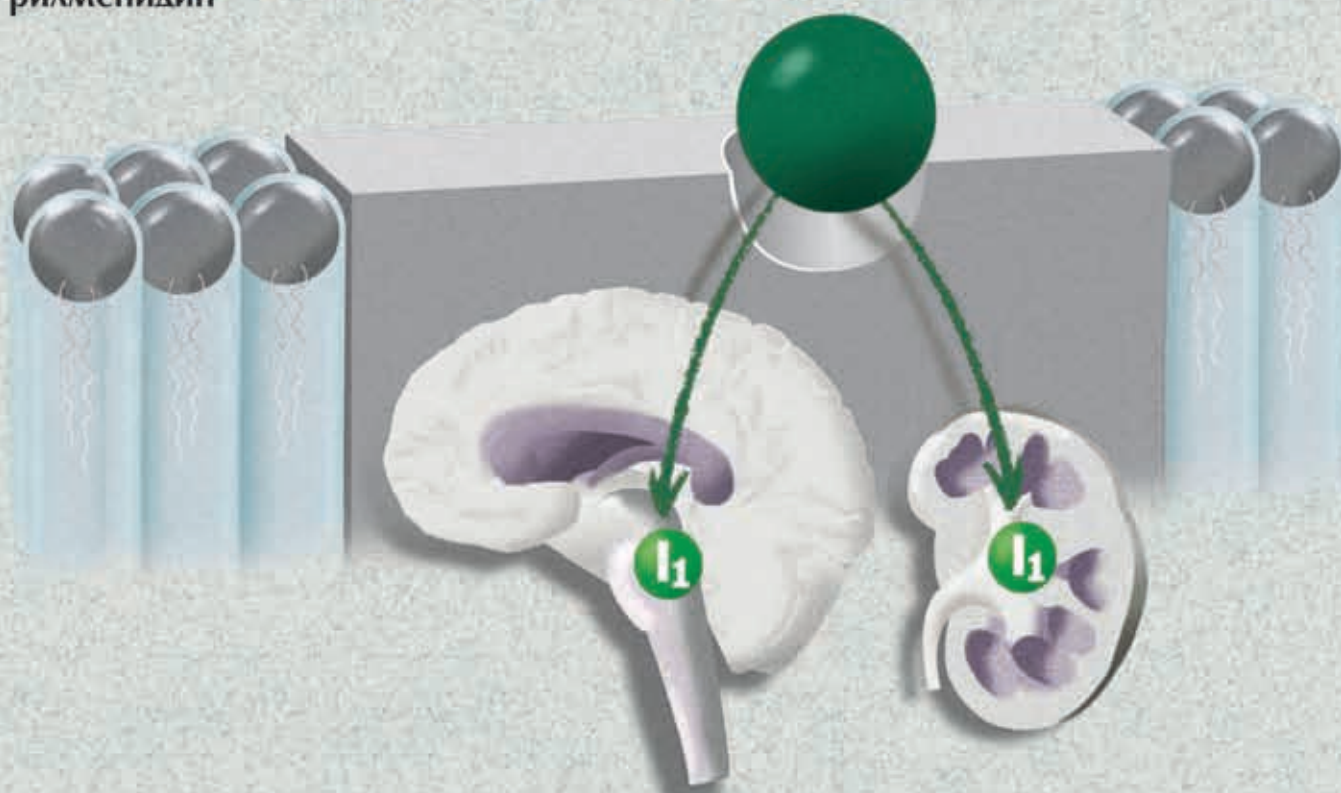
119991, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (095) 411-69-11, факс: (095) 411-69-10
E-mail: info@solway-pharma.ru
<http://www.solway-pharma.ru>



Официальное право на распространение и маркетинг препаратов UCB на территории СНГ принадлежит компании Солвей Фарма

АЛЬБАРЕЛ®

рилменидин



**Терапия выбора
артериальной гипертензии
с метаболическими нарушениями**

**Эффективный контроль АД
и улучшение метаболизма
глюкозы и липидов¹⁻⁹**

**Оригинальный механизм действия:
селективное связывание
с I₁-имидазолиновыми рецепторами**

1. Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M. Arch Mal C. 1989;82:39-46.
2. Моисеев С.В., Фоменко В.В., Зайцева Л.И., Шилова Е.М. Клини. Фарм. Тер. 2003;3:50-54.
3. De Lucca N, Izzi R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchiarelli C, Trincaro B. J. Hypertens. 2000;18:1515-1522.
4. Dalicchio M, Gosse P, Pillastre JP, et al. Press Med. 1991;20:1265-1271.
5. Анисков Д.А., Шостак Н.А. Рос. Кард. Журнал. 2003;2:53-57.
6. Mrooy M, Vandeleene B, Katsellegers J.M., Lambert A.E. Am. J. Cardiol. 1988;61:910-940.
7. Luccioni R. Pres. Med. 1995;24:1857-1864.
8. Meredith P.A., Reid J.L. Am J Cardiovasc Drugs 2004;4(3):195-200.
9. Кашеринников Ю.Р. и др. Артер. Гиперт. 2004;10(1):28-32.

АЛЬБАРЕЛ® (рилменидин) - селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга и эпителия почечных канальцев

- **Состав и форма выпуска:** 10, 20 и 30 таблеток, содержащих по 1 мг рилменидина
- **Показания и способ применения:** Артериальная гипертензия. Рекомендуемая доза 1 таблетка 1 раз в день утром перед едой. Если результаты будут недостаточными после 1 месяца лечения, доза может быть увеличена до 2 таблеток в день в 2 приема (утром и вечером)
- **Противопоказания:** Тяжелая депрессия. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин).

- **Побочное действие:** В терапевтических дозах побочные эффекты редкие, нежелательные и кратковременные (астения, сонливость, сухость во рту).
- **Предупреждения:** Так же, как для всех новых препаратов, не рекомендуется применение Альбарела беременными женщинами. Альбарел® не рекомендуется во время кормления грудью.
- **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не рекомендуется комбинация с ингибиторами МАО; требует осторожности сочетание с трициклическими антидепрессантами, так как антигипертензивная активность Альбарела может быть снижена.
- **Номер и дата регистрации:** П N 013071/01-2001 от 18.06.01