

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрави



При поддержке
Всероссийского научного
общества кардиологов



Столичная Издательская Компания

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2007; т.3, №1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Ольбинская Л.И.

Шальнова С.А.

Ответственные секретари (научные редакторы)

Дмитриева Н.А.

Кутишенко Н.П.

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Довгалевский П.Я. (Саратов)

Задюченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Кательницкая Л.И. (Ростов на Дону)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Савенков М.П. (Москва)

Сулимов В.А. (Москва)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород)

Фомина И.Г. (Москва)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Адрес редакции:

101990 Москва, Петроверигский пер., 10. Тел. (495) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Издатель:

ООО "Столичная издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 19-2

совместно с ООО «Компания «ДинаЛ»

119331, Москва, пр-т Вернадского, 29, оф. 220

Тел: (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru, prepress@sticom.ru

Отпечатано:

Типография ООО «Унопринт»

105679, г. Москва, Измайловское шоссе, д. 44

© РФК, 2005-2007

© ООО "Столичная издательская Компания", 2007

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 3

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Головокружения ишемического генеза: характеристика вестибулярных нарушений и возможности лечения

Н.С. Алексеева 4

Хроническая сердечная недостаточность и железодефицитная анемия

М.В. Мельник, А.М. Шилов, И.Р. Ким, О.Н. Ретивых, А.А. Сарычева 9

Влияние симпатомиметиков на электрокардиографические показатели у больных бронхиальной астмой

И.Г. Фомина, Г.К. Махнач, Д.А. Затейщикова, А.И. Тарзиманова 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность различных алгоритмов подбора антигипертензивной терапии

О.А. Плейко, А.О. Конради 21

Сравнительный анализ удовлетворенности результатами лечения пациентов кардиологического профиля в клинической больнице

Ю.Г. Шварц, Е.А. Наумова, Е.В. Тарасенко 28

Влияние метаболического препарата Элтацин на клинические, функциональные и биохимические показатели у больных хронической сердечной недостаточностью

Р.М. Заславская, Г.В. Лилица, Е.В. Калинина, И.А. Комиссарова, Л.Н. Максимова 33

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на вазопротекцию

Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян 37

Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме

Ю.А. Васюк, К.Г. Куликов, О.Н. Кудряков, О.В. Крикунова, И.А. Садулаева 41

Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии

Ан. А. Александров, И.И. Чукаева 48

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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию
С. Ю. Марцевич55

Рациональный выбор β -адреноблокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности
М.Л. Максимов60

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией (окончание)
Рабочая группа по ведению больных стабильной стенокардией Европейского общества кардиологов69

Комментарии к Рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов по ведению
больных стабильной стенокардией (2006)
С. Ю. Марцевич101

ПОЗДРАВЛЕНИЕ

К юбилею академика М.М. Миррахимова103

НОВОСТИ, ИНФОРМАЦИЯ

Информация ВАК105

Российский Национальный Конгресс кардиологов и Конгресс кардиологов стран СНГ107

Вниманию авторов110

Подписка на журнал111

Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; v.3, N 1

CONTENTS

EDITORIAL3

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Dizziness of ischemic genesis: description of vestibular
disorders and possibility of therapy
N.S. Alekseeva4

Chronic heart failure and iron-deficient anemia
M.V. Melnik, A.M. Shilov, I.R. Kim, O.N. Retivykh, A.A. Saricheva9

Effects of sympathomimetic agents on electrocardiogram
indexes in patients with bronchial asthma
I.G. Fomina, G.K. Makhnach, D.A. Zateyschikova, A.I. Tarzimanova15

ORIGINAL STUDIES

Efficacy of different tactics for initial antihypertensive therapy
O. A. Pleyko, A.O. Konrady21

Comparative analysis of satisfaction in hospital treatment
among cardiological patients
Y.G. Shvarts, E.A. Naumova, E.V. Tarasenko28

Effects of metabolic drug Eltacine on clinical, functional
and biochemical indices in patients with chronic heart failure
R.M. Zaslavskaya, G.V. Lilita, Ye.V. Kalinina,
I.A. Komissarova, L.N. Maximova33

POINT OF VIEW

The capabilities of angiotensin converting enzyme inhibitors
in clinical practice: focus on vasoprotection
D.B. Nebieridze, A.S. Safaryan37

Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome
Y.A. Vasyuk, K.G. Kulikov, O.N. Kudryakov, O.V. Kudryakova, I.A. Sadulaeva41

Microcirculatory ischemia and statins:
lessons of intervention cardiology
An. A. Alexandrov, I. I. Tchukaeva48

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Dihydropyridine calcium antagonists: data of evidence
based medicine and recommendations on practical use
S. Y. Martsevich55

Rational choice of β -adrenoblockers in chronic heart failure therapy
M.L. Maximov60

CLINICAL GUIDELINES

Guidelines on the management of stable angina pectoris (ending)
The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris
of the European Society of Cardiology69

Comments on European Guidelines on the management of stable
angina pectoris (2006)
S.Y. Martsevich101

CONGRATULATION

On the anniversary of academician M.M. Mirrakchimov103

NEWS, INFORMATION

Higher Certifying Commission News105

Russian National Congress of cardiologists and Congress
of cardiologists of CIS States107

To author's attention110

Subscription to the journal111



ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

Перед Вами первый в 2007 году номер научно-практического рецензируемого журнала для кардиологов и терапевтов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». Как и прежде, основная направленность номера – актуальные вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

В трех первых статьях номера рассматриваются смежные проблемы кардиологии.

Исследование Н.С. Алексеевой посвящено проблеме головокружений ишемического генеза. Описаны особенности центральных и периферических кохлеовестибулярных синдромов, показана высокая клиническая эффективность бетагистина дигидрохлорида.

М.В. Мельник и соавторы представляют актуальную клиническую проблему – сочетание хронической сердечной недостаточности и анемии. Необходимость ранней диагностики и коррекции железodefицитной анемии у больных хронической сердечной недостаточностью убедительно обоснована как сведениями литературы, так и собственными данными авторов.

Применение симпатомиметиков у больных бронхиальной астмой может приводить к жизнеугрожающим нарушениям ритма. И.Г. Фомина и соавторы демонстрируют, что бесконтрольное применение симпатомиметиков приводит к неблагоприятным изменениям ЭКГ, в частности, к увеличению дисперсии скорректированного интервала QT.

Оригинальные исследования посвящены вопросам терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

О.А. Плейко и А.О. Конради сравнивают эффективность трех различных подходов к назначению антигипертензивной терапии. Показано, что тактика комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций приводит к наилучшему результату при меньшем числе визитов.

Интересные данные представили Ю.Г. Щварц и соавторы. Авторы сравнили показатели удовлетворенности результатами лечения кардиологических больных в Российском стационаре и в стационарах США. Оказалось, что менее всего пациенты удовлетворены процессом выписки из стационара, как в России, так и в США.

В статье Р.М. Заславской и соавторов представлены результаты исследования эффективности и безопасности нового метаболического препарата элтацина у больных хронической сердечной недостаточностью. Продемонстрировано положительное влияние препарата на клинические и гемодинамические показатели, качество жизни, параметры перекисно-окисления липидов и антиоксидантной защиты.

В рубрике «Точка зрения» представлено мнение ведущих кардиологов по различным клиническим проблемам.

Д.В. Небиеридзе и А.С. Сафарян рассматривают возможности применения ингибиторов АПФ для замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом и обсуждают вазопротективные свойства представителей этого класса препаратов.

Ю.А. Васюк и соавторы обсуждают особенности патогенеза острого коронарного синдрома, приводящие к вторичной митохондриальной дисфункции, и возможности ее медикаментозной коррекции.

Микроциркуляторная ишемия наблюдается в разных категориях больных, и приводит к неэффективности вмешательств по реваскуляризации миокарда. Ан. А. Александров и И.И. Чукаева представляют проблему и рассматривают эффективность статинов при микроциркуляторной ишемии.

Рубрика «Актуальные вопросы клинической фармакологии» посвящена двум важнейшим классам лекарственных средств – антагонистам кальция и бета-блокаторам. С.Ю. Марцевич подробно рассматривает классификацию антагонистов кальция, результаты крупных исследований дигидропиридиновых представителей этого класса, а также представляет практические рекомендации по применению дигидропиридиновых антагонистов кальция. В статье М.Л. Максимова рассмотрены вопросы назначения бета-блокаторов больным хронической сердечной недостаточностью.

В этом номере журнала публикуется заключительная часть Европейских рекомендаций по ведению больных стабильной стенокардией, посвященная лечению. Комментарий к рекомендациям написал эксперт в этой области профессор С.Ю. Марцевич.

В заключение хотел бы напомнить о предстоящем объединенном Российском Национальном Конгрессе кардиологов и Конгрессе кардиологов стран СНГ, который состоится 9-11 октября 2007 г. в Москве, и призвать читателей к активном участии в этом важном мероприятии. Информацию о регистрации, правилах оформления тезисов и других деталях проведения Конгресса Вы можете найти в конце номера.

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕСТИБУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Н.С. Алексеева

НИИ неврологии РАМН, Москва

Головокружения ишемического генеза: характеристика вестибулярных нарушений и возможности лечения

Н.С. Алексеева

НИИ неврологии РАМН, Москва

Цель. Выявить особенности вестибулярных нарушений периферического и центрального уровня у больных с легким головокружением при начальных и обратимых формах цереброваскулярных заболеваний и оценить эффективность лечения головокружения бетагистина дигидрохлоридом (Бетасерк, Solvay Pharma).

Материал и методы. Обследовали 40 больных (все женщины), страдающих головокружением. Проводили неврологическое и отоневрологическое обследование, исследовали центральную гемодинамику и ряд сосудистых показателей. Лечение Бетасерком в дозе 48 мг/сут проводили в течение 2 мес.

Результаты. У всех пациентов установлены нарушения функции как периферического, так и центрального отделов вестибулярного анализатора. Большинство пациенток также жаловались на снижение слуха, шум в ушах и голове, неустойчивость при ходьбе. Все больные отмечали снижение работоспособности, быструю утомляемость, изменение настроения. Лечение Бетасерком улучшило состояние 97% больных с головокружением, при этом в значительной степени уменьшилась выраженность сопутствующих слуховых нарушений.

Заключение. Бетасерк является эффективным средством лечения головокружения при начальных и обратимых формах цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: головокружение, бетагистин, цереброваскулярная болезнь, слуховые нарушения

РФК 2007; 1: 4-8

Dizziness of ischemic genesis: description of vestibular disorders and possibility of therapy

N.S. Alekseeva

Research institute of neurology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Aim. To reveal the peculiarities of peripheral and central vestibular disorders in patients with mild dizziness in initial and reversible cerebrovascular diseases and estimate the efficacy of dizziness therapy with betahistine dihydrochloride (Betaserk, Solvay Pharma).

Material and methods: 40 patients (all women) with dizziness were studied. Neurological and otoneurological examination was done; central hemodynamics and number of vascular indices were analyzed. Therapy with Betaserk in daily dose of 48 mg was held during 2 months.

Results. Dysfunction of both peripheral and central parts of vestibular analyzer was revealed in all patients. Most patients complained on diminished hearing, buzzing in ears and head, imbalance while walking. All patients mentioned the performance impairment, easy fatigability, change of mood. Therapy with Betaserk improved the condition of 97% patients with dizziness, the intensity of associated acoustic disturbances considerably reduced.

Conclusion. Betaserk is an effective drug for dizziness therapy in patients with initial and reversible cerebrovascular diseases.

Key words: dizziness, betahistin, cerebrovascular disease, acoustic disturbances.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 4-8

Головокружение – это ощущение нарушения положения тела в пространстве. Больные с головокружением представляют гетерогенную группу и обращаются за помощью к врачам разных специальностей – оториноларингологам, терапевтам, кардиологам, неврологам, нейрохирургам. Это обусловлено тем, что головокружение может быть симптомом самых разных заболеваний: внутреннего уха (периферический ишемический кохлеовестибулярный синдром, реже – болезнь Меньера, отогенный лабиринтит, инфаркт лабиринта), корешка 8 нерва посттравматического и поствоспалительного генеза, а также центральных вестибулярных структур, обусловленных нарушением кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, рассеянным склерозом, опухолями задней черепной ямки.

Врачам общей практики важно понимать различие между вестибулярным и невестибулярным головокружением. Вестибулярное головокружение очень разнообразно, однако чаще всего характеризуется приступом системного вращения предметов или пациента, ощущением стремительного падения, «проваливания», вращения внутри головы, качания по волнам. После приступа больные длительное время отмечают нарушение равновесия, неустойчивость. Приступ продолжается от нескольких минут до нескольких часов, дней, часто сопровождается вегетативными и слуховыми нарушениями. Очень часто больные под головокружением подразумевают самые разнообразные ощущения, не относящиеся к поражению вестибулярного аппарата: дурноту, «предобморочное» состояние, чувство

легкого опьянения, нарушения четкости зрения и т.п., которые могут быть связаны с заболеваниями системы кровообращения (артериальная гипотония, пароксизмальные нарушения ритма сердца, внутричерепная гипертензия и др.). Головокружение может быть проявлением конституционально обусловленных вестибулопатий и невротических расстройств (психовегетативный синдром и пр.).

Эпидемиологическое исследование Г.В. Горностаевой и соавт. [1] показало, что распространенность синдрома головокружения в популяции трудоспособного возраста составляет 30% (у лиц, прошедших скрининг), в том числе у 14,6% головокружение являлось не только хроническим, но и частым (еженедельным). В ходе скрининга были выявлены разные формы цереброваскулярной патологии – начальные проявления недостаточности кровообращения мозга, транзиторные ишемические атаки, дисциркуляторная энцефалопатия, последствия инсульта. Они значительно чаще выявлялись у женщин (60%), чем у мужчин (30%).

В анамнезе больных с головокружением часто выявляются заболевания ушей (до 47%), вегетативно-сосудистая дистония (58-71%), вертебрально-базиллярная недостаточность. Более чем у 70% больных с головокружением наблюдается различная патология шейного отдела позвоночника, у половины – структурные и гемодинамические изменения позвоночных артерий (ПА). Так было выявлено, что ишемические периферические кохлеовестибулярные синдромы (ПКВС) развиваются на фоне аномалий, асимметрии диаметра и деформации ПА, в то время как центральные кохлеовестибулярные синдромы (ЦКВС) формируются на фоне стеноза, окклюзии и двусторонней деформации ПА, а также внутренних сонных артерий, как синдром «обкрадывания» вертебрально-базиллярной системы [2].

Исходя из полученных сведений о гемодинамических особенностях, лежащих в основе патогенеза ПКВС и ЦКВС, для лечения таких пациентов представляется целесообразным применение комбинации препаратов, улучшающих церебральную гемодинамику и оказывающих положительный эффект на устранение вестибулярных нарушений периферического и центрального уровня. С учетом важной роли в функционировании центральных и периферических вестибулярных структур гистаминергической системы было решено в качестве базового средства лечения синдрома головокружения использовать бетагистина дигидрохлорид – препарат (Бетасерк, фирма «Solvay Pharma»), имеющий структурное сходство с гистамином. Бетасерк выпускается в таблетках по 24 мг удобных для достижения оптимальной суточной дозы 48 мг, т.е. для приема по 1 таблетке 2 раза в день. Проведенные ранее [3,4,5] исследования, в том числе двойные слепые

контролируемые, свидетельствуют о его специфическом действии и высокой эффективности при головокружении. По данным литературы, препарат не вызывает призывания, а также седативного эффекта. Лечение Бетасерком оказывает положительное влияние и на сопутствующие симптомы (головные боли, проявления вегетативной дисфункции, нарушение равновесия и др.), и на показатели мозгового кровотока. Считается, что препарат оказывает специфическое действие в отношении головокружения системного характера. Он эффективен при периферических кохлеовестибулярных синдромах [2]. Специальная оценка целесообразности и эффективности применения Бетасерка при относительно легком головокружении у пациентов с начальными и обратимыми формами цереброваскулярных заболеваний не проводилась.

Цель исследования – у больных с головокружением выявление особенностей вестибулярных нарушений периферического и центрального уровня с помощью расширенного отоневрологического метода исследования, определение вида сосудистой патологии, лежащей в основе развития этих синдромов, и оценка изменения функционального состояния вестибулярного анализатора в результате лечения Бетасерком.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 40 женщин с длительно существующим и частым головокружением периферического уровня.

При неврологическом обследовании учитывались особенности головокружения, его характер, частота приступов, связь с изменением положения головы и тела, влияние на работоспособность и качество жизни. Уточнялась эффективность принимавшихся ранее препаратов. Больные были обследованы расширенным отоневрологическим методом. Исследовались коротко-латентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП), проводилось дуплексное сканирование магистральных артерий головы. Исследовались периферический и центральный отделы вестибулярного, слухового, обонятельного, вкусового анализаторов, а также определялись чувствительные и двигательные нарушения глотки и гортани. Методом объемной компрессионной осциллометрии проводилась регистрация основных параметров центральной гемодинамики (ударного и минутного объема циркулирующей крови, частоты сердечных сокращений) и артериального давления (диастолического, средне-динамического, конечного систолического, ударного, пульсового). Вестибулометрия включала в себя исследование спонтанного, позиционно-го и экспериментального нистагма, исследование слуховой функции с использованием камертональных проб, аудиометрии. У некоторых больных вестибулярная функция исследовалась с применением компью-

терной электронистагмографии. Экспериментальные вестибулярные (калорическая и вращательная) пробы позволяли изучать продолжительность экспериментального нистагма, амплитуду, ритм, соотношение фаз, латентный период, скорость медленной фазы нистагма, а также соответствие выраженности нистагма, головокружения и вегетативных проявлений. При периферическом поражении все компоненты вестибулярной реакции протекают гармонично, а при центральном – дисгармонично. Периферическое головокружение протекает на фоне раздражения одного лабиринта, сопровождается односторонним спонтанным нистагмом, вегетативными реакциями, снижением слуха. Центральное головокружение характеризуется двусторонним спонтанным нистагмом, выраженным экспериментальным нистагмом в сочетании с отсутствием вегетативных и сенсорных реакций, нарушения слуховой функции выражены слабо.

Больным провели курс лечения Бетасерком в дозе 48 мг/сут в течение 2 мес.

Результаты и обсуждение

Признаки ПКВС наблюдались у 30 больных, а признаки ЦКВС - у 34 больных.

Вестибулярные нарушения у обследованных больных характеризовались широким спектром периферических вестибулярных синдромов.

У 21 (52,5%) больной из 40 приступы головокружения носили несистемный характер, у остальных отмечалось чередование несистемного и системного головокружения. У 28 (70,0%) больных частота приступов нарастала постепенно, у остальных они были частыми (не реже одного в неделю) с момента появления. У 31 (77,5%) женщины длительность приступов головокружения составляла от нескольких минут до нескольких часов, у 6 (15,0%) женщин они были очень кратковременными и длились секунды, а у 3 (7,5%) головокружение носило затяжной характер и могло продолжаться сутками. У 39 (97,5%) больных приступы были связаны с переменой положения головы или туловища. У большинства лиц изучаемой группы головокружение носило хронический характер – беспокоило на протяжении 5–10 лет.

Снижение работоспособности в связи с головокружением отмечали 35 (87,5%) больных, ограничение возможности заниматься домашними делами – все пациентки. Временная нетрудоспособность, связанная с головокружением, отмечалась у 15 (37,5%) больных, причем у 7 – повторно. Практически все больные жаловались на снижение качества жизни. Хотя 29 (72,5%) больных в связи с головокружением обращались в лечебные учреждения и принимали различные препараты, лечение чаще было нерегулярным или кратковременным. Только 11 (37,9%) из этих 29 больных отме-

чали положительный эффект от проведенного лечения.

У половины пациенток отмечалась наследственная отягощенность в отношении болезней системы кровообращения (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания). Легкую травму головы в прошлом перенесли 14 (35,0%) больных с головокружением, причем у 5 она была повторной. Однако связь появления головокружения с травмой отмечали лишь 3 из этих 14 больных. У 26 (65,0%) больных была, вероятнее всего, конституционно обусловленная вестибулопатия: с детства отмечалась повышенная чувствительность к вестибулярным нагрузкам и непереносимость качелей, каруселей, головокружение и тошнота при пользовании легковым транспортом и др. Перенесенные воспалительные заболевания среднего уха в анамнезе (без обострения в настоящее время) выявлены у 11 (27,5%) женщин. Снижение слуха одностороннее – у 17 (42,5%), у 9 – двустороннее, шум в ушах – у 23 (57,5%), шум в голове – у половины больных.

У 5 (12,5%) пациенток при неврологическом осмотре отмечался горизонтальный нистагм, у 34 (85,0%) – болезненность при пальпации паравертебральных точек или остистых отростков шейного отдела позвоночника. У 32 (80,0%) больных была неустойчивость при ходьбе. У большинства обследованных больных с клиническими начальными и обратимыми формами цереброваскулярной патологии наряду с головокружением отмечались и другие «церебральные» жалобы: головная боль у 36 (90,0%), шум в голове у 50%, нарушение памяти у 36 (90,0%), быстрая утомляемость у 38 (95,0%) пациентов.

При отоневрологическом обследовании выявлялась симптоматика ПКВС в виде одностороннего спонтанного нистагма у 9 больных с гармоничным отклонением рук и туловища в сторону медленного компонента. Регистрировались двусторонняя гипорексия (33%) и асимметрия по лабиринту (56%), в единичных случаях – двусторонняя гиперрефлексия после проведения экспериментальных вестибулярных проб. Оптико-нетический нистагм был сохранен у всех больных. Одно- и двусторонняя сенсоневральная тугоухость была выявлена у 62% больных, как при аудиометрии, так и при исследовании КСВП. Кондуктивная тугоухость выявлена у больных с сопутствующим поражением среднего уха рубцово-адгезивного характера (25,5%).

В основе развития ишемических ПКВС у обследованных больных лежит гемодинамическая недостаточность в конечных артериях вертебрально-базилярной системы на фоне артериальной гипертонии и различных структурных изменений позвоночных и внутренних сонных артерий. Артериальная гипертония (артериальное давление 140/90 мм рт. ст. и выше) диагностирована у 31 (78%) больной. У 14 из них в ана-

мнезе отмечались гипертонические кризы, сопровождавшиеся во многих случаях головокружением. Структурные изменения позвоночных артерий (ПА) характеризовались деформациями, односторонней гипоплазией и асимметрией диаметров ПА. Деформации и стенозы внутренних сонных артерий (ВСА) были выявлены в единичных случаях, что указывало на сочетанное поражение ПА и ВСА у больных артериальной гипертонией. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография не выявили очагов ишемии в головном мозге.

Итак, у большинства больных с периферическим головокружением при клинических начальных и обратимых формах цереброваскулярной патологии выявляется сопутствующая патология (артериальная гипертония, часто с кризовым течением, нарушение равновесия и неустойчивость при ходьбе, боли в области шеи, снижение слуха, различные «церебральные» жалобы и др.). У всех больных, несмотря на преобладание относительно нетяжелых и кратковременных приступов головокружения, отмечалось снижение работоспособности, приводящее к ухудшению качества жизни. Однако больные редко обращались к врачу и получали адекватное лечение.

Основным заболеванием, на фоне которого развивались ЦКВС, был атеросклероз в сочетании с артериальной гипертонией. Клинические проявления ЦКВС имеют ряд характерных особенностей: двусторонний спонтанный нистагм, гиперрефлексия калорического и послевращательного нистагма, нарушение оптокинетического нистагма. Центральные вестибулярные нарушения сопровождались центральными слуховыми изменениями, слуховые жалобы, как правило, слабо выражены и не беспокоят больного. Сопоставление ЦКВС с состоянием кровотока в ПА выявило наличие двусторонних деформаций у 62% больных, стенозов и окклюзий у 38%, что сопровождалось гемодинамически значимым дефицитом кровотока в вертебрально-базиллярной системе (ВБС), на фоне которых и формировались центральные вестибулярные нарушения. Деформации ВСА встречались достаточно часто у больных с ЦКВС и были обусловлены наличием артериальной гипертонии и атеросклероза в течение нескольких лет. Кроме структурных изменений сосудов ВБС в развитии ЦКВС имеют значение дополнительные факторы, обусловленные нарушением центральной гемодинамики: повышением артериального давления, уменьшением ударного и минутного объемов циркулирующей крови, снижением частоты сердечных сокращений. Сочетание артериальной гипертонии с патологией магистральных артерий головы (МАГ) требует адекватной гипотензивной терапии, у этой группы больных, не приводящей к обкрадыванию ВБС, за счет снижения частоты сердечных сокращений и уменьшения минут-

ного объема циркулирующей крови. Появление головокружения, усиление шума в голове на фоне гипотензивной терапии указывают на уменьшение кровообращения в ВБС и требуют обследования больного на предмет состояния МАГ.

Проведение больным компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга подтверждает наличие мелких сосудистых очагов ишемии в головном мозге у больных артериальной гипертонией, атеросклерозом и патологией МАГ.

После завершения курса лечения Бетасерком у 97% больных с ПКВС отмечено уменьшение выраженности и частоты приступов головокружения, при этом у 4 (13,3%) они полностью прекратились, у 18 (60,0%) улучшение было существенным, у 7 (23,3%) — относительно небольшим и лишь у 1 больной улучшения состояния не было отмечено. При ЦКВС головокружение прекратилось у 15 (44%), уменьшилось у 16 (47%) и не было эффекта от лечения у 3-х больных (9%). Шум в ушах уменьшился только у 6 больных, улучшение слуха имело место у 11 больных. Проведенное исследование показало достаточно высокую эффективность Бетасерка у больных не только с периферическим, но и с центральным головокружением.

Положительная динамика при применении Бетасерка наблюдалась и в отношении сопутствующих жалоб и синдромов. Так, улучшение наступило у 11 (73,3%) из 15 больных со снижением слуха, у 21 (91,3%) из 23 больных с шумом в голове или в ушах. Из 24 больных, отмечавших неустойчивость при ходьбе, улучшение походки отметили 22 (91,7%), причем у 9 из них пошатывание при ходьбе полностью прекратилось.

После лечения Бетасерком у 25 (83,3%) больных улучшилась работоспособность, у 28 (93,3%) стало легче заниматься домашними делами, у 29 (96,7%) повысилась оценка качества жизни, в том числе у 19 — существенно.

При отоневрологическом обследовании после лечения у 23 (76,7%) пациентов зафиксировано улучшение функционального состояния вестибулярного анализатора. Оценка основного параметра нистагма — скорости медленной фазы экспериментального нистагма показала ее уменьшение через 30 дней приема препарата, вестибулярные реакции имели тенденцию к симметричности, что сопровождалось клиническим эффектом снижения головокружения. Повторное исследование слуховой функции методом КСВП было проведено 20 пациентам с измененными до лечения показателями. Улучшение проведения акустического сигнала отмечено у 13 (65,0%), причем у 6 (30%) до нормы, в то же время у 6 (30%) параметры КСВП не изменились.

Таким образом, у всех пациентов с головокружением установлены нарушения функции как перифериче-

ского, так и центрального отделов вестибулярного анализатора. Большинство пациенток с головокружением предъявляли также жалобы на снижение слуха, шум в ушах и голове, неустойчивость при ходьбе. Все страдающие головокружением отмечали снижение работоспособности, быструю утомляемость, изменение настроения. При отоневрологическом обследовании у пациентов даже с относительно нетяжелыми присту-

ми определяются изменения функции разных отделов вестибулярного анализатора. Лечение препаратом Бетасерк улучшило состояние 97% больных с головокружением при начальных и обратимых формах цереброваскулярных заболеваний, при этом в значительной степени уменьшилась выраженность сопутствующих слуховых нарушений.

Литература

1. Горностаева Г.В., Варакин Ю.Я., Алексеева Н.С. и др. Эпидемиология, клиника и лечение Бетасерком головокружения при начальных и обратимых формах цереброваскулярной патологии. Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова, 2005;105(9):14-17
2. Алексеева Н.С. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе и периферические кохлеовестибулярные синдромы. Атмосфера. Нервные болезни 2005;(1): 20-24
3. Амелин А.В., Скоромец А.А., Гончар М.А. и др. Сравнительная эффективность Бетасерка и циннаризина при лечении головокружения у пациентов с мигренью. Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова 2003;103(5):43-48
4. Афанасьева С.А., Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М. Изолированное системное головокружение: патогенез и эффективность бетагистина (Бетасерка). Неврол. Журн. 2003;8(4): 38-41
5. Исмагилов М.Ф., Волков Ю.В. Вестибулярные головокружения у больных с вегетативными кризами. Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова 1998;98(10):4-7

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

М.В. Мельник, А.М. Шилов, И.Р. Ким, О.Н. Ретивых, А.А. Сарычева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Хроническая сердечная недостаточность и железодефицитная анемия.

М.В. Мельник, А.М. Шилов, И.Р. Ким, О.Н. Ретивых, А.А. Сарычева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Было обследовано 62 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с железодефицитной анемией (ЖДА), которым на фоне стандартной терапии ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, диуретики, сердечные гликозиды) проводилась коррекция дефицита железа путем внутривенного введения Венофера с последующим назначением Ферро-Фольгаммы (средняя суточная доза железа $137,75 \pm 5$ мг). После лечения уровень сывороточного железа увеличился на 95,5%, а уровень гемоглобина - на 9,8%. Фракция выброса левого желудочка увеличилась на 32,2%, а толерантность к физической нагрузке - на 47,6%. До лечения у 32 больных ХСН с ЖДА (51,6%) был III функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, а у 16 пациентов (25,8%) - IV ФК. После лечения у 18 больных (29%) ХСН выявлен I ФК, а у 26 больных - II ФК и только у 18 больных - III ФК ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, железодефицитная анемия

РФК 2007; 1: 9-14

Chronic heart failure and iron-deficient anemia

M.V. Melnik, A.M. Shilov, I.R. Kim, O.N. Retivykh, A.A. Saricheva

Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov

62 chronic heart failure (CHF) patients with iron-deficient anemia (IDA) were studied. Standard CHF therapy (angiotensin converting enzyme inhibitors, β -blockers, diuretics, cardiac glycosides) was accompanied with the correction of iron deficiency by intravenous injection of Venofer and subsequent Ferro-Folgamma prescription (average daily dose of iron $137,75 \pm 5$ mg). After treatment serum iron level increased by 95,5% and hemoglobin level - by 9,8%. Left ventricular ejection fraction increased by 32,2% and physical activity tolerance - by 47,6%. Before treatment 32 CHF patients with IDA (51,6%) had III functional class (FC) of CHF according to NYHA and 16 patients (25,8%) - IV FC. After treatment I FC was observed in 18 CHF patients (29%), II FC - in 26 patients and only 18 patients demonstrated III FC of CHF.

Key words: chronic heart failure, iron-deficient anemia

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 9-14

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – неспособность сердца перекачивать объем крови, необходимый для метаболического обеспечения организма в состоянии нагрузки или покоя, занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и инвалидизации среди населения земного шара. Распространенность ХСН среди населения европейских стран достигает 2%, в России по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН – 5,6%. Основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ревматические пороки сердца, миокардиты, а также анемии различного происхождения.

В иностранной литературе часто встречается термин **анемия хронического заболевания**. Такие анемии нередко являются следствием тяжелой пато-

логии – ХСН, болезней почек, хронических инфекций, онкологических заболеваний и в значительной степени определяют объем и стоимость медицинской помощи, качество жизни пациентов.

По данным ежегодного отчета ВОЗ (1998), дефицит железа выявляется у 3,6 млрд населения, а железодефицитной анемией (ЖДА) страдают 1,8 млрд человек. ЖДА является распространенным анемическим синдромом, составляет, по данным различных авторов, 80-90% всех анемий и в настоящее время не отмечается тенденции к уменьшению этих показателей [6]. Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии анемии при ХСН, включало 12 065 пациентов и показало, что в 27% случаев анемия имела характер железодефицитной, в 8% случаев была выявлена V_{12} – зависимая анемия и в 7% – фо-

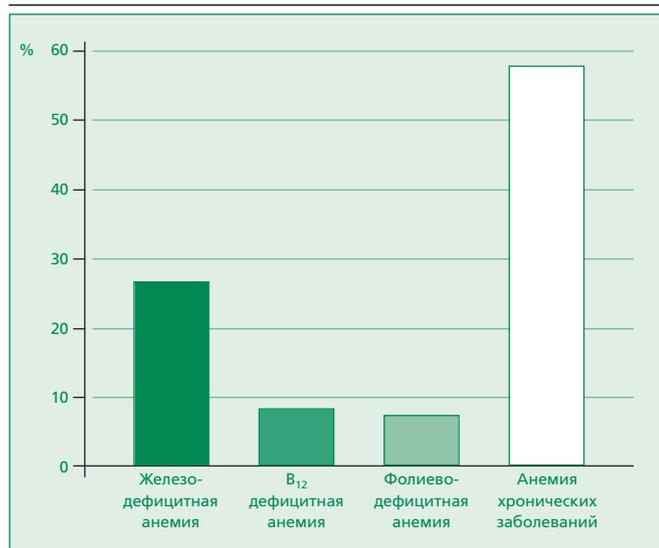


Рис. 1. Распределение видов анемий при ХСН

лиеводефицитная, а в 58% – анемии хронических заболеваний (рис. 1).

В России (по данным отдела медицинской статистики и информатики Информационно-аналитического центра МЗ РФ от 2001 г) насчитывалось 480 тыс больных анемией, из них примерно 432 тыс – ЖДА [1, 4-6]. Поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение ЖДА, усугубляющей тяжесть ХСН, являются актуальными.

Анемия у пациентов с ХСН встречается от 14 до 79%, находится в прямой зависимости от возраста и пола пациента, тяжести функционального класса ХСН: у лиц старше 65 лет анемия встречается у 90 мужчин и у 69 женщин на 1000 населения (в молодые годы анемия значительно чаще наблюдается у женщин). В возрасте старше 85 лет она выявляется у 27-40% мужчин и 16-21% женщин [7, 8, 12, 14, 15].

Данные многочисленных эпидемиологических исследований и собственный опыт свидетельствуют о том, что лица с ХСН – это пациенты пожилого возраста, имеющие, как правило, сопутствующие заболевания, среди которых часто отмечаются различные заболевания ЖКТ, в том числе атрофический гастрит, хронический колит, анемия различного происхождения, хроническая почечная недостаточность [14].

Анемия любой этиологии способна вызвать развитие или осложнить течение ХСН, особенно сопутствующая железодефицитная анемия. У больных, госпитализированных по поводу ХСН, средний уровень гемоглобина колеблется около 120 г/л (нижняя граница нормы), что косвенно свидетельствует о наличии латентной или клинически проявляемой анемии у большинства больных ХСН и ИБС, которая усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию ХСН [13].

Фремингемское исследование показало, что анемия является независимым фактором риска для больных ХСН, а результаты исследования SOLVD показали, что уровень гематокрита является независимым фактором смертности при ХСН. За 33 мес наблюдения за больными ХСН смертность составила 22, 27 и 34% для величин гематокрита 40 – 44%, 35 – 39% и менее 35% соответственно. По данным исследования историй болезни 91 316 больных, госпитализированных по поводу обострения ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем артериальная гипертония или наличие ИБС с хирургической пластикой коронарных артерий [12].

На сегодняшний день недостаток железа (дефицит) является одной из наиболее частых причин нарушения психического и физического развития, поведения и работоспособности, серьезной проблемой для здоровья общества. Железодефицит (гипосидероз, сидеропения) встречается почти у половины населения земного шара, служит наиболее частой причиной анемии и остается одной из серьезных проблем здравоохранения во всем мире.

ЖДА представляет собой клинко-гематологический синдром, возникающий при развитии дефицита железа (Fe) вследствие различных патологических (физиологических) процессов, и характеризуется снижением уровня гемоглобина в сочетании с клиническими признаками анемии и сидеропении [3, 4].

Факторами, приводящими к развитию анемии у больных ХСН, могут быть мальабсорбция (как результат венозного застоя в желудочно-кишечном тракте), сердечная кахексия, связанная с компенсаторной гиподинамией и неполноценным питанием, применение аспирина. Длительное применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН может приводить к снижению уровня гемоглобина через подавление секреции эритропоэтина (ЭПО) эндотелием почечных канальцев. Другой причиной развития анемии являются опухолеро-некротический фактор, уровень которого повышается у пациентов с ХСН и коррелирует с тяжестью анемии.

Потенциальные причины развития анемия при ХСН

1. Ишемическое повреждение костного мозга.
2. Снижение синтеза ЭПО в почках.
3. Нарушение захвата ЭПО костным мозгом.
4. Снижение высвобождения Fe из ретикуло-эндотелиальной системы.
5. Токсическое действие цитокина тумор-некротического фактора – α (TNF α).
6. Микрокровотечения вследствие длительного приема препаратов аспирина.
7. Подавление синтеза ЭПО длительным приемом иАПФ; [7, 9, 10, 11].

D.S. Silverberg (2001) при обследовании 142 больных ХСН выявил прямую зависимость функционального класса (ФК) ХСН от уровня гемоглобина (Hb): при Hb > 137 г/л IV ФК был только в 9,1% наблюдений, а при Hb < 109 г/л IV ФК был в 79,1% наблюдений.

У 62 наблюдавшихся нами больных ХСН в сочетании с ЖДА (Hb ≤ 120 г/л, сывороточное Fe ≤ 10 мкмоль/л) выявлена прямая зависимость тяжести ФК ХСН от уровня гемоглобина: II ФК – Hb = 102,3 ± 3,1 г/л, III ФК – Hb = 97,6 ± 2,1 г/л, IV ФК – Hb = 84,4 ± 3,1 г/л.

Клиническая картина ЖДА

У больных ЖДА имеет место мышечная слабость, которая не наблюдается при других видах анемий и является проявлением сидеропении. Один из типичных признаков ЖДА – поражение слизистой ЖКТ. В связи с этим возникло неправильное представление о том, что первичным звеном в патогенезе ЖДА являются заболевания слизистой желудка и тонкого кишечника с нарушением всасывания железа. У большинства пациентов с ЖДА снижается аппетит, возникает потребность в кислой, острой пище. В более тяжелых случаях наблюдаются извращения обоняния и вкуса (*pica chlorotica*): употребление в пищу мела, известки, сырых круп. В 25% наблюдается глоссит и изменения слизистой полости рта, что ведет к снижению вкусовых ощущений, появлению чувства покалывания, жжения и распирания языка, особенно на его кончике. При осмотре обнаруживаются атрофические изменения слизистой оболочки языка, трещины на кончике и по краям, в более тяжелых случаях – афтозные изменения с участками покраснения неправильной формы – «географический язык». Атрофический процесс также захватывает слизистую губ: появляются трещины и «заеды» в углах рта (хейлоз), изменения зубной эмали. Характерен синдром сидеропенической дисфагии (синдром Пламмера – Винсона), который проявляется затруднением глотания сухой и плотной пищи, чувством першения, наличия инородного тела в глотке, что в некоторых случаях приводит к употреблению только жидкой пищи.

Нарушения функции желудка (тошнота, отрыжка, ощущение тяжести в эпигастрии после еды) вызваны наличием атрофического гастрита и ахилии, которые определяются морфологическими (биопсия слизистой оболочки) и функциональными (желудочная секреция) исследованиями. Признаки тканевой сидеропении быстро исчезают после приема препаратов железа.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при ЖДА больные жалуются на сердцебиение, одышку, загрудинные боли, появление отеков. Имеет место расши-

рение границ сердечной тупости влево, выслушивается анемический систолический шум на верхушке и легочной артерии, «шум волчка» на яремной вене, гипотензия и тахикардия. На ЭКГ регистрируются признаки нарушения фазы реполяризации.

Проявлением дефицита железа иногда является лихорадка, температура обычно не превышает 37,5°C и снижается после лечения препаратами железа.

Течение ЖДА хроническое, с периодами обострения и ремиссии. При отсутствии правильной патогенетически обоснованной терапии ремиссии неполные и сопровождаются симптомами тканевой сидеропении.

Лабораторная диагностика ЖДА

При выявлении ЖДА решающее значение имеют данные лабораторных исследований крови, костного мозга и обмена железа. Картина крови характеризуется наличием признаков гипохромной микроцитарной анемии со снижением концентрации Hb и цветового показателя (<0,7). Гипохромия – уменьшение средней концентрации Hb в эритроцитах (МСН < 24 пг); микроцитоз – уменьшение размеров эритроцитов (МСV < 75 нм) При значительном дефиците железа снижается уровень гематокрита < 35%. В мазках крови преобладают небольшие гипохромные эритроциты, аннулоциты (эритроциты в виде колец с отсутствием Hb в центре), эритроциты неодинакового размера и формы (анизоцитоз, пойкилоцитоз). При тяжелых анемиях могут появляться эритробласты. Только при анемии, развившейся на фоне кровопотери, непосредственно после кровотечения количество ретикулоцитов повышается, что является важным признаком ЖДА при кровотечении. Осмотическая резистентность эритроцитов мало изменена или несколько повышена. Количество лейкоцитов имеет нерезко выраженную тенденцию к снижению, без изменения лейкоцитарной формулы. Количество тромбоцитов нормальное, с некоторым увеличением при кровотечениях [3, 4].

В костном мозге при ЖДА можно обнаружить эритробластическую реакцию с задержкой созревания и гемоглобинизации эритробластов на уровне полихроматофильного нормоцита. Костный мозг в большинстве случаев гиперпластичен. Увеличивается соотношение клеток белого и красного ряда, с преобладанием последнего (эритробласты составляют 40-60% всех клеток) [3].

Существует ряд тестов, позволяющих изучить динамику нарушений обмена железа в организме. Уровень железа в сыворотке крови здоровых людей (по методу Henry) составляет у мужчин от 12,5 до 32 ммоль/л, у женщин на 15% меньше; при дефиците железа он снижается до 5 ммоль/л и менее. Общая железосвязывающая способность плазмы крови (или

общий трансферрин сыворотки) при ЖДА увеличивается (норма 50–65 мкмоль/л). Около 1/3 всего количества трансферрина сыворотки связано с железом (показатель насыщения трансферрина железом). Остальное количество трансферрина свободно и характеризует скрытую железосвязывающую способность сыворотки крови. У больных с дефицитом железа происходит снижение трансферрина до 10–20 мг/л, но при этом увеличивается скрытая железосвязывающая способность плазмы [6].

Таким образом ранняя диагностика и своевременная коррекция ЖДА являются актуальными в общей проблеме профилактики, лечения и улучшении прогноза при ХСН.

Цель лечения ЖДА при ХСН – достижение нормально-допустимого уровня Hb (≥ 120 г/л) путем перорального или парентерального (в/в) введения необходимого количества железа [6, 9]. В лекарственных препаратах железо может быть представлено в 2 видах: **ионизированном** (Fe^{++}) в составе органических или неорганических солей (фумарат, лактат, сульфат, хлорид) и **неионном** в составе комплексов, содержащих окисное железо (Fe^{+++} – железо гидроксит полимальтозат или сахарозный комплекс). Препараты ионизированного железа используются только перорально, препараты комплексов окисного железа – парентерально.

Пероральные железосодержащие препараты – препараты выбора для многих пациентов с ХСН и ЖДА вследствие их эффективности и низкой стоимости. Однако в 45% случаев среди пациентов с ЖДА на фоне приема железосодержащих препаратов (примерно через 1 ч после приема) появляются симптомы раздражения верхнего отдела ЖКТ, которые могут быть легкими (в виде тошноты, дискомфорта в эпигастриальной области) или тяжелыми (абдоминальные боли, рвота). С целью ограничения побочных эффектов следует снижать расчетную дозу или принимать препараты во время еды, однако в этих случаях всасывание железа уменьшается [5, 6, 9].

В настоящее время оптимальным препаратом для перорального применения при лечении ЖДА является Ферро-Фольгама (Woerwag Pharma) – комбинированный препарат, одна капсула которого содержит 100 мг сульфата железа, 5 мг фолиевой кислоты, 10 мкг цианокобаламина и 100 мг аскорбиновой кислоты, с минимальными побочными эффектами по сравнению с другими железосодержащими препаратами для перорального применения.

Внутривенное восполнение запасов железа рекомендуется в следующих случаях:

- у пациентов с непереносимостью пероральных препаратов железа;
- у больных ЖДА, когда необходимо быстрое вос-

полнение железа;

- у пациентов в послеоперационном или послеродовом периоде;
- в клинических ситуациях, связанных с плохим усвоением железа перорально.

Следует отметить, что риск развития побочных явлений ограничивает использование препаратов железа для внутривенного введения. Среди пациентов, получавших декстран железа в/в, в 0–2,3% случаев имели место анафилактические реакции в виде сердечно-сосудистого коллапса и дыхательной недостаточности. Напротив, Fe^{+++} – гидроксит сахарозный комплекс – Венофер (Vifor) обладает высокой безопасностью и представляет альтернативный препарат с низким риском развития побочных реакций. При использовании этого железосодержащего препарата в/в у тысячи пациентов анафилактические реакции возникли только в 0,0046% наблюдений [9].

Расчет дозы железосодержащего препарата при лечении ЖДА следует производить индивидуально с учетом дефицита железа у больного по формуле:

общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) \times (150 – Hb больного)(г/л) \times 0,24 + 500 мг, где коэффициент 0,24 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (содержание железа в Hb = 0,34%, объем крови 7%, 1000 – коэффициент перевода «г» в «мг»), 500 – количество депонированного железа в норме для пациентов с массой более 35 кг.

Наш опыт коррекции железодефицита основан на лечении 62 больных ХСН в сочетании с ЖДА. Степень ХСН оценивали по классификации Научного общества сердечной недостаточности (2001), функциональный класс ХСН оценивали по классификации NYHA и нагрузочному тесту – количество метров за 6 мин ходьбы без отдышки [2]. Результаты обследования до и после лечения представлены в табл. 1.

В стандартную программу лечения ХСН (иАПФ, β -блокаторы, сердечные гликозиды, диуретики) были включены парентеральные – Венофер (Fe^{+++} – гидроксит сахарозный комплекс) и пероральные препараты железа – Ферро-Фольгама (1 капсула содержит 100 мг сульфата железа, 5 мг фолиевой кислоты, 10 мкг цианокобаламина и 100 мг аскорбиновой кислоты).

Венофер вводили в/в в течение 7–10 дней (в среднем суммарная доза Fe для пациента составила $1444,6 \pm 27,1$ мг), затем в течение 2–3 нед переходили на пероральный прием Ферро-Фольгаммы (в среднем суточная доза чистого Fe для пациентов составила $137,75 \pm 7,5$ мг, что соответствовало 3,7 капсулы в сутки). К моменту выписки из стационара отмечено увеличение сывороточного железа на 95,5% и концентрации Hb – на 9,8%, что сопровождалось улучшением показателей центральной гемодинамики: фракция выброса возрасла на 32,2%,

Таблица 1. Динамика показателей центральной гемодинамики, уровня гемоглобина и сывороточного железа до и после лечения (ФВ-фракция выброса, УО-ударный объем)

До лечения			
II А ст., n = 26 (54,2%)		II Б ст., n = 36 (45,8%)	
II ФК ХСН (NYHA) n = 14	III ФК ХСН (NYHA) n = 12	III ФК ХСН (NYHA) n = 20	IV ФК ХСН (NYHA) n = 16
ФВ% = 47,8±1,8	ФВ% = 46,1±1,5	ФВ% = 44,6±1,6	ФВ% = 36,4±1,9
УО мл = 46,2±3,6	УО мл = 43,1±2,5	УО мл = 43,2±1,6	УО мл = 40,3±1,6
Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)
408,9 ±25,2	295,1±26,1	257,3±24,2	125,4±27,3
Hb = 100,3±3,5 г/л		Hb = 86,73±4,3 г/л	
Fe сыворотки (моль/л) = 6,21±0,22		Fe сыворотки (моль/л) = 6,02±0,17	
После лечения			
I ФК ХСН (NYHA) n = 18	II ФК ХСН (NYHA) n = 8	II ФК ХСН (NYHA) n = 18	III ФК ХСН (NYHA) n = 18
ФВ% = 59,4±2,8	ФВ% = 53,9±1,8	ФВ% = 51,7±2,6	ФВ% = 46,4±1,9
УО мл = 56,2±4,1	УО мл = 55,4±3,5	УО мл = 50,2±3,7	УО мл = 49,4±4,6
Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)
455,6±26,2	398,1±26,1	409,3±25,8	346±24,3
Hb = 109,1±3,5 г/л		Hb = 108,2±4,2 г/л	
Fe сыворотки (моль/л) = 12,5±0,7		Fe сыворотки (моль/л) = 11,5±0,68	

Таблица 2. Динамика ФК (NYHA) ХСН до и после лечения

ФК ХСН	До лечения	После лечения
I	0	18
II	14	26
III	32	18
IV	16	0

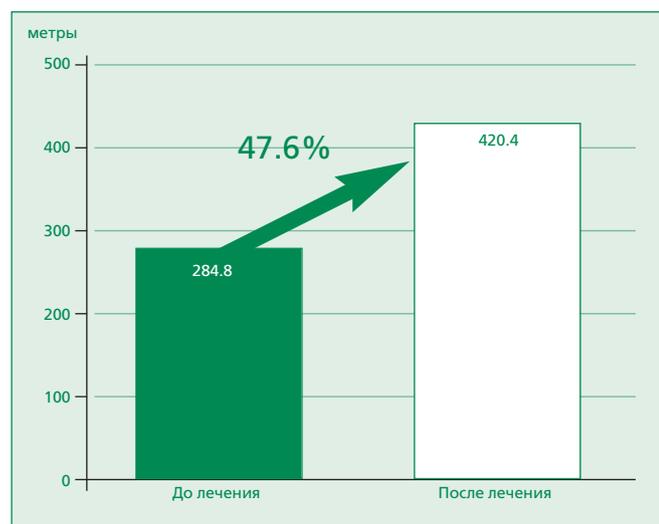


Рис. 2. Динамика толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы)

ударный объем увеличился на 51,7%, а толерантность к физической нагрузке возрасла на 47,6% (рис. 2).

Улучшение насосной деятельности сердца способствовало более эффективному устранению клинических признаков ХСН и переходу пациентов в более благополучный функциональный класс (табл. 2). Так, до лечения у 32 пациентов ХСН с ЖДА (51,6%) был III ФК(NYHA), у 16 пациентов (25,8%) – IV ФК(NYHA), после лечения 18 пациентов (29%) перешли в I ФК (NYHA), 26 больных к концу лечения имели II ФК (NYHA) и только 18 пациентов имели III ФК (NYHA) ХСН.

Аналогичную динамику со стороны показателей центральной гемодинамики при лечении ХСН с одновременной коррекцией ЖДА приводят и другие исследователи [13,16 – 18].

Таким образом, коррекция анемии, является очень важным (если не жизненно необходимым) дополнением к комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся ХСН.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003; 4(5): 224-227.
2. Беленков Ю.Н. Классификация хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2001; 2(6): 249-250.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М. «Медицина». 1985; 2: 3-160.
4. Вуд Мари Э., Банн Пол А., Токарев Ю.Н., Бухин А.Е. Секреты гематологии и онкологии. Русский Медицинский журнал. 2002; №28.
5. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемии. Русский медицинский журнал. 2004; 12(14): 893-897.
6. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. М. Медпрактика, 2004: 3-28.
7. Луговская С.А. Патогенез и диагностика анемий при хронических заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 1997; 112: 19-22.
8. Alexander M., Grumbach K., Remy L. et al. Congestive heart failure hospitalization and survival in Califon patterns according to race ethnicity. Am. Heart J. 1999; 137: 919-927.
9. Burns D.L, Mascioli E.A., Bistrain B.R. Parenteral iron dextran: a review. Nutrition. 1995; 11: 163-168.
10. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. Eur.J. Heart Fail. 2000; 2: 393-398.
11. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Tonnessen T., et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. Am J Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002; 282: 166-172.
12. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure. Framingham Study insights. Eur. Heart J., 1987; 8 Suppl.F: 23-26.
13. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure. J. Cardiol. 2003; 91: 888- 891.
14. Miller L.W., Myssov E.D. Epidemiology of heart failure. Cardiol. Clin. 2001; 19: 547-555.
15. Robinson B. Cost of anemia in the elderly. J Am Geriatr Soc. 2003; 51 (3 Suppl): S14-7.
16. Salahudeen AK., Oliver B., Bower J.D., et al. Increase in plasma esterified F2-isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis. Kidney Int. 2001; 60: 1525-1531.
17. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interact between Heart Failure, Renal Failure and Anemia; The Cardio-Renal Anemia Syndrome. Blood Purification. 2004; 22: 277-284.
18. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestiv heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. A randomized controlled study. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1775-1780.

ВЛИЯНИЕ СИМПАТОМИМЕТИКОВ НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.Г. Фомина, Г.К. Махнач, Д.А. Затейщикова, А.И. Тарзиманова

Кафедра факультетской терапии №2, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Влияние симпатомиметиков на электрокардиографические показатели у больных бронхиальной астмой

И.Г. Фомина, Г.К. Махнач, Д.А. Затейщикова, А.И. Тарзиманова

Кафедра факультетской терапии № 2, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Цель. Изучить влияние симпатомиметиков на электрокардиографические показатели у больных бронхиальной астмой (БА) в период обострения заболевания, осложненного дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков.

Материал и методы. В исследование было включено 40 больных персистирующей формой БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, осложненного дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков. Всем больным проводилось электрокардиографическое исследование с последующим анализом зубца Р, интервалов QRS, QT, расчетом продолжительности и дисперсии скорректированного интервала QT (dQTc).

Результаты. Величина dQTc коррелировала со степенью тяжести БА и составила $76,8 \pm 5,9$ мс^{1/2}, $87,9 \pm 5,1$ мс^{1/2}, $87,8 \pm 3,1$ мс^{1/2} при БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, соответственно. Была выявлена положительная корреляция между dQTc и длительностью БА. Величина dQTc зависела от длительности приема β-агонистов и наличия их передозировки. В группе больных с частотой приема симпатомиметиков более 20 доз в сутки средняя продолжительность dQTc составила $89,0 \pm 5,8$ мс^{1/2}.

Заключение. dQTc возрастает с увеличением продолжительности БА и зависит от степени тяжести БА. Передозировка β-агонистов приводит к увеличению dQTc, что прогностически неблагоприятно в отношении нарушений ритма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, передозировка симпатомиметиков, нарушения ритма, дисперсия интервала QT.

РФК 2007; 1: 15-20

Effects of sympathomimetic agents on electrocardiogram indexes in patients with bronchial asthma

I.G. Fomina, G.K. Makchnach, D.A. Zateyschikova, A.I. Tarzimanova

Chair of Faculty Therapy N2, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov

Aim. To study effects of sympathomimetic agents on electrocardiogram (ECG) indexes in patients with bronchial asthma (BA) in exacerbation stage complicated by respiratory insufficiency and sympathomimetic agents overdose.

Material and methods. 40 patients with persistent BA of various severities with respiratory insufficiency and sympathomimetic agents overdose were investigated. ECG was performed and P wave, QRS, duration and dispersion of corrected QT interval (QTc) were analyzed.

Results. Mean QTc dispersion correlated with asthma severity and was $76,8 \pm 5,9$ ms^{1/2}, $87,9 \pm 5,1$ ms^{1/2}, $87,8 \pm 3,1$ ms^{1/2} in patients with mild, moderate and severe BA, respectively. Significant correlation between QTc dispersion and BA duration was found. QTc dispersion level was directly connected with duration of use of β-agonists and their overdose. Average QTc dispersion in patients who used more than 20 daily doses of inhaled β-agonists was $89,0 \pm 5,8$ ms^{1/2}.

Conclusion. Increase in QTc dispersion directly depends on BA duration and severity. β-agonist overdose results in growth of QTc dispersion, which has arrhythmogenic potential.

Key words: bronchial asthma, sympathomimetic agent overdose, rhythm disorders, dispersion of QT interval

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 15-20

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В общей популяции БА встречается более чем в 5% случаев. В России БА болеют приблизительно 7 млн человек [2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в диагностике и лечении БА, во многих странах отмечается рост смертности от этого заболевания — ежегодно от него умирают более 2 млн человек, при этом среди них возросло число лиц молодого возраста. Нередко у значительного числа больных смерть наступает внезапно [5].

Высокая летальность у данной категории больных, в том числе и внезапная смерть, могут быть обусловлены внелёгочными причинами — нарушениями сердечного ритма, инфарктом миокарда, острой сердечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения [21].

У больных БА могут отмечаться практически все виды нарушений сердечного ритма, а нередко и их сочетания [6]. При тяжёлой дыхательной недостаточности частота и характер жизнеугрожающих аритмий у этих больных составляет 47%, т.е. приближается к таковой

при инфаркте миокарда [3]. Они являются относительно частой причиной ухудшения состояния больных БА и определяют прогноз заболевания [5]. Эти нарушения сердечного ритма являются предвестниками внезапной смерти [3].

Патогенез нарушений сердечного ритма у больных БА недостаточно изучен. Несмотря на многочисленные попытки выяснения и систематизации этиологических причин, не полностью изучена роль каждого фактора в генезе аритмий при БА [5,22].

Существует 3 потенциальных механизма, объясняющих способность β_2 -агонистов приводить к развитию тяжёлых жизнеугрожающих состояний. Это ухудшение контроля астмы за счёт повышения бронхиальной гиперреактивности, развития частичной толерантности и потери бронхотективных свойств; повышение аллергенной нагрузки и маскировка симптомов ухудшения БА; внелегочные побочные эффекты, потенцируемые гипоксией, а также отсроченная медицинская помощь при тяжелых приступах, вызванная выраженным бронхорасширяющим эффектом препаратов. Все эти механизмы взаимосвязаны. Так, несвоевременно оказанная медицинская помощь при тяжёлых приступах БА вызванных высоким бронхорасширяющим эффектом и поздним обращением больного к врачу, часто приводит к необходимости многократного повторного применения препарата, что в свою очередь ведёт к развитию серьёзных внелегочных побочных эффектов. При этом степень гипоксии значительно повышает активность симпатoadrenalной системы, повышает ЧСС и сократимость миокарда, повышает АД. Гипоксия усиливает хронотропные, инотропные, электрофизиологические эффекты β -агонистов, приводя к повышению потребности миокарда в кислороде и нарушениям реполяризации сердечной мышцы [3,10]. Предполагается, что именно это вызывает ишемию миокарда и аритмии, ассоциированные с применением высоких доз β -агонистов [3,6].

Эти механизмы зависят от внутренней симпатомиметической активности и селективности (отношение β_2/β_1 активности) β -агониста. Чем выше внутренняя симпатомиметическая активность и ниже селективность, тем больше бронходилатирующие свойства, а также выше вероятность развития внелегочных побочных эффектов. Это очень важная проблема, так как существует мнение о том, что орципреналин, изопреналин – полные β -агонисты – обладают большим бронхолитическим эффектом по сравнению с селективными β -агонистами (сальбутамолом, салметеролом и т.д.) [8].

Представления о высокой селективности фенотерола в отношении β_2 -адренорецепторов не являются верными. Исследования *in vitro* показали, что фенотерол и изопреналин являются полными агонистами как

β_1 -, так и β_2 -рецепторов, с чем связывают высокую бронхолитическую активность и выраженные внелегочные эффекты, что, видимо, является следствием высокой внутренней симпатомиметической активности этих препаратов [10]. Сальбутамол и тербуталин, с другой стороны, являются частичными β -агонистами, имеющими эффект меньше, чем ответ, на который способны ткани [10]. Существуют свидетельства того, что фенотерол не превосходит в селективности орципреналин, имеющий несколько большее сродство к β_2 -адренорецепторам, чем изопреналин, но традиционно считающийся неселективным β -агонистом [10].

В исследованиях фенотерола и сальбутамола, проведённых у здоровых добровольцев, сальбутамол не приводил к таким сердечным и гипокалиемическим эффектам, как фенотерол, вне зависимости от величины ингалированной дозы [10]. Клиническая значимость данного исследования заключается в том, что фенотерол при повторных ингаляциях, особенно при тяжёлых приступах астмы, приводит к большему внелегочным эффектам, чем сальбутамол в эквивалентной дозе. Максимальные внелегочные эффекты фенотерола и сальбутамола наблюдаются при 20–40 ингаляциях дозы 100 мкг, т.е. в суммарной дозе, равной той, которую обычно применяет пациент в случае тяжёлого приступа перед обращением за медицинской помощью. Ингаляцию 20–40 доз препарата сложно назвать передозировкой, поскольку именно такая кратность применения рекомендуется Британским торакальным обществом в случае тяжёлых жизнеугрожающих обострений [2]. Таким образом, развитие тяжёлых жизнеугрожающих побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы возможно при применении любых β_2 -агонистов и чаще всего связано с передозировкой. Все β_2 -агонисты в той или иной степени могут оказывать клинически значимые сердечно-сосудистые эффекты, включая изменение ЧСС, развитие аритмий и т.д. При этом β_2 -агонисты вызывают изменения на ЭКГ: уплощение зубца Т, удлинение интервала dQT_c, депрессию сегмента ST.

Одним из основных классов препаратов, используемых для лечения БА, являются β -агонисты. Возможность прогнозирования возникновения аритмий до их клинической манифестации оказалась практически неизученной проблемой.

Целью исследования была оценка влияния симпатомиметиков на электрокардиографические показатели у больных БА в период обострения заболевания, осложнённого дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков.

Материалы и методы

В исследование включено 40 больных персистирующей формой БА (23 мужчины, 17 женщин), посту-

пивших в пульмонологическое отделение ГКБ №61 Москвы в связи с обострением заболевания, осложнённого ДН I–III ст. Средний возраст пациентов составил $36,7 \pm 10,9$ лет, средняя длительность заболевания – $8,6 \pm 8,5$ лет. Бронхиальную астму лёгкой степени тяжести диагностировали у 9 (22,5%) больных, средней – у 15 (37,5%), тяжёлой – у 16 (40%) больных. Астматическое состояние I ст. было выявлено у 8 (20%) больных. Диагноз был верифицирован в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями [2]. Пациенты со среднетяжёлой и тяжёлой формой заболевания получали ингаляционные глюкокортикостероиды в дозах 500-1000 мкг и 1000-1500 мкг в сутки соответственно (в пересчёте на бекламетазона дипропионат) [2].

В зависимости от проводимой бронхолитической терапии больных распределяли следующим образом: 6 (15%) больных никогда не получали β -адреномиметики, 19 (47,5%) – получали селективные β -агонисты, 15 (37,5%) – комбинированные препараты (беродуал).

Критериями исключения было наличие фибрилляции предсердий, ИБС, в том числе перенесённого инфаркта миокарда, блокады ножек пучка Гиса, пороков сердца, артериальной гипертензии. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Таким образом, достоверных отличий по полу, возрасту и длительности заболевания выявлено не было.

Всем больным для определения степени бронхообструкции проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Дыхательная недостаточность оценивалась по показателям парциального давления O_2 и CO_2 в сыворотке крови. Электрокардиографическое исследование и суточное мониторирование ЭКГ выполнялось в первые 2 суток после поступления пациента в стационар. Нами изучены продолжительность зубца P, интервалов PQ, QRS, dQT_c.

Для коррекции интервала dQT_c по частоте сердечных сокращений использовался модифицированный вариант формулы Базетта. Значения dQT_c выражались в $мс^{1/2}$. Дисперсию скорректированного интервала dQT_c определяли как разницу между максимальным и минимальным его значениями в 12 общепринятых отведениях ЭКГ, записанных одновременно.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена средними M и среднеквадратическими отклонениями у (в случае нормального распределения), медианами Me и квартилями (в случае других распределений). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами их значений. Анализ вида распределения количественных признаков проводился с

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Степень тяжести БА		
	лёгкая	средняя	тяжёлая
Больные, n	9	15	16
Мужчины, n(%)	4 (44)	10 (67)	9 (56)
Женщины, n(%)	5 (56)	5 (33)	7 (44)
Средний возраст, лет	$34,7 \pm 11,0$	$38,4 \pm 11,2$	$36,1 \pm 11,0$
Длительность заболевания, лет			
0–1	5	1	1
2–5	2	3	6
6–9	2	5	3
>10	-	6	6
Длительность приёма β -агонистов, лет			
0–1	5	1	1
2–5	2	4	6
6–9	2	7	3
>10	-	3	6
Передозировка β -агонистов, n(%)			
	3 (33)	10 (67)	10 (63)

использованием метода Шапиро-Уилка. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось методом Манна-Уитни, по качественным признакам – с использованием метода χ^2 . Во всех видах статистического анализа проверялись двусторонние гипотезы и нулевые гипотезы отклонялись при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные электрокардиографические показатели у больных БА представлены в табл. 2.

Таким образом, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) у больных БА лёгкой степени составляла $84,5 \pm 14,6$ уд/мин, среднетяжёлой степени – $81,9 \pm 8,5$ уд/мин, тяжёлой степени – $87,1 \pm 13,1$ уд/мин. Достоверных отличий при сравнении продолжительности зубца P у больных БА лёгкой, средней и тяжёлой степени выявлено не было. Средняя продолжительность зубца P составила $86 \pm 28,4$, $98 \pm 11,2$ и $109,3 \pm 6,9$ мс соответственно. Было выявлено достоверное увеличение продолжительности интервалов PQ и dQT_c в группе больных БА средней степени тяжести.

В группе больных с лёгкой формой БА dQT_c составила $76,8 \pm 5,9$ $мс^{1/2}$, средней степенью тяжести – $87,9 \pm 5,1$ $мс^{1/2}$, тяжёлой степенью – $87,8 \pm 3,1$ $мс^{1/2}$. Динамика этого показателя при различной степени тяжести БА представлена на рис. 1.

Как видно на рис. 1, у больных БА тяжёлой и среднетяжёлой степенью величина этого параметра была значимо больше, чем у больных с лёгкой степенью тяжести (p для БА лёгкой степени составляла 0,0002 по сравнению с БА средней степени и 0,003 по сравнению

Таблица 2. Электрокардиографические показатели у больных с лёгкой, средней и тяжёлой степенью БА

Показатель	Степень тяжести БА		
	лёгкая	средняя	тяжёлая
Ср.ЧСС, уд./мин	84,5±14,6	81,9±8,5	87,1±13,1
P, мс	86±28,4	98±11,2	109,3±6,9
PQ, мс	130±11,1	156,3±17*	141±3,5
QRS, мс	87,3±5	86,7±5,5	86±8,8
QT, мс	343,3±3,2	371,8±11,3*	344,5±12,3
dQT _c , мс ^{1/2}	76,8±5,9	87,9±5,1*	87,8±3,1*

* p<0,05 по сравнению с группой больных с лёгкой степенью БА

с БА тяжёлой степени при анализе ранговым методом). При этом наблюдалась сильная корреляция между этими показателями (коэффициент Пирсона r=0,41; p=0,008).

Таким образом, dQT_c увеличивается с увеличением степени тяжести БА.

В результате проведения корреляционно-регрессионного анализа была выявлена положительная корреляция между dQT_c и длительностью бронхиальной астмы (коэффициент r=0,44; p=0,002) (рис.2).

Величина dQT_c более 80 мс^{1/2}, являющаяся по данным литературы пограничным значением, повышение которого позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие у больного жизнеугрожающих нару-

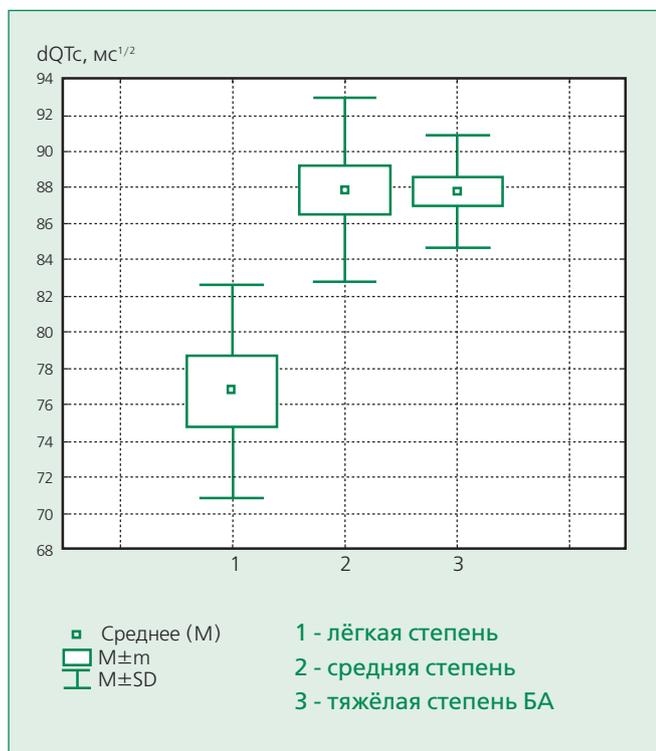


Рис. 1. Показатели дисперсии скорректированного интервала QT (dQT_c) у больных БА.

Таблица 3. Количество больных (n(%)) с различной величиной dQT_c в зависимости от длительности БА

dQT _c , мс ^{1/2}	Длительность БА, лет			
	0-1	2-5	6-9	>10
55-79	5 (71%)	4 (36%)	-	-
80-99	2 (29%)	7 (64%)	10 (100%)	12 (100%)

шений ритма сердца, в 5 раза чаще определялась у больных с длительностью БА более 6 лет (табл. 3).

Таким образом, dQT_c увеличивается с увеличением длительности существования БА, что может быть связано с прогрессирующим процессом ремоделирования миокарда и развитием хронического лёгочного сердца [3,5].

Величина dQT_c зависела также от длительности приёма β-агонистов и наличия их передозировки. Умеренная корреляция определялась между dQT_c и наличием передозировки β-агонистов (коэффициент r=0,29; p=0,01). В группе больных с частотой приёма β-агонистов более 20 доз в сутки средняя продолжительность dQT_c составила 89,0±5,8 мс^{1/2}. Показатели dQT_c у больных БА при наличии или отсутствии передозировки ингаляционных β-агонистов представлены на рис. 3.

У больных, страдающих БА, длительный и бесконтрольный приём β-агонистов вызывает кардиотоксические изменения, проявляющиеся различными аритмиями. Кроме того, известно их анаболическое действие на миокард желудочков, приводящее к его гипертрофии, дистрофическим изменениям, развитию мелкоочагового фиброза [3,5].

Таким образом, у больных БА по мере увеличения продолжительности и прогрессирования степени тяжести заболевания, а также при передозировке β-агонистов развивается увеличение dQT_c. Этот факт следует учитывать при назначении терапии и определении прогноза БА у молодых пациентов.

Удлинение интервала dQT_c и увеличение его дисперсии – один из неинвазивных маркёров нестабильности электрофизиологических свойств миокарда, предиктор неблагоприятных событий, связанных с повышенным риском развития аритмий [13, 22].

Общепризнано, что дисперсия времени желудочкового восстановления (время активации + время релаксации) может являться основой для re-entry и возникновения таких серьёзных аритмий, как желудочковая тахикардия, тахиаритмии типа «torsades de pointes», фибрилляции желудочков [7, 11, 15–17]. Начиная с работ E.Lepeshkin и B.Surawicz, известно также о вариабельности интервала dQT_c в разных отведениях ЭКГ [18]. D.Mirvis впервые высказал предпо-

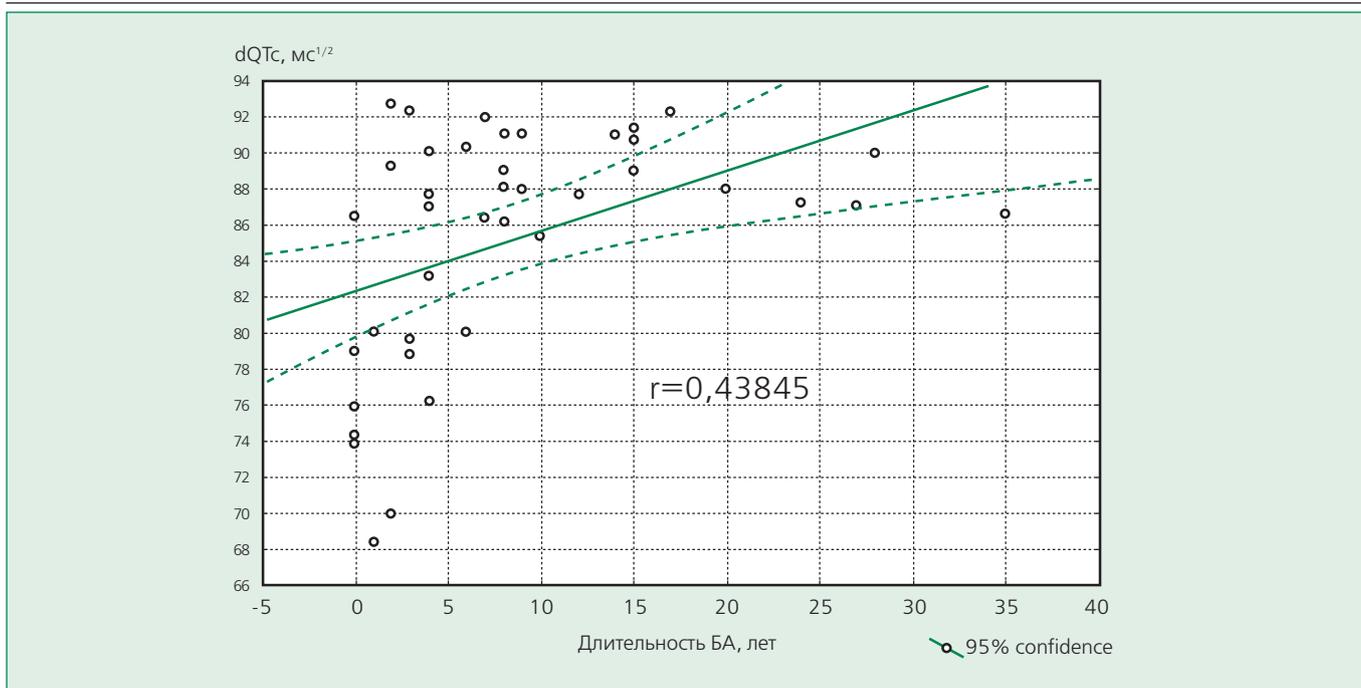


Рис. 2. Корреляция между длительностью dQT_c и длительностью БА

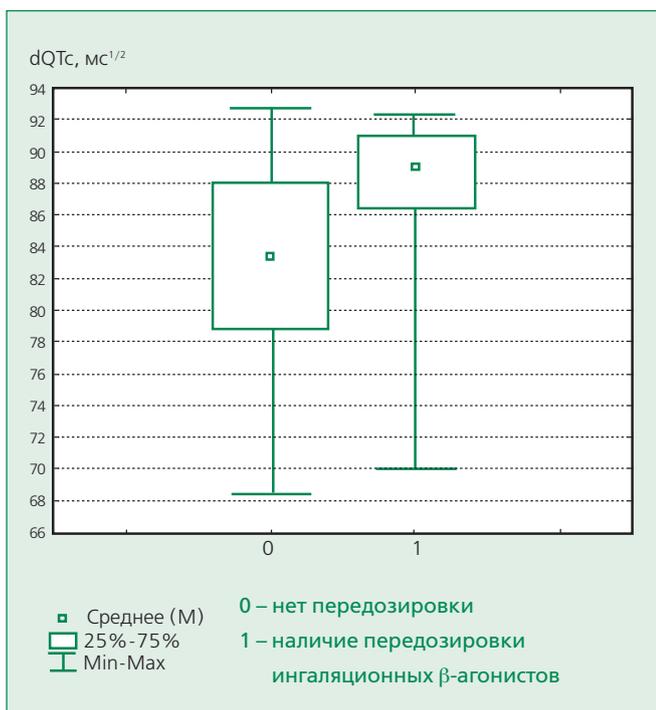


Рис. 3. Показатели dQT_c у пациентов с БА

ложение о перспективности научных направлений по изучению пространственной вариабельности интервала dQT_c [19]. С. Day и соавт. в 1990 г. предложили оценивать дисперсию интервала dQT_c. Позднее были получены подтверждения взаимосвязи вариабельности интервала dQT_c и дисперсии времени желудочкового восстановления при одновременной регистрации ЭКГ и монофазного потенциала действия на открытом сердце [14]. Это исследование показало взаимосвязь увеличения дисперсии интервала dQT_c и возникновения желудочковых аритмий [4, 5], что практически не изучено у больных БА с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Выводы

1. dQT_c возрастает с увеличением продолжительности БА.
2. dQT_c возрастает с увеличением степени тяжести БА.
3. Передозировка β-агонистов приводит к увеличению dQT_c как одного из прогностически неблагоприятных факторов развития аритмий.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг; 1996.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2002
3. Кучмин А.Н. Нарушения сердечного ритма у больных с бронхиальной астмой: структура и особенности аритмогенеза. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 2002. 24 с.
4. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Увеличение дисперсии интервала dQTc электрокардиограммы у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология 2000; 8:24-29.
5. Симоненко Б., Бойцов С., Кучмин А. и др. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтаземом у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 2001; 3:22-26
6. Синопальников А.И., Печатников Л.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 1987; 65 (3):58-63.
7. Abildskov J.A., Burgess M.J., Urie P.M. et al. The unidentified content of the ECG. Circ Res 1977;40:3-7.
8. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors. Eur. Resp. Rev. 1998; 8: 210-215.
9. Beasley R., Pearce N., Crane I., Burgess C. Beta agonists: What is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (2): 197-202.
10. Beta2-agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report.— London; 2000.
11. Bonatti V., Rolli A., Botti G. Recording of monophasic action potentials of the right ventricle in long dQTc syndromes complicated by severe ventricular arrhythmias. Eur Heart J 1983;4:168-179
12. Cowan J.C., Hilton C.J., Griffiths C.J. et al. Sequence of epicardial repolarization and configuration of the T wave. Br Heart J 1988; 60: 424-433.
13. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. dQTc dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long dQTc intervals. Br Heart J 1990;63:342-344.
14. Franz M.R., Bargheer K., Rafflenbeul W. et al. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal ECGs: direct evidence for the genesis of the T wave. Circulation 1987;75:379 – 386.
15. Han J., Moe G.K. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. Circulation 1964; 14:44-60.
16. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischaemia and infarction. Physiol Rev 1989;69:1049-1169.
17. Kuo C.S., Munakata K., Reddy C.P., Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. Circulation 1983;67:1356-1367.
18. Lepeshkin E., Surawicz B. The measurement of the dQTc interval of the electrocardiogram. Circulation 1952;6:378-388.
19. Mirvis D.M. Spatial variation of dQTc intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 625-631.
20. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health publ. no 97-4051. Bethesda, MD; 1997.
21. Rudolph W, Bierner M. Sudden heart death. Herz. 1984 Feb; 9(1): 1-5.
22. Sarubbi B., Ducceschi V., Esposito V. et al. Assessment of dispersion of ventricular recovery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cardiologia 1995;40:247-251.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АЛГОРИТМОВ ПОДБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

О.А. Плейко¹, А.О. Конради²

¹ Калининградская областная больница

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург

Эффективность различных алгоритмов подбора антигипертензивной терапии.

О.А. Плейко¹, А.О. Конради²

¹ Калининградская областная больница,

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Росздрав, Санкт-Петербург

Цель. Оценить различные алгоритмы подбора рациональной антигипертензивной терапии.

Материал и методы. В исследование было включено 120 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, которые были рандомизированы в группы «А», «В» и «С». Использовались пять лекарственных препаратов, представляющих основные классы антигипертензивных препаратов: индапамид, бисопролол, амлодипин, фосиноприл и рилменидин, а также фиксированная лекарственная комбинация фосиноприла с гидрохлортиазидом. Больные группы «А» получали лечение антигипертензивными препаратами в зависимости от клинико-патогенетических вариантов гипертензии. Пациенты группы «В» получали ступенчатую антигипертензивную терапию с титрованием препарата до максимальной дозы и последующим добавлением второго (третьего) препарата при неэффективности терапии. Пациенты группы «С» сразу получали комбинированную антигипертензивную терапию в виде фиксированной лекарственной комбинации с последующим добавлением других препаратов. Визиты осуществлялись через 2, 4, 6, 8, 10 и т.д. недель до достижения целевого артериального давления (АД).

Результаты. В группе «А» 33 пациента (82,5%) достигли целевого АД за 6 визитов. В группе «В», целевое АД было достигнуто у 37 пациентов (92,5%) за 8 визитов (т.е. большим количеством пациентов, но за более длительный срок в сравнении с группой «А»). В группе «С», целевое АД было достигнуто всеми пациентами за 6 визитов. Минимальное число визитов (и, соответственно, минимальное число изменений в лечении) потребовалось в группе «С». Между группами «А» и «В» статистических различий не было.

Заключение. Тактика комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций (тактика лечения в группе «С») приводит к наилучшему результату по снижению уровня АД за меньшее число визитов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, монотерапия, комбинированная терапия

РФК 2007; 1: 21-27

Efficacy of different tactics for initial antihypertensive therapy

O. A. Pleyko¹, A. O. Konrady²

¹ Kaliningrad Regional Hospital, ² Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov, Roszdrav, S.-Petersburg

Aim. To evaluate different tactics of initial antihypertensive therapy.

Material and Methods. 120 patients with mild-to-moderate arterial hypertension were included and randomized into three groups: "A", "B", and "C". 5 drugs from the main antihypertensive classes were used: indapamide, bisoprolol, amlodipine, fosinopril, and rilmenidine as well as fixed drug combination of fosinopril and hydrochlorothiazide. Patients included in group "A" received initial therapy according to individual leading pathogenic variant of hypertension. Patients from group "B" received standard stepped antihypertensive therapy with gradual dose increase and further addition of second (third) drug. Patients in group "C" were immediately administered fixed drug combination and later added other drugs. Visits were scheduled after 2, 4, 6, 8, 10, etc weeks of treatment up to achievement of target blood pressure (BP).

Results. In group "A" 33 patients (82,5%) achieved target BP after 6 visits, in group "B" - 37 patients (92,5%) after 8 visits and in group "C" - 100% of patents after 6 visits. Thus, in group "C" there was less number of visits and respectively lower number of therapy changes in order to achieve target BP. No significant discrepancies between group "A" and "B" were observed.

Conclusion. Tactics of initial antihypertensive therapy with usage of fixed drug combination results in more effective and fast achievement of target BP.

Key words: arterial hypertension, monotherapy, combined therapy

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 21-27

Первой стратегической целью лечения артериальной гипертензии является снижение числа сердечно-сосудистых осложнений. Однако в клинической практике основной тактической задачей состоит в достижении целевых значений артериального давления (АД) у конкретного пациента. Последние клинические исследования, в частности VALUE [1], показали, что быстрая нормализация АД (в течение 1 мес) способствует более успешному решению отдаленных задач терапии, включая снижение смертности. Кроме того, быстрое наступление эффекта улучшает привержен-

ность пациентов к лечению, тогда как большое количество визитов к врачу и последовательных изменений в терапии, напротив, приводит к отказам от лечения [2]. Наконец, быстрый подбор эффективного лечения имеет и экономические преимущества, снижая в целом затраты на терапию.

В клинических исследованиях в основном сравнивается эффективность той или иной схемы терапии и крайне редко проводится сравнение различных тактик терапии у больных с АГ. Принципиально возможно выделить 3 основные тактики подбора такой терапии.

Первый подход основан на концепции Brunner [3], в основе которой лежит представление о необходимости подбора индивидуального эффективного лечения с учетом особенностей ведущего патогенетического механизма повышения АД. При этом предполагается последовательная смена класса используемых препаратов в целях поиска максимально эффективного для конкретного пациента. Основным аргументом в пользу такого подхода является возможность увеличения эффективности монотерапии (до 80%). Основным недостатком подобно подобно подхода может быть большая кратность визитов и количеств смен терапии и, соответственно, ухудшение приверженности к лечению.

Другим подходом является ступенчатое назначение лечения, при котором в случае недостаточной эффективности одного из препаратов, после увеличения его дозы добавляют другой препарат, затем третий до достижения целевых значений АД. Такой подход наиболее изучен и применялся в ранних клинических исследованиях [4], в которых и была доказана его эффективность. Этот подход служит основой современных рекомендаций по лечению АГ.

В последние годы стала весьма популярной относительно новая тактика назначения терапии, начинающаяся с комбинации различных классов препаратов в низких дозах, что позволяет одновременно воздействовать как минимум на 2 альтернативных звена патогенеза АГ и повысить число «респондеров» при уменьшении частоты побочных эффектов терапии [5,6]. При этом проведено лишь 2 клинических исследования по сравнительной оценке перечисленных тактик терапии (STRATHE и ABC-GP [7,8]). Первое по своему дизайну опять же являлось в большей степени сравнением различных схем лечения, а не подходов к его назначению. Второе исследование сравнивало лишь 2 подхода – ступенчатой стандартизированной терапии и индивидуального подбора.

Цель настоящего исследования состояла в сравнительной оценке различных алгоритмов подбора рациональной антигипертензивной терапии в амбулаторных условиях.

Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: мягкая и умеренная артериальная гипертензия (соответственно АД в пределах 140/90 – 179/109 мм рт.ст. согласно рекомендациям ВОЗ) длительностью не менее 6 мес; отсутствие регулярной антигипертензивной терапии в течение последних 3 мес.

Критерии исключения из исследования: вторичная артериальная гипертензия, сопутствующие заболевания (сахарный диабет на инсулинотерапии, ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, паренхиматозные заболевания почек, бронхиальная астма,

дыхательная, сердечная, печеночная, почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы с нарушением функции, онкопатология).

Больные получали рекомендации в отношении образа жизни (ограничение алкогольных напитков, отказ от курения, уменьшение потребления соли и жидкости, соблюдение гипополипидемической диеты, повышение физической активности), а также направлялись на прохождение учебного цикла в школе артериальной гипертензии (2 нед). Антигипертензивная терапия отменялась на 2 нед.

В дальнейшем, после рандомизации больные каждой группы получали амбулаторное лечение одними и теми же препаратами, назначаемыми в различном режиме. Лечение начинали через 2 нед после рандомизации и «отмывочного» периода (2-й визит). Использовали 5 препаратов, представляющих основные классы антигипертензивных лекарственных средств: диуретики (индапамид – Арифон ретард, Сервье), β -блокаторы (бисопролол – Конкор, Никомед), антагонисты кальция (амлодипин – Кардилопин, ОАО Эгис), ингибиторы АПФ (иАПФ) (фозиноприл – Моноприл, Бристоль-Майерс Сквибб), агонисты имидазолиновых рецепторов (рилменидин – Альбарел, ОАО Эгис), а также фиксированная лекарственная комбинация моноприла с гидрохлортиазидом (Фозид, Бристоль-Майерс Сквибб). Препараты выбирали с приблизительно одинаковой розничной стоимостью, чтобы устранить влияние этого фактора на приверженность к терапии.

Визиты осуществлялись через 2, 4, 6, 8, 10 и т.д. нед (до достижения целевого АД). Далее выполнялись контрольные визиты через 24 и 48 нед. Критерием эффективности проводимой терапии выступало снижение уровня АД, которое измеряли по традиционной методике аускультации тонов Короткова в положении сидя после 10-минутного отдыха. Выполнялись 3 измерения с интервалом в 2 мин и регистрировали среднее из 2 последних измерений. Целевым считали АД < 140/90 мм рт.ст.

Всего в исследовании участвовали 120 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ), которые в дальнейшем были рандомизированы методом конвертов в 3 группы – А, В, С. Затем в группе А было выделено 3 варианта в соответствии с возрастом пациентов и представлениями о преимущественных клиничко-патогенетических механизмах артериальной гипертензии: 1-й вариант (10 пациентов в возрасте от 20 до 39 лет); 2-й вариант (20 пациентов в возрасте от 40 до 59 лет), из них 12 человек с наличием МС по определению ВОЗ [9] - вариант 2а, и 8 пациентов с отсутствием МС – вариант 2б; 3-й вариант – 10 пациентов в возрасте от 60 до 81 года. В исследование вошли 60 мужчин и 60 женщин в возрасте от 20 лет до 81 года в равном количестве во всех группах.

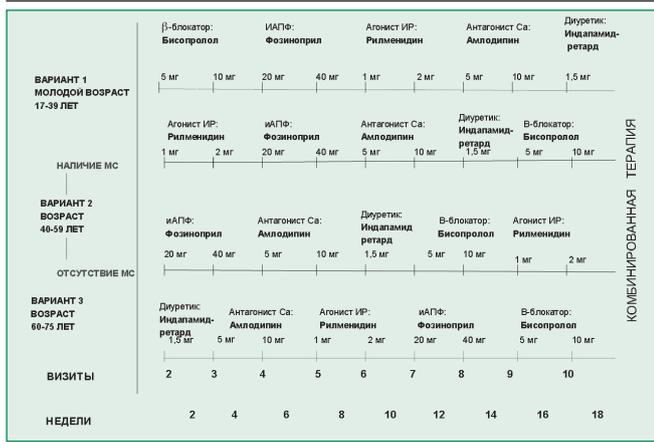


Рис.1. Дизайн исследования в группе А (последовательная монотерапия)

Группа А

Больные группы А получали лечение антигипертензивными препаратами в зависимости от клинико-патогенетических вариантов гипертензии. Эта тактика была обозначена как монотерапия с титрованием дозы и последующей сменой препарата при неэффективности (отсутствие достижения целевого АД при 4 нед терапии в максимальной дозе). Дизайн исследования в группе А приведен на рис. 1. Молодые пациенты начинали терапию с применения бета-адреноблокатора, затем назначали иАПФ и после этого последовательно другие классы препаратов. У пожилых пациентов терапию начинали с диуретиков, вторым препаратом в соответствии с ожидаемой эффективностью был антагонист кальция (АК). Бета-блокаторы использовали в последнюю очередь. У пациентов с МС препаратом первой линии был выбран рилменидин. При изолированной АГ в средней возрастной подгруппе первоначально назначали иАПФ.



Рис.2. Дизайн исследования: группы В и С

Группа В

Пациенты группы В получали ступенчатую антигипертензивную терапию с титрованием препарата до максимальной дозы и последующим добавлением второго (третьего) препарата при неэффективности терапии. Дизайн исследования представлен на рис. 2. С учетом рекомендаций по преимущественному применению β-блокаторов и диуретиков при неосложненной АГ лечение начинали с этих препаратов. Ингибиторы АПФ, АК и агонисты имидазолиновых рецепторов назначали лишь при неэффективности их комбинации.

Группа С

Пациенты группы С сразу получали комбинированную антигипертензивную терапию в виде фиксированной лекарственной комбинации с последующим добавлением других препаратов без увеличения дозы первоначально используемых (см. рис. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа А (n=40)	Группа В (n=40)	Группа С (n=40)	Всего(n=120)
Возраст, лет	47,9±4,3 (20-79)	51,1±4,3 (31-81)	49,4±4,1 (21-79)	49,5±2,4 (20-81)
Длительность, заболевания, лет	5,7±2,0 (0,5-30)	5,9±1,9 (0,5-20)	6,5±2,1 (0,5-25)	6,0±1,1 (0,5-30)
ИМТ, кг/м ²	28,5±1,6	27,5±1,3	27,3±1,4	27,8±0,8
САД, мм. рт. ст.	165,0±2,8	165,1±2,7	164,8±3,0	165,0±1,6
ДАД, мм. рт. ст.	96,8±1,7	96,3±1,5	95,6±1,7	96,2±1,0
Курящие, n (%)	10 (25,0)	7 (17,5)	12 (30,0)	29 (24,2)
Сопутствующая патология, n (%)	8 (20)	13 (32,5)	14 (35,0)	35 (29,2)
Наследственная предрасположенность к ГБ, n (%)	23 (57,5)	21 (52,5)	26 (65,0)	70 (58,3)
Имеют опыт лечения, n (%)	19 (47,5)	20 (50)	22 (55,0)	61 (50,8)
Лечились регулярно, n (%)	5 (12,5)	5 (12,5)	7 (17,5)	14 (11,7)
Лечились нерегулярно, n (%)	14 (35,0)	15 (37,5)	15 (37,5)	44 (36,7)

Таблица 2. Достижение целевого уровня артериального давления по графику визитов

Группы пациентов	Число пациентов	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит	7-й визит	8-й визит	Недостигли
		n (%)						
Группа А	40	8 (20,0)	12 (30,0)	8 (20,0)	5 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (17,5)
подгруппа 1	10	5 (50,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)
подгруппа 2а	12	0 (0,0)	4 (33,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
подгруппа 2б	8	3 (37,5)	4 (50,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
подгруппа 3	10	0 (0,0)	2 (20,0)	5 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)
Группа В	40	3 (7,5)	16 (40,0)	10 (25,0)	6 (15,0)	1 (2,5)	1 (2,5)	3 (7,5)
Группа С	40	24 (60,0)	13 (32,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего	120	35 (29,2)	41 (34,2)	20 (16,7)	12 (10,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	10 (8,3)

Результаты

Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1. Больные существенно не различались по полу, возрасту, уровню АД и другим клиническим показателям.

110 пациентов (91,7%) достигли целевого АД к восьмому визиту или раньше и лишь 10 человек (8,3%) эффекта не достигли, из них: 2 человека (20%) – относящиеся к варианту 1; 2 человека (16,7%) – к варианту 2б, 3 человека (30%) – к варианту 3 и 3 пациента из группы В. В группе С из 40 пациентов целевое АД было достигнуто в 100% случаев.

В табл. 2 приведены сроки достижения целевого АД в различных группах в соответствии с графиком визитов.

На рис. 3 приведена динамика уровня АД в различных группах.

В группе А среднее АД исходно составило $165,00 \pm 2,77 / 96,75 \pm 1,70$ мм рт. ст. Снижение АД было достигнуто к 3-му визиту и составило $151,38 \pm 4,95 / 90,13 \pm 1,91$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). На фоне 2 нед монотерапии в средней дозе (3-й визит) целевого уровня АД достигли 20 % пациентов (см. табл. 2). К 4-му визиту через 4 нед монотерапии в максимальной дозе среднее АД составило $144,69 \pm 5,56 / 86,72 \pm 2,00$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), а доля больных, достигших целевого уровня АД, возросла до 50 %. К визиту 5 (6 нед лечения) на фоне смены препарата целевого АД удалось достигнуть еще у 20% пациентов. При этом среднее АД составило $145,50 \pm 6,40 / 87,25 \pm 1,73$ ($p < 0,01$) мм рт. ст. К 6-му визиту (8 нед лечения) на фоне монотерапии в максимальной дозе еще 12,5 % пациентов достигли целевого уровня АД. При этом среднее АД составило $155,42 \pm 9,39 / 90,42 \pm 3,03$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). При дальнейшей смене терапии в группе А целевой уровень АД не был достигнут ни одним из оставшихся 7 пациентов (17,5%).

Через 24 нед среднее АД в группе А составило $138,24 \pm 3,86 / 86,03 \pm 1,68$ мм рт. ст. ($p < 0,01$ в сравнении с визитом 8). К 48-й нед лечения наблюдалось ухудшение гипотензивного эффекта, и АД составило $151,18 \pm 3,56 / 92,06 \pm 1,78$ ($p < 0,01$ в сравнении с визитом 8).

При анализе эффективности терапии в разных подгруппах было выявлено, что в подгруппе 1 группы А 5 человек (50%) достигли целевого АД на 3-м визите; 2 человека (20%) – на 4-м визите и 1 человек (10%) на 6-м визите. В подгруппе 2а группы А 4 человека (33,3%) достигли целевого АД только на 4-м визите; 3 человека (25%) – на 5-м визите и 3 человека (25%) достигли целевого АД на 6-м визите. В подгруппе 2б группы А все пациенты достигли целевого АД к 6-му визиту: 3 человека (37,5%) достигли целевого АД на 3-м визите; 4 человека (50%) – на 4-м и 1 человек (12,5%) - на 6-м визите.

В подгруппе 3 лишь 2 больных (20%) достигли целевого АД на 4-м визите и еще 5 человек (50%) – на 5-м визите.

У пациентов в группе В (рис. 3) среднее АД исходно составило $165,13 \pm 2,73 / 96,25 \pm 1,51$ мм рт.ст. К 3-му визиту на фоне 2 нед монотерапии индапамидом средний уровень АД составил $159,13 \pm 4,07 / 90,25 \pm 1,60$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). При этом целевой уровень АД достигнут у 7,5 % пациентов. К 4-му визиту на фоне 4 нед терапии индапамидом и биспрололом в дозе 5 мг еще 40% пациентов достигли целевого уровня АД. К 5-му визиту на фоне 6 нед терапии индапамидом и биспрололом в максимальной дозе среднее АД составило $142,05 \pm 4,16 / 85,68 \pm 1,54$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Данная тактика позволила увеличить количество пациентов, достигших целевого уровня АД до 72,5 %. К 6-му визиту (8 нед лечения) на фоне терапии индапамидом, биспрололом в максимальной дозе и иАПФ фозиноприлом в средней дозе среднее АД снизилось до $134,44 \pm 8,77 / 83,33$

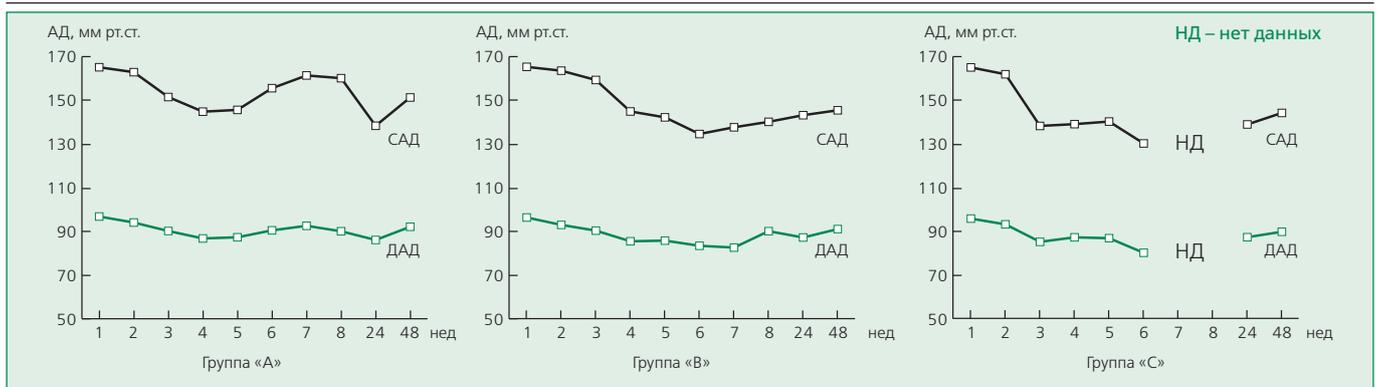


Рис. 3. Динамика артериального давления в группах А, В, С.

$\pm 4,80$ мм рт.ст. ($p < 0.01$). При этом целевого уровня АД достигли еще 15% пациентов, и общее количество достигших целевого АД составило 87,5% пациентов. К 7-му визиту (10 нед лечения) на фоне терапии индапамидом, бисопрололом и иАПФ в максимальных дозах среднее АД составило $137,50 \pm 6,73 / 82,50 \pm 2,24$ мм рт.ст. ($p < 0.01$). К этому моменту уже 90% пациентов достигли целевого уровня АД. К 8-му визиту (12 нед лечения) к предшествующей терапии был добавлен антагонист кальция амлодипин в средней дозе, что позволило еще одному пациенту достичь целевого уровня АД.

Через 24 нед комбинированной терапии среднее АД в группе В составило $143,03 \pm 4,12 / 87,11 \pm 1,69$ мм рт.ст. ($p < 0.01$). К 48-й нед лечения наблюдалось незначительное ухудшение гипотензивного эффекта: АД среднее составило $145,28 \pm 3,77 / 90,95 \pm 1,89$ ($p < 0.01$).

В группе С (рис. 3) среднее АД исходно составило $164,75 \pm 2,95 / 95,63 \pm 1,65$ мм рт.ст. К 3-му визиту на фоне 2 нед комбинированной терапии индапамидом и иАПФ (с использованием фиксированных комбинаций (фозид) в средней дозе) средний уровень АД составил $138,00 \pm 5,91 / 85,00 \pm 2,20$ мм рт.ст. ($p < 0.01$). При этом целевого уровня АД достигли сразу 60% пациентов. К 4-му визиту (4 нед лечения) к терапии был добавлен амлодипин в средней дозе. При этом среднее АД составило $138,82 \pm 4,46 / 87,06 \pm 2,17$ мм рт.ст., что позволило увеличить количество пациентов, достигших целевого уровня АД, до 92,5%. К 5-му визиту (6 нед лечения) к предшествующей терапии был добавлен бисопролол в средней дозе, на этом фоне еще 5% пациентов достигли целевого АД. При этом среднее АД составило $140,00 \pm 10,14 / 86,61 \pm 11,70$ мм рт.ст.

К 6-му визиту (8 нед лечения) к терапии был добавлен рилменидин в дозе 1 мг. При этом целевого АД достиг еще один пациент, а общее количество пациентов, достигших целевого уровня АД, составило 100%. В связи с этим визиты после 6 нед лечения не назначались. Далее выполнялись лишь визиты отсро-

ченного наблюдения. Через 24 нед комбинированной терапии среднее АД в группе С составило $138,68 \pm 3,90 / 87,11 \pm 1,45$ мм рт.ст., а к 48-й нед лечения – $143,95 \pm 4,19 / 89,61 \pm 1,99$ ($p < 0,01$ в сравнении с 24-й неделей).

Таким образом, в группе А, где применялась тактика последовательной монотерапии, из 40 пациентов только 33 (82,5%) достигли целевого АД за 6 визитов. В группе В, где применялась тактика ступенчатой комбинированной терапии большими дозами, из 40 пациентов целевое АД было достигнуто у 37 пациентов (92,5%) за 8 визитов (т.е. большим количеством пациентов, но за более длительный срок в сравнении с группой А). В группе С, где при лечении применялась тактика комбинированной терапии малыми дозами (с использованием фиксированных низкодозовых комбинаций), у всех 40 пациентов целевое АД было достигнуто за 6 визитов.

В табл. 3 приведено среднее число визитов, потребовавшихся для достижения целевых значений АД. Для устранения эффекта влияния пациентов, не достигших целевого АД к концу исследования и выбывших, был введен поправочный коэффициент. Как видно из представленных данных, минимальное число визитов (и соответственно минимальное число изменений в лечении) потребовалось в группе С. Между группами А и В статистических различий получено не было.

Произведенная поправка среднего значения числа визитов не привела к принципиальному изменению результатов для нескорректированного значения среднего числа визитов.

Обсуждение

Проведенное исследование свидетельствует о том, что тактика комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций (тактика лечения в группе С) наиболее эффективно снижает уровень АД за меньшее число визитов. Наиболее наглядно это продемонстрировано при анализе скорости наступления антигипертензивного эффекта. Среднее число

Таблица 3. Среднее число визитов, необходимое для достижения целевого АД (по группам)

Группа	Всего обследуемых	Среднее число визитов	Число достигших целевого уровня АД	Поправочный коэффициент	Скорректированное среднее число визитов
А	40	6,0	33	0,825	5,2
В	40	5,4	37	0,925	5,1
С	40	3,5*	40	1,000	3,5

* $p < 0,001$ в сравнении с группами А и В.

визитов 3,5 свидетельствует о том, что в группе С потребовалось лишь 2-3 раза модифицировать лечение для достижения желаемого эффекта. Это должно привести как к лучшей приверженности к терапии в этой группе, так и к уменьшению стоимости лечения. Два этих обстоятельства еще будут проанализированы нами в дальнейшем. В 2 других группах количество изменений в лечении составляло в среднем 4-5 раз, что менее приемлемо и с экономических позиций, и с точки зрения сохранения мотивации к регулярной терапии.

Безусловно, исследование имеет ряд ограничений, связанных с трудностью разработки оптимального дизайна подобных проектов. Число антигипертензивных препаратов чрезвычайно велико и существуют, безусловно, различия в эффективности и переносимости терапии не только между отдельными классами, но и внутри каждого класса лекарственных средств. Это всегда дает возможность трактовать полученные изменения как результат различий эффектов отдельных препаратов. Так, в исследовании STRATHE [7] также стояла цель определить оптимальную тактику подбора терапии и был сделан аналогичный вывод о преимуществе фиксированных низкодозовых комбинаций. Но в этом проекте в каждой группе использовались препараты принципиально разных классов, и, следовательно, результат может быть истолкован как преимущество периндоприла и индапамида перед валсартаном. В нашем исследовании мы пытались избежать этой методологической ошибки и использовали одни и те же препараты во всех группах. Однако с учетом того, что не все пациенты требовали большого количества изменений в лечении, реально набор препаратов в каждой группе оказался различным, что необходимо учитывать при интерпретации данных. Выбор конкретных препаратов в каждой группе также имел произвольный характер, и полученные данные не позволяют утверждать, что при использовании других средств даже тех же классов результаты будут идентичными. Но различия в пользу подхода, используемого в группе С, оказались столь очевидными, что представляется вероятным отсутствие значимого эффекта конкретных препаратов.

Подбор терапии осуществляли согласно рекомен-

дациям по выбору лекарственных препаратов для лечения АГ [10]. При этом, помимо альфа-адреноблокаторов, в исследовании не использовались антагонисты рецепторов к ангиотензину II ввиду их несопоставимо высокой стоимости. При подборе терапии в исследовании в ряде случаев использовали произвольные схемы, так как последовательность назначения различных препаратов не регламентирована в существующих рекомендациях. В частности, рилменидин использовали в качестве первой линии терапии метаболического синдрома, что пока не имеет четкой доказательной базы.

Тем не менее, с точки зрения практической работы в амбулаторном звене здравоохранения, результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о том, что быстрое достижение целевого АД при минимальном числе визитов к врачу обеспечивается при применении тактики назначения комбинированной терапии на начальном этапе лечения без учета клинико-патогенетических вариантов течения АГ. Это не опровергает того, что у ряда пациентов необходимо использовать индивидуальную тактику подбора терапии с учетом имеющихся показаний и противопоказаний. Относительно недавно в исследовании ABC-GP были продемонстрированы преимущества индивидуального подбора терапии перед ступенчатым подходом [8]. Это, однако, касалось лишь использования меньшего числа препаратов, но не скорости достижения целевого АД. В нашем же исследовании относительно индивидуально подбираемая монотерапия не привела ни к большей скорости наступления эффекта, ни к уменьшению числа необходимых смен терапии.

Таким образом, исследование показало, что простой алгоритм назначения антигипертензивной терапии, начинающийся с комбинации ингибитора АПФ и диуретика в малых дозах с последующим добавлением антагониста кальция, обеспечивает быстрое и достаточное снижение АД у пациентов разного возраста и пола. Такая тактика назначения терапии превосходит как ступенчатое назначение лечения, так и последовательную смену монотерапии по скорости нормализации АД и количеству необходимых посещений врача.

Литература

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363(9426): 2022-31.
2. Menard J, Chatellier G. Limiting factors in the control of blood pressure: why is there a gap between theory and practice? *J Hum Hypertens* 1995; 9 (suppl 2):19-23.
3. Brunner HM, Menard J, Waener B et al. Treating the individual patient: considerations on dose, sequentially monotherapy and drug combinations. *J Hypertens* 1990; 8:3-11.
4. Gottdiener J., Reda D., Massie B. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents: the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. *Circulation*. 1997; 95: 2007-2014.
5. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
6. Zanchetti A, Hansson L. The role of combination therapy in modern antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 53:S1-S2.
7. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004;22:2379-86.
8. Stergiou GS, Karotsis AK, Symeonidis A, Vassilopoulou VA. Aggressive blood pressure control in general practice (ABC-GP) study: can the new targets be reached? *J Hum Hypertens*. 2003 ;17:767-73.
9. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., 1999
10. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004, Приложение 1.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Ю.Г. Шварц, Е.А. Наумова, Е.В. Тарасенко

Кафедра факультетской терапии, Саратовский Государственный медицинский университет Росздрава

Сравнительный анализ удовлетворенности результатами лечения пациентов кардиологического профиля в клинической больнице

Ю.Г. Шварц, Е.А. Наумова, Е.В. Тарасенко

Кафедра факультетской терапии, Саратовский Государственный медицинский университет Росздрава

Цель. Оценить удовлетворенность результатами лечения у пациентов кардиологического профиля и сравнить полученные данные с результатами программы Massachusetts Health Quality Partners (MHQP) Statewide Patient Survey, отличающейся высокой репрезентативностью данных (анализ 12680 анкет, полученных от больных из 51 медицинского учреждения штата Массачусетс).

Материалы и методы. Проводили анкетирование пациентов клиники внутренних болезней. Применяли вопросник Picker Institute questions, который использовался в программе MHQP.

Результаты. В опросе приняли участие 376 пациентов. Предпочтения кардиологических пациентов не отличались от предпочтений других терапевтических больных. По таким параметрам как уважение к пациенту, организация лечения, предоставление информации и физический комфорт удовлетворенность наших и американских пациентов вполне сопоставима. Оценка эмоциональной поддержки несколько ниже у отечественных пациентов. Привлечение к процессу лечения семьи недостаточно как в нашей клинике, так и в американских стационарах. Менее всего удовлетворял американских и наших пациентов процесс выписки.

Заключение. В оценках удовлетворенности результатами стационарного лечения среди больных из клиник разных стран много общего. Процесс выписки из стационара получил минимальную оценку. Форма заключительной беседы и обстановка, в которой она проводится, нуждаются в изучении и коррекции.

Ключевые слова: удовлетворенность пациента, опрос, качество медицинской помощи

РФК 2007; 1: 28–32

Comparative analysis of satisfaction in hospital treatment among cardiological patients

Y.G. Shvarts, E.A. Naumova, E.V. Tarasenko

Chair of Faculty therapy, Saratov Medical State University, Roszdrav

Aim. To evaluate satisfaction in hospital treatment among cardiological patients and to compare the received data with results of the program Massachusetts Health Quality Partners (MHQP) Statewide Patient Survey, which is noted for high representation of the data (analysis of 12680 patient questionnaires obtained from 51 medical institutions of the state of Massachusetts).

Material and methods. Questioning of patients in internal medicine clinic was carried out. We used Picker Institute questions, the same questionnaire which was used in program MHQP.

Results. 376 patients took part in questioning. Preferences of cardiological patients did not differ from preferences of other therapeutic patients. On such criteria as respect for a patient, organization of treatment, rendering the information and physical comfort, satisfaction of our and American patients is quite comparable. Estimation of emotional support is somewhat lower at domestic patients. Involvement of a family to the treatment process is not sufficient both in our clinic, and in the American hospitals. All the patients were mostly unsatisfied in the process of discharge.

Conclusion. The estimations of hospital treatment made by patients from clinics of different countries are similar very much. The process of discharge has got the lowest estimation by the surveyed patients. The form of final conversation and its environment require further analysis and correction.

Key words: patient satisfaction, questioning, quality of medical service

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 28–32

В современных исследованиях все больше внимания уделяется личности пациента и его предпочтениям [1–5], в частности, удовлетворенности результатом лечения. Считается, что удовлетворенность пациента результатом лечения – очень важный показатель, и в иерархии целей терапии он должен занимать место не ниже других характеристик качества жизни больного, а также ряда лабораторных и инструментальных критериев успешности работы врача. В литературе факто-

рами, наиболее существенно влияющими на этот параметр терапии, считаются уважение к личности и к предпочтениям пациента со стороны медицинского персонала, организация помощи в стационаре, информация и образование пациента, физический комфорт пациента, эмоциональная поддержка, привлечение к лечению семьи пациента, переход от госпитального этапа лечения к амбулаторному [6–12]. Исследования взаимосвязи удовлетворенности лечением и перечислен-

ных аспектов терапии проводились в Германии, Швеции, Швейцарии, Великобритании [13]. Наиболее репрезентативные данные собраны в США, особенно в ходе научной программы Massachusetts Health Quality Partners (MHQP) Statewide Patient Survey Project, проведенной в медицинских учреждениях штата Массачусетс в 1998 г. [11]. В программе принимало участие 51 медицинское учреждение штата, что составило 80% всех хирургических и терапевтических стационаров и 90% акушерских стационаров. В исследованиях применялась анкета Picker Institute questions [12], которая отражает все перечисленные аспекты лечения и позволяет выявлять даже скрытое недовольство пациентов. Результаты, полученные во всех перечисленных странах, оказались похожими: наибольшее количество проблем у пациентов вызывали переход от госпитального этапа лечения к амбулаторному, эмоциональная поддержка со стороны медицинского персонала, информирование и образование пациентов на госпитальном этапе.

Подобных исследований на достаточно большой выборке пациентов в отношении российских больных не проводилось. Не изучалась данная проблема и у кардиологических больных. В этой связи мы решили выяснить приоритеты отечественных пациентов, для чего в нашей клинике было проведено исследование с использованием упомянутой анкеты Picker Institute questions. Результаты, полученные в нашем исследовании, сравнивали с результатами программы MHQP Statewide Patient Survey Project.

Материалы и методы

В программе MHQP Statewide Patient Survey Project принимало участие 51 медицинское учреждение штата Массачусетс (стационары: многопрофильные, хирургические, терапевтические или акушерские). В ходе осуществления программы MHQP Statewide Patient Survey Project по почте были разосланы анкеты случайно выбранным 600 пациентам, выписавшимся из стационаров различных категорий с 1 января по 31 марта 1998 г. Через 2 недели пациентам, не ответившим на вопросник, высылали открытки с напоминанием. Вопросники были доступны на 5 языках. Критериями исключения были возраст менее 18 лет, психические заболевания, злоупотребление наркотическими препаратами. Результаты анализировали как по каждому стационару отдельно, так и по 3 основным группам пациентов: терапевтические, хирургические, акушерско-гинекологические.

В нашем исследовании в течение одного месяца проводилось анкетирование пациентов, находящихся на стационарном лечении в течение 1 нед и более в клинике внутренних болезней Клинической больницы №3 медицинского университета Саратова и достигших к моменту опроса стабилизации состояния. В дальнейшем

полученные данные анализировались как по всем пациентам, принявшим участие в опросе, так и по отдельным нозологическим группам. В исследование включались только пациенты, которые неоднократно госпитализировались в течение последнего года. Вопросы анкеты касались предыдущей госпитализации пациента. Такой выбор критериев включения обусловлен следующими факторами. Во-первых, проведение опроса по почте, как это делалось американскими исследователями, в России гораздо более затруднительно по техническим причинам. Во-вторых, при опросе пациентов, находящихся в стационаре, нельзя не учитывать, что искренние ответы на вопросы, касающиеся текущей госпитализации и общения с нынешним лечащим врачом, способны дать лишь некоторые больные, и потому данные, полученные в этом случае, могут не отражать истинное положение вещей. В-третьих, для России именно повторные госпитализации представляют довольно острую проблему и нередко являются отражением несовершенства взаимоотношений больного и системы здравоохранения. Здесь необходимо отметить, что наше наибольшее внимание привлекали пациенты кардиологического профиля в связи с широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, равно как и их преобладанием в структуре смертности. Большая часть пациентов среднестатистического терапевтического стационара – пациенты с кардиальной патологией. Более того, наибольшее число повторных госпитализаций приходится на пациентов именно этого профиля. Одной из ведущих причин повторных госпитализаций таких больных, как известно, является невыполнение врачебных рекомендаций. При этом нельзя исключить, что недисциплинированность пациентов и их низкая приверженность к терапии могут быть связаны с удовлетворенностью пациента результатами лечения на его госпитальном этапе. В исследование не включались пациенты младше 18 лет, больные с онкологическими заболеваниями, страдающие деменцией, психическими заболеваниями, находящиеся в терминальной стадии хронических заболеваний. Участие в опросе было анонимным и добровольным.

Применяемая в обоих исследованиях анкета – вопросник Picker Institute questions. Анкета состояла из 60 вопросов, которые были разбиты на 7 групп и посвящены уважению к личности и к предпочтениям пациента со стороны медицинского персонала; организации помощи в стационаре; информации и образованию пациента; физическому комфорту пациента (включая оказание медицинской помощи, связанное с обезболиванием пациента); эмоциональной поддержке; привлечению к лечению семьи пациента; переходу от госпитального этапа лечения к амбулаторному. При ответе на каждый вопрос пациент мог выбрать один из 3-4 воз-

возможных вариантов ответа. Положительная оценка пациентом какого-либо из аспектов лечения рассматривалась как “правильная”, а любой другой вариант ответа считался “проблемным”. Далее учитывалось общее количество проблемных ответов каждого пациента по каждой группе вопросов. Если количество проблемных ответов составляло 60% и более от общего количества вопросов по данной группе, то это расценивалось как наличие у пациента проблемы по данному пункту анкеты. Валидизация опросника (после перевода на русский язык) была предварительно проведена с участием 92 пациентов по стандартной методике.

При сравнении данных мы использовали результаты программы MNQP Statewide Patient Survey Project, полученные только у терапевтических пациентов.

Результаты и обсуждение

В нашем опросе согласились принять участие 376 пациентов (87% из находившихся на момент опроса в стационаре более 7 дней и тех, кому было предложено заполнить опросник), 46% (173 человека) – мужчины. Возраст колебался от 21 года до 82 лет (средний возраст – 66 лет). Состав участников опроса по нозологиям приведен в табл. 1 (учитывалось основное заболевание, с которым пациент находился в стационаре в данный момент). Необходимо отметить, что большая часть участников опроса (40%) являлась пациентами, у которых преобладала кардиальная патология.

В программе MNQP Statewide Patient Survey Project приняли участие 12 680 пациентов (процент принявших участие составил от 28 до 59% от количества разосланных анкет).

По результатам этого исследования большинство пациентов посчитали отношение к себе и своим предпочтениям уважительным, были довольны организацией лечения, считали достаточной информацию, предоставленную им о заболевании, были довольны физическим комфортом, обеспечиваемым в стационаре,

Таблица 1. Состав участников опроса, проведенного в клинической больнице медицинского университета г. Саратова

Профиль пациентов	Количество опрошенных пациентов, абс., %
Кардиологический	150 (39,9)
Терапевтический	226 (60,1)
гастроэнтерологический	82 (21,8)
пульмонологический	79 (21,0)
ревматологический	36 (9,6)
нефрологический	29 (7,7)
Всего:	376 (100)

отмечали хорошую эмоциональную поддержку со стороны медицинского персонала, положительно оценивали привлечение семьи к процессу лечения (рис. 1). Наименьший процент пациентов оказался удовлетворен процессом перехода от стационарного этапа лечения к амбулаторному – 66%.

Как видно из табл. 2, предпочтения наших пациентов не отличались между собой независимо от заболевания, с которым пациент находился на лечении. Группа кардиологических пациентов была сопоставима как с группами пациентов по каждой нозологии отдельно, так и со всеми остальными терапевтическими пациентами вместе. Здесь необходимо отметить, что сам факт такой схожести взглядов на данный фактор пациентов различных нозологических групп говорит о том, что удовлетворенность пациента результатами лечения – независимый параметр терапии, вероятно связанный не с чисто медицинскими аспектами лечения, а с какими-то иными характеристиками пациента и его поведения. Отсутствие отличий кардиологических пациентов от пациентов других групп делает возможным дальнейшее описание полученных нами результатов именно на примере этой группы как наиболее многочисленной.

В нашем опросе уважительное отношение к себе отметил 81% опрошенных. Организацией лечения были довольны 70% пациентов, а качеством предоставляемой информации – 77% пациентов. Физический комфорт положительно оценили 84% пациентов. Адекватное привлечение к процессу лечения семьи отметили 58%, эмоциональную поддержку в стационаре – 61% пациентов. Качеством рекомендаций при выписке оказались удовлетворены 49%. В большинстве случаев при выписке проводилась беседа, и всем больным выдавались подробные письменные рекомендации (см. рис. 1).

Конечно, сопоставлять результаты анкетирования с данными MNQP Statewide Patient Survey Project можно с некоторыми ограничениями, т.к. отличия в системе здравоохранения и составе опрошенных безусловно были, хотя полезную информацию из данного сравнения получить возможно. Следует отметить, что границы 95% ДИ у американских коллег получились больше, вероятно, в связи с тем, что состав больных был более неоднородным и соответственно разброс в ответах пациентов также выше.

Обращает внимание (см. рис. 1), что по таким параметрам, как уважение к пациенту, организация лечения, предоставление информации и обучение, физический комфорт удовлетворенность как наших, так и американских пациентов вполне сопоставима. Высокий уровень организации лечения и физического комфорта в американских стационарах сомнения не вызывают. Интересно заметить, что хотя наша клиника

Таблица 2. Удовлетворенность результатами лечения пациентов клинической больницы в зависимости от нозологии

Удовлетворены лечением по следующим аспектам	Профиль пациентов					
	кардиологический*	гастроэнтерологический	пульмонологический	ревматологический	нефрологический	все терапевтические пациенты
Уважение	122 (81%)	65 (79%)	66 (84%)	31 (86%)	23 (79%)	185 (82%)
Организация	105 (70%)	57 (69%)	55 (69%)	26 (71%)	21 (74%)	158 (70%)
Информация	116 (77%)	58 (71%)	59 (75%)	25 (70%)	22 (76%)	165 (73%)
Физический комфорт	126(84%)	68 (83%)	65 (82%)	29 (80%)	24 (84%)	186 (82%)
Эмоциональная поддержка	92 (61%)	49 (60%)	49 (62%)	23 (64%)	18 (63%)	139 (62%)
Привлечение семьи	87 (58%)	48 (59%)	44 (56%)	19 (54%)	17 (57%)	129 (57%)
Переход к амбулаторному этапу	74 (49%)	40 (49%)	38 (48%)	18 (50%)	14 (49%)	110 (49%)

* достоверных отличий пациентов кардиологического профиля от пациентов других групп не выявлено

имеет традиционные для России материальные проблемы, организацией лечения и условиями пребывания у нас удовлетворена была значительная часть больных, что еще раз заставляет задуматься о том, что материальные проблемы не являются решающими для пациентов. Высокая степень уважения к пациенту и достаточно полное предоставление всей информации о заболевании и состоянии здоровья пациенту в США также можно рассматривать как давно сформировавшееся и очень жесткое правило при оказании медицинской помощи. Очень высокий уровень показателей уважения к пациенту у нас, очевидно, связан как с высоким врачебным уровнем в клинической больнице, так и с большими контрастами между работниками клиники и персоналом амбулаторного звена, с которыми общаются больные хроническими заболеваниями. Можно полагать также, что информация, полученная за время лечения, для пациента оказывается в большинстве случаев понятной и достаточной.

Оценка эмоциональной поддержки несколько ниже у наших пациентов, хотя и пациенты госпиталей Массачусетса этими аспектами лечения были менее до-

вольны, чем другими пунктами. Последнее нельзя считать неожиданным. В литературе неоднократно обращалось внимание на то, что именно эмоциональной поддержки и общения с врачом не хватает многим пациентам [14-18]. В связи с «интернациональностью» и очевидной серьезностью этой проблемы, вероятно, следует обсуждать не только изменение определенных «традиций» общения врача и пациента, но и возможность пересмотра стандартов оказания медицинской помощи.

Привлечение к процессу лечения семьи адекватным посчитали далеко не все пациенты как в нашей клинике, так и в американских стационарах, причем у нас недовольных было достоверно больше. Видимо, если общения с врачом не хватает самим пациентам, то и их близким внимание врача достается в меньшей степени. И это опять же общая проблема для всех больных, независимо от места проживания.

Наиболее уязвим был процесс выписки из стационара как для наших, так и для американских пациентов, хотя, вероятно, для отечественных больных этот момент является еще более критическим. Об этом свидетель-

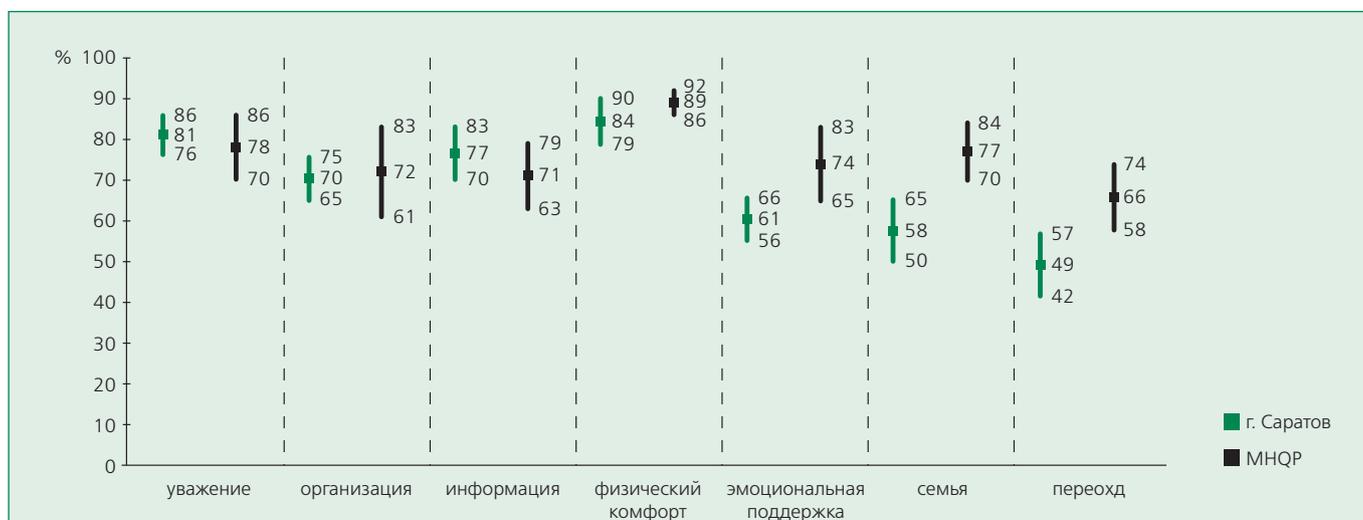


Рис. 1. Параметры удовлетворенности результатами лечения в программе MNQP и по результатам исследования в Саратове

ствуют и достоверные отличия по данному параметру. Очевидно, именно этот момент является наиболее сложным во взаимоотношениях врача и пациента. Нельзя не отметить, что самым сложным он был и при проведении опросов среди европейских пациентов [13]. Вероятно, доктора недостаточно внимания уделяют именно процессу заключительного общения с больным. Нельзя к тому же исключить, что представления врачей и пациентов о том, что и как обсуждать, существенно расходятся, как расходятся и их представления по ряду других важных проблем [18-23]. Результатом этого может быть непонимание целей назначения медикаментов для длительного приема, соблюдения диеты и наблюдения за своим дальнейшим состоянием и, как следствие, недостаточная комплаентность пациента. А с этим в определенной мере могут быть связаны рецидивы заболевания и повторные госпитализации. Возможно, целесообразно некоторое изменение порядка выписки пациента из стационаров в виде изменения характера предоставляемой в этот момент информации. Очевидно, больше внимания должно быть уделено именно инди-

видуальным особенностям пациентов, а также их восприятию своей болезни и возможностей ее лечения.

Заключение

Таким образом, в оценках лечения больными различного профиля, в том числе кардиологического, из разных клиник, разных стран очень много общего. Существует целый ряд проблем, которые беспокоят пациентов, но неадекватно оцениваются их лечащими врачами. Процесс выписки из стационара получил наиболее низкую оценку обследуемых пациентов и по результатам MNQP Statewide Patient Survey Project и по данным нашего исследования. Таким образом, форма заключительной беседы и обстановка, в которой она проводится, нуждаются, с одной стороны, в более глубоком изучении, а с другой - в значительной коррекции. Представляется также, что удовлетворенность пациента результатами лечения определяется общими для различных больных и клиник моментами, что обуславливает необходимость разработки универсального подхода к этой проблеме.

Литература

1. Jonsen AR The birth of bioethics. New York: Oxford University Press, 1998.
2. Cassell EJ The principles of the Belmont report revisited. How have respect for persons, beneficence, and justice been applied to clinical medicine? Hastings Cent Rep 2000;30:12-21.
3. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. New York: University Publishing Group, Inc, 1998.
4. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics [4th ed]. New York: Oxford University Press, 1994.
5. Bristol Royal Infirmary Inquiry. Learning from Bristol: the report of the public inquiry into children's heart surgery at the Bristol Royal Infirmary 1984-1995. London: Stationery Office, 2001. www.bristol-inquiry.org.uk.
6. Cleary PD The increasing importance of patient surveys. BMJ 1999;319:720-721.
7. Morris NM Respect: its meaning and measurement as an element of patient care. J Public Health Policy 1997;18:133-54.
8. Thom D., Kravits R., Bell R., et al. Patient trust in the physician: relationship to patient requests. Family practice 2002;19(5):476-483.
9. Kaplowitz K., Johnston M. The effects of physician empathy on patient satisfaction and compliance. Eval Health Prof, 2004; 27: 237-251.
10. Joffe S., Manocchia M., Weeks J., Cleary P. What do patients value in their hospital care? An empirical perspective on autonomy centred bioethics. J Med Ethics 2003;29:103-108.
11. Massachusetts Health Quality Partnership. Massachusetts acute care hospital statewide patient survey project. Boston, MA: Massachusetts Health Quality Partnership, 1998.
12. Cleary PD, Edgman-Levitan S, Walker JD. Using patient reports to improve medical care: a preliminary report from 10 hospitals. Qual Manag Health Care 1993;2:31-8.
13. Coulter A., Cleary PD Patients' experiences with hospital care in five countries. Health Affairs, 2001;20(3):244-252.
14. Gascon J., Sanchez-Ortuno M., Llor B., et al Why hypertensive patients do not comply with the treatment. Results from a qualitative study. Ann Pharmacother 2004;11:1794-1799.
15. Pollock K., Grime J. Patients' perceptions of entitlement to time in general practice consultations for depression: qualitative study. BMJ 2002; 325:687.
16. Dowell J., Hudson H. A qualitative study of medication-taking behaviour in primary care. Family Practice 1997;14:369-375.
17. Lewis D., Robinson J., Wilkinson E. Factors involved in deciding to start preventive treatment: qualitative study of clinicians' and lay people attitudes. BMJ 2003; 327:841.
18. Gulbrandsen P, Hjortdahl P, Fugelli P. General practitioners' knowledge of their patients' psychosocial problems: multipractice questionnaire survey. BMJ 1997;314:1014.
19. Neuberger J. Primary care: core values patients' priorities BMJ 1998;317:260-262.
20. St Claire L., Watkins CJ., Billingham B. Differences in meanings of health: an exploratory study of general practitioners and their patients Family Practice 1996;13(6): 511-516.
21. Kernick D, Reinhold D, Mitchell A How should patients consult? A study of the differences in viewpoint between doctors and patients Family Practice 1999;16(6): 562-565.
22. Scheuer E., Steurer J., Buddeberg C. Predictors of differences in symptom perception of older patients and their doctors. Family practice 2002;19(4):357-361.
23. Britten N., Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. BMJ 1997;315:1506-1510.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЭЛТАЦИН НА КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Р.М. Заславская, Г.В. Лилица, Е.В. Калинина, И.А. Комиссарова, Л.Н. Максимова

Городская клиническая больница №60, Институт цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

Влияние метаболического препарата Элтацин на клинические, функциональные и биохимические показатели у больных хронической сердечной недостаточностью

Р.М. Заславская, Г.В. Лилица, Е.В. Калинина, И.А. Комиссарова, Л.Н. Максимова

Городская клиническая больница № 60, Институт цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

Цель. Изучить клиническую эффективность нового отечественного метаболического препарата Элтацин у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 134 пациента с ХСН I-III функционального класса были рандомизированы в две параллельные группы больных, получающих Элтацин или плацебо, на фоне стандартной терапии. Применяли общеклинические лабораторные методы исследования, тест 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ, ЭКГ-мониторирование по Холтеру, определение параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Результаты. Элтацин повышал толерантность к физической нагрузке, положительно влиял на гемодинамические показатели, параметры перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, улучшал качество жизни пациентов.

Заключение. Показана эффективность и безопасность применения Элтацина у больных ХСН в качестве метаболического и антиоксидантного средства.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антиоксиданты, перекисное окисление липидов, метаболическая терапия.

РФК 2007; 1: 33-36

Effects of metabolic drug Eltacin on clinical, functional and biochemical indices in patients with chronic heart failure

R.M. Zaslavskaya, G.V. Lilitza, Ye.V. Kalinina, I.A. Komissarova, L.N. Maximova

City clinical Hospital N 60, Institute of cytochemistry and molecular pharmacology, Moscow

Aim. To study clinical efficacy of a new domestic metabolic drug Eltacin in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 134 patients with CHF of I-III functional classes were randomized in two parallel groups of patients receiving Eltacin or placebo additionally to standard therapy. Common clinical and laboratory investigations were used as well as 6-minute-walking test and Echocardiography. Besides Holter monitoring with determination of heart rate variability, peroxidal oxidation of lipids (POL) and cell anti-oxidant protection were implemented.

Results. Eltacin increased in tolerance to physical burden, improved cardiac haemodynamics, parameters of POL and cell anti-oxidant protection, improved the patient quality of life.

Conclusion. The efficacy and safety of Eltacin as metabolic and antioxidant therapy was shown in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure, antioxidants, peroxidal oxidation of lipids, metabolic therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 33-36

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эффективность лечения ХСН нейрогуморальными антагонистами (ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона, бета-адреноблокаторы и т.д.) доказана как целым рядом многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, так и широкой клинической практикой, но, тем не менее, эффективность такой терапии остается неудовлетворительной.

В последнее время возобновился интерес клиницистов к метаболической терапии больных с ХСН. В связи с этим продолжается активный поиск лекарственных препаратов, оказывающих влияние не только на нейрогуморальные системы организма, но и на клеточный метаболизм. Метаболические препараты защищают кардиомиоциты от ишемии, ее последствий, а также от реперфузионных повреждений. Острая ишемия миокарда часто вызывает столь значительные метаболические изменения, что даже восстановление кровотока во многих случаях не позволяет сохранить функциональную активность сердца.

В формировании атеросклероза и прогрессировании многих хронических заболеваний, в том числе и сердечной недостаточности, известна также роль дисбаланса в системе оксиданты/антиоксиданты с интенсификацией свободнорадикальных процессов, истощением антиоксидантной защиты [1-5]. Для профилактики и лечения указанных метаболических сдвигов особое значение приобретают щадящие способы коррекции, основанные на использовании естественных метаболитов с антиоксидантными свойствами.

В ООО «МНПК «БИОТИКИ» разработан оригинальный препарат Элтацин (лекарственная форма - подъязычные таблетки). Препарат состоит из трех заменимых аминокислот: L-глутаминовой кислоты, глицина и L-цистина – естественных метаболитов, содержащихся в тканях растений и животных.

Фармакологическое действие препарата связано с избирательной индукцией глутатиона, одного из основных эндогенных антиоксидантов. Он является многофункциональным трипептидом, обладает антиоксидантным эффектом, активизирует антиокислительные процес-

сы и реакции детоксикации, повышая, таким образом, уровень протекторных систем организма.

Целью исследования было изучение клинической эффективности Элтацина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне стандартной терапии.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное (двойное слепое) плацебоконтролируемое исследование. Больные были рандомизированы в группы активного лечения и плацебо в соотношении 1:1. Нечетные номера получали плацебо, четные – препарат Элтацин. Каждый больной продолжал получать стандартную терапию: ингибитор АПФ, бета-адреноблокаторы, мочегонные, гликозиды, антагонисты альдостерона и др. Условием для включения больных в исследование было стабильное состояние больного на терапии, которая не менялась ранее чем через 1 месяц после стационарного лечения, без нарастания симптомов сердечной недостаточности.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Обследованы 134 пациента с ХСН I-III ФК по NYHA (New York Heart Association).

Группу больных, получавших Элтацин, составили 74 человека (39 женщин и 35 мужчин) в возрасте от 58 до 76 лет (средний возраст 68 лет). Группа больных, получавших плацебо, состояла из 60 пациентов (32 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 57 до 78 лет (средний возраст 67 лет).

Длительность заболевания составила от 5 до 17 лет, в среднем – около 12 лет. Продолжительность лечения составила 21 день.

Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

Обе группы обследованных больных были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, по функциональному классу хронической сердечной недостаточности (ХСН), сочетанной патологии.

Всем больным проводили традиционное клиническое обследование. Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение содержания в крови холестерина, триглицеридов, билирубина, показателей коагулограммы, общего белка, мочевины, креатинина, остаточного азота, глюкозы, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы. Проводилось также рентгенологическое исследование грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили лишь по показаниям (наличие аритмий, субъективных ощущений перебоев).

Для оценки функционального класса сердечной недостаточности пациентов и эффективности лечения проводили тест 6-минутной ходьбы («Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2003 г.»). Дистанцию 6-минутной ходьбы использовали для разделения ХСН по функциональным классам (> 450 м = I ФК; 300-450 м = II ФК; 150-300 м = III ФК; < 150 м = IV ФК).

Показатели центральной гемодинамики оценивали с

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатель	Группа Элтацина (n=74)	Группа плацебо (n=60)	Все пациенты (n=134)
Пол (мужчины/ женщины), %	53/47	53/47	53/47
Средний возраст, лет	68	67	67,5
Средняя длительность заболевания, лет	12	13	12,5
Число больных ГБ, %	78	82	80
Перенесенный ИМ, %	69	80	74
Число больных СД 2 типа, %	26	28	27

помощью метода двухмерной ЭхоКГ. Анализ спектра трансмитрального потока использовали для оценки диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) из верхушечной 4-камерной позиции с расположением контрольного объёма в приносящем тракте ЛЖ сразу над местом смыкания створок митрального клапана, параллельно кровотоку. Для оценки ДФЛЖ определяли максимальные скорости раннего пика (скорость раннего диастолического наполнения – VE см/с) и скорость во время систолы предсердий (VA см/с), отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости медленного наполнения (VE/VA), а также время изоволюмического расслабления (ВИР, мс), для определения которого производится одновременная регистрация кровотока в выносящем тракте ЛЖ и трансмитрального кровотока.

Для оценки качества жизни больного с сердечной недостаточностью каждому пациенту был выдан Миннесотский вопросник. Ответы на 21 предложенный вопрос больные давали самостоятельно. В итоге может быть набрана сумма баллов от 0 (абсолютно хорошее качество жизни) до 105 (очень плохое, низкое качество жизни).

В дополнение к общей программе исследований в городской клинической больнице № 60 и городской клинической больнице № 59 было проведено исследование антиоксидантного статуса у 66 больных (44 пациента, получавших Элтацин, и 22 пациента, получавших плацебо). Определяли уровень малонового диальдегида (МДА), который является конечным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ). В эритроцитах определяли содержание глутатиона (GSH), глутатионзависимых ферментов: глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (GSH-P, GSH-R), а также каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Статистический анализ проводили методами параметрической статистики в пакете программы SPSS v.10.05. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Данные представлены как $M \pm SE$.

Результаты и обсуждение

В группе плацебо улучшилось общее самочувствие пациентов, повысилась физическая активность. В группе Элтацина отмечалось улучшение самочувствия в виде уменьшения головных болей, головокружения и улучше-

Таблица 2. Дистанция 6-минутной ходьбы и качество жизни в группе Элтацина и в группе плацебо

Показатель	Группа Элтацина (n=74)		Группа плацебо (n=60)	
	исходные данные	после лечения	исходные данные	после лечения
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	286±13	435±14*	296±15	382±15*
Изменение качества жизни, баллы	46±5	33±4**	46±4	40±3,5

Примечание: * p<0,001; ** p<0,05

ние настроения по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Результаты теста 6-минутной ходьбы, свидетельствующего о переносимости физической нагрузки и определяющего степень выраженности сердечной недостаточности, а также результаты оценки качества жизни, представлены в табл. 2.

Лечение Элтацином повышает толерантность к физической нагрузке (увеличивается дистанция 6-минутной ходьбы); улучшает качество жизни (уменьшается количество баллов по Миннесотскому вопроснику). В то же время качество жизни в группе плацебо достоверно не изменилось.

Изменение дистанции 6-минутной ходьбы представлено также на рис. 1. До лечения в обеих группах за 6 минут больные проходили в среднем меньше 300 м, после лечения Элтацином за это же время больные прошли на 150 м больше (на 86 м в группе плацебо).

Динамика основных гемодинамических показателей на фоне терапии Элтацином и плацебо представлена в табл. 3.

В обеих группах после проведенного лечения имеется тенденция к снижению артериального давления, а среднее АД в группе Элтацина снижается достоверно. Наблюдается тенденция к улучшению показателей систолической функции левого желудочка.

Существенную роль играет также диастолическая функция левого желудочка, характеризующаяся такими пара-

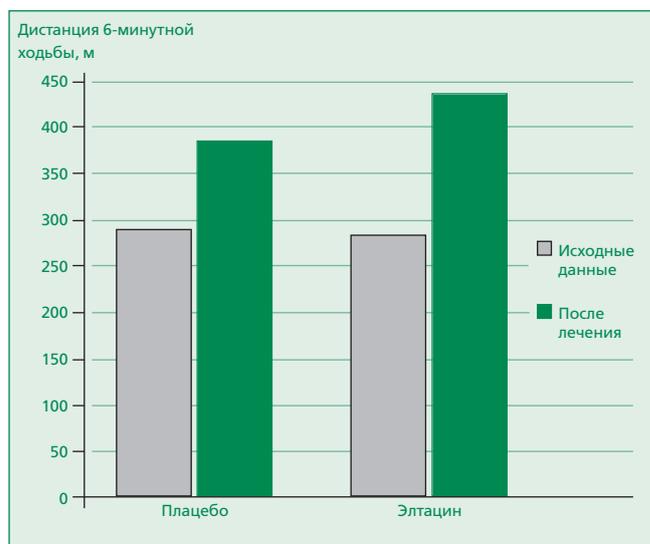


Рис. 1. Дистанция 6-минутной ходьбы в группах терапии

метрами, как скорость раннего диастолического наполнения (Е), скорость медленного наполнения или систолы предсердий и времени изоволюмического расслабления (ВИР). В обеих группах были выявлены исходные нарушения ДФЛЖ. Время изоволюмического расслабления достоверно изменилось только в группе Элтацина. Вышеизложенное свидетельствует, что в группе Элтацина происходит улучшение процессов расслабления сердечной мышцы. Положительными сдвигами в гемодинамике, по-

Таблица 3. Основные гемодинамические параметры в группах Элтацина и плацебо

Показатель	Группа Элтацина (n=74)		Группа плацебо (n=60)	
	исходные данные	после лечения	исходные данные	после лечения
САД, мм рт.ст.	146±11,2	130±10,4	143±11,3	132±11,4
ДАД, мм рт.ст.	83±5,2	78±4,3	88±5,1	80±4,8
АД среднее, мм рт.ст.	127±5,3	114±3,5*	106±2,7	100±2,5
ФВ ЛЖ, %	49,5±2,2	52,2±2,4	51,3±1,8	52,5±1,9
УО, мл	74±2,6	78±3,1	75,5±2,9	76,8±3,1
КСО, мл	81,4±5,4	77,3±5,8	81±5,9	79,6±5,2
КДО, мл	167±7,1	159±7,4	164±6,3	161±6,8
Е, м/с	0,54±0,03	0,60±0,03	0,54±0,04	0,55±0,03
А, м/с	0,58±0,03	0,58±0,03	0,63±0,03	0,62±0,03
Е/А	0,93±0,1	1,05±0,08	0,85±0,21	0,88±0,09
ВИР, мс	99,5±2,8	85,3±3,1*	104±4,4	98±4,5

Примечание: * p<0,05

Таблица 4. Влияние Элтацина на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (n=44)

Показатель	Исходные данные	После лечения*
МДА, нмоль/гНв	5,8±0,15	3,9±0,13
СОД, ед/гНв	126±2,5	187±6,2
Каталаза, ммоль/мин гНв	9,6±1,6	13,5±1,1
GSH, мкмоль/гНв	2,96±0,3	5,0±0,23
GSH-P, мкмоль/мин гНв	17,2±1,4	24,4±2,1
GSH-R, мкмоль/мин гНв	3,17±0,2	4,5±0,46

Примечание: * все изменения – p<0,001

видимому, можно объяснить уменьшение степени сердечной недостаточности на фоне терапии.

Известно, что большую роль в нарушении метаболизма миокарда играют не только внутрисердечная гемодинамика, но и активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение, а затем и угнетение антиоксидантной защиты (АОЗ) и, как следствие этого, – нарушение баланса в системе окислители/антиоксиданты с развитием окислительного стресса.

Было изучено влияние Элтацина и плацебо на перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантного статуса в группе из 66 человек (44 пациента из группы Элтацина, 22 – плацебо). Результаты представлены в табл. 4 и 5.

В группе Элтацина наблюдалось достоверное снижение уровня малонового диальдегида (МДА), что свидетельствует о снижении интенсивности свободно-радикальных процессов. Повышение содержания глутатиона и активности глутатонзависимых ферментов, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы указывает на нормализующее влияние Элтацина на баланс системы окислители/антиоксиданты, активацию антиоксидантной защиты организма.

В группе пациентов, получавших плацебо, показатели ПОЛ и АОЗ изменились незначительно.

Проведенное исследование подтвердило полную безопасность Элтацина. Ни в одной клинике не было отмечено ни одного побочного действия препарата. Гематологические и биохимические показатели крови после применения Элтацина не ухудшились. При этом при анализе данных, полученных при биохимическом исследовании крови до лечения и после лечения Элтацином, а также в группе больных, принимавших плацебо, прослеживается статистически незначимая тенденция к улучшению показателей (уменьшение уровня холестерина, триглице-

Таблица 5. Влияние плацебо на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (n=22)

Показатель	Исходные данные	После лечения
МДА, нмоль/гНв	5,9±0,13	5,7±0,15
СОД, Ед/гНв	130,0±4,7	134,6±6,1
Каталаза, ммоль/мин гНв	10,9±0,4	11,3±0,5
GSH, мкмоль/гНв	1,47±0,07	1,53±0,08
GSH-P, мкмоль/мин гНв	14,2±0,5	15,7±0,8
GSH-R, мкмоль/мин гНв	1,5±0,08	1,7±0,08*

Примечания: * p<0,05

ридов). Следует отметить также, что не ухудшились показатели выделительной функции почек и состояние печени, что также подтверждает безопасность Элтацина.

Выводы

1. Препарат Элтацин повышает толерантность к физической нагрузке у больных ХСН.
2. Препарат Элтацин является метаболическим корректором морфофункциональных нарушений миокарда, что способствует клиническому улучшению и ведет к уменьшению класса сердечной недостаточности;
3. Показана высокая эффективность коррекции Элтацином синдрома окислительного стресса у больных ХСН.
4. Препарат улучшает качество жизни больных сердечной недостаточностью, хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.

Приложение

Данное клиническое исследование проведено в следующих лечебных учреждениях г. Москвы (в скобках указаны ответственные за проведение клинических испытаний):

1. ГОУ ВПО РГМУ МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета на базе больницы ЗИЛ (проф. О.А. Кисляк).
2. МГМСУ, кафедра терапии №2 ФПДО на базе городской клинической больницы №85 (проф. Л.Л. Кириченко).
3. ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППО на базе городской клинической больницы №59 (проф. М.Г. Глезер).
4. Городская клиническая больница №60 (проф. И.М. Заславская).
3. Конская Н.В. Диагностическая значимость определения малонового диальдегида и ЛПВП крови при ИБС. Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума «Актуальные вопросы кардиологии», Томск, 1989; 58-60.
4. Кратнов А.Е. Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: роль окислительного стресса. Ярославль; Издательство ЯРГУ; 2003; 196.
5. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология; 2000; 7: 48-57.

Литература

1. Жданов Г.Г., Соколов И.М. Некоторые аспекты тканевой гипоксии при остром инфаркте миокарда. Вестник интенсивной терапии. 1995; 2; 23-26.
2. Коган А.Х., Ершов В.П. О механизме усиления свободнорадикальных процессов у больных ишемической болезнью сердца, стенокардией в зависимости от возраста. Терапевтический архив. 1994; 4; 9-11.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА ВАЗОПРОТЕКЦИЮ

Д.В.Небиеридзе, А.С. Сафарян

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на вазопротекцию

Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Представлены данные широкомасштабных исследований, свидетельствующих о больших возможностях ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в клинической практике. Традиционное применение ингибиторов АПФ у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью в последнее время расширилось. Результаты исследований, продемонстрировавших эффективность ингибиторов АПФ в замедлении прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, обосновывают возможность нового клинического направления. Имеющиеся доказательства подтверждают, что новые стратегические возможности ряда ингибиторов АПФ (рамиприл, периндоприл) обусловлены вазопротекцией.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл, вазопротекция, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

РФК 2007; 1: 37–40

The capabilities of angiotensin converting enzyme inhibitors in clinical practice: focus on vasoprotection

D.B. Nebieridze, A.S. Safaryan

State Research center of preventative medicine of Roszdrav, Moscow

Data of large-scale research that shows comprehensive abilities of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in clinical practice were presented. The traditional usage of ACE inhibitors in patients with arterial hypertension and chronic heart failure has extended recently. The study results demonstrate the efficacy of ACE inhibitors in slowing down of disease progression related to atherosclerosis and prove the possibility of a new clinical approach. Evidences support new strategic abilities of a number of ACE inhibitors (ramipril, perindopril), which are associated with vasoprotection.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors, ramipril, vasoprotection, progression of cardiovascular disease, risk factors of cardiovascular disease.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 37–40

В последние годы в клинической практике все чаще назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). И это вполне естественно, поскольку ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность иАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты этих исследований нашли отражение в отечественных рекомендациях, согласно которым иАПФ рекомендовано применять у больных артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [1-3]. Относительно новой областью применения иАПФ является профилактика осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы АПФ являются одним из наиболее изученных классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых вслед за диуретиками и β -блокаторами была доказана в крупномасштабных рандомизированных исследованиях с изучением конечных точек. Первым исследованием такого рода было исследование CAPPP, в котором в течение 6 лет сравнивалась эффективность иАПФ (каптоприл 50 мг в сутки) с β -блокатором атенололом и метопрололом (50-100 мг в сутки) или диуретиком гидрохлортиазидом (25 мг в сутки) у 10 985 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Не было установлено различий в частоте объединенной конечной точки (фатальные и нефатальные инсульты и инфаркты миокарда, а также смертность от других сердечно-сосудистых причин) между группами пациентов, получавших иАПФ или β -блокаторы и диуретики. В данном исследовании был также продемонстри-

рован более благоприятный метаболический профиль каптоприла по сравнению с β -блокаторами и диуретиком. Частота возникновения сахарного диабета (СД) к концу исследования в группе каптоприла оказалась на 21% ниже [4].

Вместе с тем, многочисленные исследования свидетельствуют о благоприятных метаболических и сосудистых эффектах. Так, была выявлена способность иАПФ повышать чувствительность тканей к инсулину при нейтральном или благоприятном влиянии на толерантность к глюкозе у больных АГ в сочетании с СД 2 типа или без него [5, 6]. При этом улучшение чувствительности к инсулину наблюдалось даже после 2 лет лечения каптоприлом или его комбинацией с гидрохлортиазидом [7].

В других исследованиях длительное лечение каптоприлом [8], эналаприлом [9] и периндоприлом [10] не оказывало существенного влияния на чувствительность к инсулину и его уровень в крови при глюкозотолерантном тесте при СД 2 типа.

Ряд исследований выявил либо положительное, либо нейтральное влияние иАПФ на липидный спектр [11, 12].

Ингибиторы АПФ являются одним из самых эффективных классов препаратов в плане улучшения эндотелиальной функции (ЭФ). Описано, как минимум, два главных возможных механизма влияния иАПФ на ЭФ. Известно, что иАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [13, 14] – мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: NO, эндотелийзависимого фактора гиперполяризации и простаглицина (PGI₂). Другим механизмом действия иАПФ является блокада образования ангиотензина II (Ang II), который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающего активность NO. Ang II обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [15, 16]. Двойной механизм действия иАПФ – блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действие этих лекарственных средств.

Способность иАПФ улучшать ЭФ и тормозить процессы атерогенеза была впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) [17]. В 6-месячном рандомизированном исследовании у 129 больных ИБС изучали способность квинаприла восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при коронарографии. Было выяв-

лено уменьшение на 10-20% выраженности вазоконстрикторных реакций после терапии квинаприлом.

В исследовании BANFF Study была проведена сравнительная оценка коррекции ЭФ при 8-недельной терапии различными классами антигипертензивных препаратов (амлодипином, квинаприлом, эналаприлом, лозартаном) у 80 больных ИБС. Выборка была представлена в основном мужчинами (80%), средний возраст которых составил $58 \pm 0,9$ лет. Факторы риска распределялись следующим образом: гиперхолестеринемия была у 54% пациентов, АГ – у 26%, сахарный диабет – у 10%. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зафиксирован у 47% больных, 95% пациентов перенесли коронарную ангиопластику. В процессе лечения артериальное давление (АД) и липидный спектр крови достоверно не изменились, а эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии у больных с факторами риска улучшалась только на фоне лечения квинаприлом, в то время как амлодипин, эналаприл и лозартан не повлияли на ЭФ [18].

Возможно, что именно улучшением ЭФ объясняются огромные возможности иАПФ в плане предупреждения прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Гипотеза о возможности профилактики осложнений у данной категории пациентов проверялась в ряде крупных многоцентровых исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPEA (EUROpean trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of events with Angiotensin-converting Enzyme inhibition)

В этом списке особняком стоит исследование HOPE [19]. В нем участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и, по крайней мере, еще одним фактором риска (артериальная гипертензия, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия). У 80% больных имелась коронарная болезнь сердца, у 55% – стенокардия, у 52% – инфаркт миокарда в анамнезе, у 43% – атеросклероз периферических артерий, у 25% – нестабильная стенокардия в анамнезе, а у 26% – аортокоронарное шунтирование в анамнезе, у 18% – чрескожная реваскуляризация коронарных артерий, у 11% – инсульт или транзиторная ишемическая атака. Почти половина пациентов страдала АГ и около 40% – СД. Больным назначали плацебо или иАПФ (рамиприл с титрованием доз от 1,25 до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) была зарегистрирована у 17,8% больных из группы плацебо и 14,0% больных из группы рамиприла (разница составила 38

первичных исходов на тысячу больных, получавших лечение; NNT (Number of patients Needed to Treat – количество больных, которых необходимо пролечить за определенное время, чтобы предупредить одно неблагоприятное событие) за 5 лет = 26,3). Терапия рамиприлом привела к снижению частоты всех компонентов этой конечной точки, а также различных вторичных конечных точек, включая общую смертность (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимость реваскуляризации, диабетические осложнения, развитие СД, остановка сердца, прогрессирование стенокардии или сердечная недостаточность. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (систолическое АД – 3,3 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата. Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в плане предупреждения развития осложнений у пациентов с высоким риском. Причем защитный эффект рамиприла никак не связан со снижением АД.

Дополнительным подтверждением эффективности длительной терапии иАПФ во вторичной профилактике являются результаты исследования EUROPA [20]. В него были включены 13 655 пациентов группы невысокого риска, без сердечной недостаточности (СН), страдавших стабильной коронарной болезнью сердца. В течение в среднем 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, внезапная смерть) с 10 до 8% (это означало, что для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода необходимо проводить лечение в течение 4,2 лет у 50 больных). Польза иАПФ была сопоставима во всех подгруппах больных.

Эффективность иАПФ в исследованиях HOPE и EUROPA позволяет говорить о новом клиническом направлении – замедлении прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если строго опираться на принципы доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и универсальном протективном эффекте рамиприла у всех пациентов, имеющих клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульты, периферический атеросклероз). Можно ли протективный эффект рамиприла и периндоприла в плане замедления прогрессирования атеросклероза переносить на весь класс иАПФ? При отсутствии доказательной базы в отношении других препаратов ответ должен быть отрицательным. Более того, есть исследования, не подтвердившие протективного эффекта других иАПФ.

В плацебоконтролируемом исследовании PEACE с

участием 8290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности добавление 4 мг трандолаприла на фоне основной терапии не привело к дополнительному снижению осложнений [21]. В плацебоконтролируемом исследовании CAMELOT, в котором участвовал 1991 пациент со стабильной ИБС без признаков СН, добавление эналаприла (20 мг/сут) к основной терапии не привело к более выраженному снижению осложнений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [22].

Не случайно в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии для этих пациентов в плане замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза этой категории больных из иАПФ рекомендованы только рамиприл и периндоприл [2]. Аналогично во втором пересмотре Российских рекомендаций по хронической сердечной недостаточности (ХСН) для профилактики этого заболевания у пациентов с ИБС рекомендуется назначение рамиприла либо периндоприла, как имеющих доказательную базу [3]. Вместе с тем, на сегодняшний день рамиприл является единственным иАПФ, имеющим доказательную базу в плане антиатерогенного эффекта.

В исследовании SECURE, которое проводилось в рамках HOPE, изучалось влияние рамиприла и витамина Е на состояние сонных артерий, оцениваемого с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или сахарным диабетом, не имевших сердечной недостаточности [23]. В другой программе MICRO-HOPE в рамках исследования HOPE у 3577 больных сахарным диабетом 2 типа рамиприл снижал риск микрососудистых осложнений сахарного диабета, таких как хроническая почечная недостаточность (ХПН) на 24% ($p=0,027$) и ретинопатия на 22% ($p=0,024$) [24]. В двойном слепом рандомизированном исследовании AASK был продемонстрирован выраженный нефропротекторный эффект рамиприла. У 1094 пациентов с гипертензивной нефропатией (скорость клубочковой фильтрации в пределах 20-65 мл/мин) рамиприл в дозе (2,5-10 мг) более эффективно, чем амлодипин и метопролол, замедлял снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие ХПН и смерть у пациентов [25].

Таким образом, исследования свидетельствуют о мощном вазопротективном эффекте рамиприла, имеющем важное клиническое значение. В клинической практике кроме традиционного применения рамиприла при АГ и сердечной недостаточности необходимо предусмотреть пациентов практически с любыми проявлениями атеросклероза – коронарного, мозгового и магистральных сосудов, а также больных с нефропа-

тией. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился эффективный генерик рамиприла Хартил. Предварительные данные недавно завершеного собственного исследования у 35 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением продемонстрировали высокую эффективность и безопасность Хартила. По данным суточного мониторирования, на фоне 16-недельного лечения Хартилом с утренним приемом 5-10 мг среднесуточное систолическое АД снизилось в среднем на 17,7 мм рт. ст., а диастолическое АД – в среднем на 9,5 мм рт. ст. У пациентов с вечерним приемом Хартила в дозе 5-10 мг среднесуточное систолическое АД снизилось в среднем на 22,0 мм рт. ст., а диастолическое АД – на 15,6 мм рт. ст. При этом ни у одного пациента не отмечалось побочных эффектов.

Таким образом, представленный обзор международных и российских данных позволяет по-новому взглянуть на возможности иАПФ. Традиционное применение иАПФ (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) в последние годы расширилось благодаря мощному вазопротективному эффекту иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем надо четко понимать, что указанный эффект не является классовым, а характерен только для рамиприла и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины о протективном эффекте в отношении замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, можно говорить только об этих двух препаратах.

Литература

- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004, Приложение.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004, Приложение.
- Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Российские рекомендации (второй пересмотр). www.ossn.ru/recommendations.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991, 14 (suppl 4):39-47.
- Lithell H: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991;14:203-209
- Berne C: Metabolic effects of ACE inhibitors. *J Int Med* 1991;229 (suppl 2):119-125.
- Seghieri G, Yin W, Boni C et al. Effect of chronic ACE inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 1992;9:732-38.
- Prince MJ, Stuart CA, Padia M, et al: Metabolic effects of hydrochlorothiazide and enalapril during treatment of the hypertensive diabetic patient. Enalapril for hypertensive diabetics. *Arch Intern Med* 1998;146:2363-68.
- Bak JF, Gerdes LU, Sorensen NS et al: Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 1992;92(suppl 4B):69-72.
- Pool PE, Seagren SC, Salel AF: Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:494-502.
- N. Kaplan (Ed.). *Metabolic aspects of Hypertension*. Science Press. 1994, London, UK.
- Bonner G, Preis S, Schunck U et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (suppl 6): 46-56.
- Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1991;344:126-9.
- Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J. Am Coll Cardiol*. 1998;31 (2, suppl A):32-7A. Abstract.
- Whitebread S, Mele M, Kamber B, de Gasparo M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1989;163:284-91.
- Mancini G, Henry G, Mancaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
- Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative Study of ACE-inhibition, Angiotensin II Antagonism and Calcium Channel Blockade on Flow-mediated Vasodilation in Patients with coronary Disease (BANFF Study). *J. Am. Coll Cardiol*. 2000; 35(1): 60-66.
- HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
- PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
- Nissen SE, Tuscu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2226.
- Lonn EM, Yusuf S Dzavic V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25
- HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
- Agodoa LY, Appel L, Barkis GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcome in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA* 2001; 285:2719-28.

ВТОРИЧНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Ю.А. Васюк, К.Г. Куликов, О.Н. Кудряков, О.В. Крикунова, И.А. Садулаева

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский Государственный медико-стоматологический университет

Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме

Ю.А. Васюк, К.Г. Куликов, О.Н. Кудряков, О.В. Крикунова, И.А. Садулаева

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский Государственный медико-стоматологический университет

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ роли обменных процессов различных уровней в развитии и поддержании многих болезней. В обзоре обсуждаются особенности патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС), приводящие к развитию вторичной митохондриальной дисфункции. Подробно рассматриваются методы лабораторной диагностики митохондриальной дисфункции, а также возможности медикаментозного воздействия с целью её коррекции у больных, перенесших ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, митохондриальная дисфункция

РФК 2007; 1: 41–47

Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome

Y.A. Vasyuk, K.G. Kulikov, O.N. Kudryakov

Chair of clinical functional diagnostics, Moscow State medico-stomatological University of Roszdrav

So-called “metabolic” direction has been developing intensively during last decades. Its aim is the theoretical and practical analysis of the role of metabolic disorders in initiation and progression of many diseases. The pathogenic peculiarities of acute coronary syndrome (ACS) which result in developing of secondary mitochondrial dysfunction are considered as a subject of this review. The methods of laboratory diagnosis of mitochondrial dysfunction and possibilities of its pharmaceutical correction in patients with ACS are reviewed.

Key words: acute coronary syndrome, mitochondrial dysfunction, metabolic disorders.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 41–47

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней как основу или фон для многих болезней. Особенно активно формируются представления о роли нарушений клеточного метаболизма при сердечно-сосудистой патологии.

Метаболизм, как на уровне целостного организма, так и на уровне органов и тканей, представляет собой многообразный комплекс процессов, сложнейшим образом организованных и обеспечивающих жизнедеятельность живой материи. Ключевым звеном этого комплекса является митохондрия – органелла общего назначения, выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции. С учетом этого становится ясно, что нарушения клеточного метаболизма, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Эти проявления зависят от степени вовлеченности в патологический процесс различных органов и тканей, в том числе сердечно-сосудистой системы – от умеренной (функциональные заболевания) до выраженных органических поражений коронарного русла и миокарда (ишемическая кардиопатия) [1,2].

Основная роль митохондрий – обеспечение клеток энергией. Образование энергии происходит за счет мо-

лекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания. Степень выраженности патологического процесса в том или ином органе связана со степенью зависимости его тканевых элементов от аэробного дыхания. Основными биохимическими процессами, происходящими в митохондриях, являются: цикл трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование [3].

Митохондриальная дисфункция – это типовой патологический процесс, который возникает при различной патологии, вызванной различными патогенными факторами. Она не имеет этиологической и нозологической специфики и является частным понятием по отношению к какой-либо конкретной болезни, включаясь в нее в качестве одного из ее элементов и механизмов [1,2].

В настоящий момент принято выделять два вида митохондриальной дисфункции: первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, возникающую при различных приобретенных заболеваниях [1,2].

В последние годы во всем мире большое внимание уделяется механизмам развития и принципам лечения острого коронарного синдрома (ОКС). Нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда в настоящее время объединяют в понятие “острый коронарный синдром”

– остро развивающееся состояние у больных коронарной болезнью сердца, имеющее общую морфологическую основу в виде разрыва атеросклеротической бляшки с последующим кровоизлиянием в нее или, реже, в виде нарушения целостности покрывающего бляшку эндотелия в сочетании с гиперкоагуляцией и агрегацией тромбоцитов, что приводит к тромбообразованию в зоне разрыва или дефекта эндотелия коронарной артерии. Помимо рыхлого тромбообразования в генезе острого коронарного синдрома определенную роль отводят развитию иммунного воспаления в сосудистой стенке у основания бляшки. Различные внутрисосудистые феномены, наблюдаемые при остром коронарном синдроме, различаются только степенью стеноза и длительностью нарушения коронарного кровотока [4].

Исходя из изложенного, сложный механизм развития ОКС необходимо рассматривать с учетом развития гипоксии миокарда и, как следствие, митохондриальной дисфункции.

По своей сущности все проявления ОКС обусловлены нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [5]. Превалирование потребности в кислороде ведет к его недостатку в миокарде, т.е. к миокардиальной гипоксии. Это прежде всего отражается на метаболизме в кардиомиоцитах в виде нарушения функционирования энерговырабатывающих органелл клетки-митохондрий. В условиях недостатка кислорода происходит резкое замедление работы наиболее эффективного с энергетической точки зрения аэробного пути окисления глюкозы, основную роль в котором играет цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) и пируват-дегидрогеназная реакция, играющая ключевую роль в сопряжении гликолиза и ЦТК. Оба этих биохимических каскада происходят в матриксе митохондрий и в результате образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке [6].

В результате торможения аэробного окисления глюкозы происходит вынужденная перестройка энергообразования на анаэробный механизм: активируется гликолитическое расщепление глюкозы.

Анаэробный гликолиз – сложный ферментативный процесс распада глюкозы, протекающий без потребления кислорода, конечным продуктом которого является молочная кислота. В процессе гликолиза образуется аденозинтрифосфорная кислота (АТФ).

Основная роль в процессе гликолиза принадлежит нескольким ферментам. В их число входят лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) [7,6].

ЛДГ действует на последнем этапе гликолиза, происходящего в анаэробных условиях и сопровождающегося восстановлением лактата из пирувата. Большая часть фермента, непрочно связанная с клеточными структурами, встречается в цитоплазматическом матриксе, меньшая его часть прочно прикреплена к мембранам митохондрий [3,8,9,10].

В условиях гипоксии и угнетения работы цикла трикарбоновых кислот не происходит превращение пирувиноградной кислоты (ПВК) в ацетил-СоА в пируват-дегидрогеназной реакции (ПДР), и весь накопившийся пируват под действием ЛДГ превращается в лактат. Таким образом, в условиях гипоксии происходит накопление молочной кислоты и развитие внутриклеточного ацидоза.

α -ГФДГ обеспечивает челночный механизм между гликолизом и циклом Кребса. Сущность этого механизма состоит в переносе восстановительных эквивалентов из цитозоля в митохондрии [8]. Торможение аэробного окисления глюкозы ведет к разобщению гликолиза и цикла трикарбоновых кислот за счет торможения пируватдегидрогеназной реакции. В результате в ЦТК перестает поступать ключевой субстрат-ацетилСоА. Функцию основного его поставщика берет на себя бета-окисление свободных жирных кислот (СЖК) [6].

СЖК не могут подвергаться никаким биохимическим превращениям, в том числе окислению, пока не будут активированы. Активация жирной кислоты протекает на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзима А и ионов Mg^{2+} . Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой [4]. Переносчиком активированных жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану служит карнитин. Реакция протекает при участии специфического цитоплазматического фермента карнитин-ацилтрансферазы [6]. Процесс окисления жирных кислот в митохондриях клетки включает несколько последовательных энзиматических реакций, в результате которых происходит последовательное отщепление молекул ацетил-СоА с последующим окислением их в цикле Кребса с образованием АТФ [10]. Одним из ключевых ферментов этого энзиматического каскада является длинноцепочечная 3-кетоацил-КоА-тиолаза (3-КАТ) [4]. Как уже указывалось, такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Кроме того, избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует ПДР и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза, окислительного декарбоксилирования и ЦТК. Накопление СЖК в цитоплазме оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны, в том числе и на мембранные структуры митохондрий, нарушая их функцию [11].

Таким образом, в результате вызванного гипоксии

ей перехода метаболизма миокарда на преимущественное использование с энергообразующей целью окисления СЖК, в противовес аэробному окислению глюкозы, происходит накопление в клетке избыточного количества лактата и протонов водорода и, как следствие, развитие внутриклеточного ацидоза, усугубяемого избыточным накоплением свободных жирных кислот, которые при имеющемся в условиях недостатка кислорода снижении скорости окислительного фосфорилирования не успевают окислиться в ЦТК. Происходит накопление ацетил-СоА. Внутриклеточный ацидоз ведет к активации H/Na- насоса и накоплению в цитозоле натрия. Снижение натрия достигается работой Na/Ca- насоса, в результате чего происходит накопление в цитозоле ионов кальция. Перегрузка кальцием ведет к нарушению сокращения и расслабления кардиомиоцитов, что может провоцировать аритмии. Кроме того, избыток кальция непосредственно оказывает повреждающее действие на мембраны митохондрий, активируя Ca-зависимые фосфолипазы, разрушающие липидный бислой митохондриальных мембран. Это ведет к перегрузке кальцием самих митохондрий и, как следствие, разобщению окислительного фосфорилирования. Происходит замыкание порочного круга, начатого угнетением митохондриального энергообразования за счет недостатка кислорода. Этот механизм получил в литературе название «кальциевый парадокс» [4].

Торможение окислительного фосфорилирования во внутренней мембране митохондрий в условиях ишемии и его разобщение, как следствие «кальциевого парадокса», ведет к снижению активности ключевого фермента энергетического обмена – сукцинатдегидрогеназы.

Вышеописанные механизмы приводят сначала к электрофизиологическим нарушениям, к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда и лишь потом к возникновению болей в грудной клетке. Данная последовательность изменений получила название «ишемического каскада» [12]. Очевидно, что ангинозный приступ представляет собой его конечный этап, по сути «верхушку айсберга», в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда [4] и прежде всего митохондриальная дисфункция, носящая в данном случае вторичный, приобретенный характер.

Терминами «спящий, или гибернирующий миокард» описывается состояние дисфункции ЛЖ в покое, вызванной его длительной гипоперфузией, которая полностью или частично исчезает после улучшения коронарного кровообращения и/или снижения потребности миокарда в кислороде [10].

Первоначально под гибернирующим (hibernating) подразумевался миокард с выраженным стенозирую-

щим поражением коронарного русла, сократительная функция которого улучшалась после успешной хирургической реваскуляризации. В последующих исследованиях было показано наличие других причин, способных вызвать гибернацию миокарда. Во многих случаях миокардиальный кровоток может быть нормальным или почти нормальным в покое, но имеется снижение коронарного резерва, когда повторяющиеся эпизоды ишемии, индуцированной нагрузкой, вызывают развитие хронической сократительной дисфункции.

Типичный сценарий, по которому развивается гибернирующий миокард, возникает при остром коронарном синдроме, в том числе при развитии нетрансмурального инфаркта миокарда или в случае хорошо развитого коллатерального кровоснабжения при окклюзии крупной коронарной артерии с последующей реперфузией, а также в исходе перенесенного острого трансмурального инфаркта миокарда.

Несколько иначе изменяется метаболизм миокарда при острой ишемии. Метаболические сдвиги, характерные для хронической ишемии, носят более выраженный, грубый характер как в момент окклюзии сосуда, так и после реперфузии. При развитии окклюзии коронарной артерии анаэробный гликолиз остается единственным источником образования АТФ. При восстановлении коронарного кровотока (реперфузии) избыточное количество СЖК ингибирует ПДК, вследствие этого основной пул АТФ (около 95%) происходит за счет окисления СЖК [9]. По данным ряда исследований, резкий дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма [10,6]. В данном случае развивается другой вид дисфункции миокарда, называемый оглушенный миокард (миокардиальный станинг). Под термином «оглушенный миокард» (stunning) понимается состояние постишемической дисфункции ЛЖ, которое сохраняется после транзитной коронарной окклюзии с последующей реперфузией миокарда, несмотря на восстановление коронарного кровотока и отсутствие необратимых изменений в миокарде [13].

Феномен миокардиального оглушения возникает при остром нарушении коронарного кровотока, когда после восстановления перфузии происходит пропорциональное характеру ишемического повреждения отсроченное восстановление сократительной функции миокарда. Эта связь между ишемическим повреждением и временем восстановления сократимости не является линейной. Короткий период прекращения кровотока (до 10 мин) приводит к незначительной и краткосрочной дисфункции миокарда после восста-

новления кровоснабжения. Продолжительное и выраженное нарушение кровотока (более 20 мин) вызывает развитие трансмурального инфаркта миокарда. Когда ишемия умеренно выражена, снижение кровотока в течение 1 - 2 ч может не сопровождаться развитием трансмурального поражения, но вызывает продолжительную левожелудочковую дисфункцию (в среднем от 3 до 5 дней).

В настоящее время существуют две гипотезы, объясняющие патофизиологический механизм развития миокардиального оглушения. Одна из них основана на вовлечении в процесс реактивных форм кислорода (свободных радикалов). Другая теория предполагает нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция. Эти гипотезы не являются взаимоисключающими и могут представить различные аспекты одного патологического процесса [14].

После краткого эпизода ишемии свободные радикалы во время реперфузии повреждают миоциты и, таким образом, вызывают большую часть оглушающего эффекта [13]. Во многих исследованиях изучались последствия кратких периодов ишемии (до 15 минут) на моделях с животными, при этом было показано, что акцепторы свободных радикалов ускоряют восстановление функции оглушенного миокарда [15-20]. Однако информации относительно влияния нейтрализации кислородных радикалов на оглушение миокарда у человека крайне мало.

Вместе с тем, как было продемонстрировано, генерация реактивных форм кислорода вносит вклад в развитие миокардиального оглушения [21,22]. Напротив, вещества, снижающие продукцию и активность этих агрессивных промежуточных звеньев метаболизма, улучшают функциональное восстановление оглушенного миокарда. Механизмы снижения агрессивными метаболитами кислорода сократительной функции неясны, но они могут ослабить ионные транспортные механизмы, включая сарколеммальный кальций - и К- Na -АТФазы, а также кальций-натриевый обмен, приводя к последующей перегрузке кальцием митохондрий. [21]. Специфическое свободнорадикальное повреждение сократительных белков также может быть причиной уменьшения чувствительности миофиламентов к кальцию, что характерно для оглушенного миокарда [22].

Миокардиальное оглушение может также быть следствием нарушений внутриклеточного гомеостаза кальция, что уже описывалось под названием «кальциевого парадокса», включая дисфункцию саркоплазматического ретикулула, разобщения процесса возбуждения и сокращения, а также сниженную чувствительность миофиламентов [23] и тропонин-тропомиозин-регулирующего комплекса [24] к кальцию. Внутриклеточная перегрузка кальцием [23] и снижен-

ная чувствительность миофиламентов к кальцию [25] наблюдаются после реперфузии миокарда. Это согласуется с гипотезой о том, что не только сама ишемия ответственна за миокардиальные повреждения [13]. Замедленное функциональное восстановление постишемического реперфузированного миокарда объясняется замедленной репарацией поврежденного тропонина [24]. Острое (часы) или подострое (недели) течение оглушения зависит от степени и продолжительности начального ишемического повреждения. Краткие эпизоды ишемии (до 15 минут) не сопровождаются смертью кардиомиоцитов и требуется около 48 ч для восстановления сократимости миокарда. Если продолжительность ишемии больше 20 минут и в субэндокарде наблюдается гибель кардиомиоцитов, на восстановление сократительной функции может потребоваться несколько дней, а, возможно, недель. Таким образом, оглушение характеризуется длительным восстановлением функции после устранения дискретного эпизода ишемии миокарда.

В свете изложенного встает закономерный вопрос о методах диагностики митохондриальной дисфункции у больных ОКС и степени ее выраженности.

В настоящее время нет четких дифференциально-диагностических критериев митохондриальной дисфункции из-за отсутствия значительной разницы в величине биохимических показателей метаболизма при различной патологии. Определение концентрации лактата и пирувата, а также их соотношения в периферической крови, исследование органических кислот мочи, определение содержания жирных кислот и продуктов перекисного окисления в крови может использоваться только в качестве ориентировочных критериев, что неприемлемо при ОКС. Существенную помощь может оказать биохимическое определение уровней карнитина в крови и митохондриальных ферментов в различных тканях, хотя последние исследования из-за дороговизны редко проводятся в нашей стране [2].

Достаточно однородная скелетная мышечная ткань является идеальной моделью для морфологической диагностики наследственных митохондриальных болезней. Однако морфологический метод практически не применим у больных ОКС [1,2].

Сравнительная простота и малая травматичность взятия и обработки крови объясняет интерес к цитохимическому анализу активности митохондрий в клетках периферической крови для диагностики митохондриальных нарушений. Относительно недавно была выявлена достоверная корреляция цитохимических показателей активности митохондриальных ферментов и показателей метаболической дисфункции в скелетной мышце. Таким образом, у многих больных с митохондриальной недостаточностью диагностическая биопсия может быть заменена цитохимическим анализом фор-

менных элементов (в первую очередь лимфоцитов). В настоящее время разработаны доступные методики определения активности СДГ, ЛДГ и ГФДГ [2].

Диагностическое значение могут иметь различные модификации такого анализа – от быстрых и дешевых (скрининговых) до углубленных, с исследованием целого спектра митохондриальных ферментов и компьютерной морфометрической оценкой результатов микроскопии. В последнем случае точность диагностики, естественно, значительно повышается [2].

Цитохимический анализ является ценным диагностическим инструментом при подборе медикаментозного лечения и при оценке динамики митохондриальной дисфункции в процессе терапии. Чувствительность упомянутых показателей позволяет уже вскоре после первого назначения препарата сделать вывод о его эффективности и прогнозировать результат лечения [2].

Изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии могут рассматриваться как точка приложения медикаментозного воздействия, в частности, с помощью препаратов, способных прямо воздействовать на процессы, протекающие в митохондриях [4].

К настоящему моменту создан ряд антиангинальных препаратов, прямо воздействующих на метаболические процессы в митохондриях кардиомиоцитов, получивших название "миокардиальные цитопротекторы". К ним относятся триметазидин, ранолазин, этомоксир, дихлорацетат, L-карнитин. Однако лишь один из этих препаратов – триметазидин – является препаратом с доказанной в рандомизированных испытаниях антиангинальной эффективностью, точно известным механизмом действия. Триметазидин включен в российские, европейские и американские рекомендации по лечению ишемической болезни сердца в качестве антиангинального средства [5, 24].

Механизм действия триметазидина на сегодня окончательно расшифрован. Препарат избирательно ингибирует длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-KAT) – ключевой фермент бета-окисления СЖК [25]. Ингибируя бета-окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому "сдвигу" от окисления СЖК к окислению глюкозы [26]. В результате повышается ресинтез АТФ в условиях ишемии, восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [27]. Снижается активность лактатдегидрогеназной реакции. Уменьшение количества лактата и свободных жирных кислот снижает клеточный ацидоз [28], предотвращает избыточное накопление ионов кальция [29] и блокирует развитие так называемого «кальциевого парадокса» и, как следствие, предотвращает не только функциональное, но и структурное повреждение митохондрий. Восстанавливает-

ся активность цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий, что проявляется увеличением активности всех дыхательных ансамблей (комплексов) и в том числе, сукцинатдегидрогеназного комплекса. Триметазидин усиливает также обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания СЖК и предотвращает их неблагоприятное воздействие на функции кардиомиоцитов [29].

Множество экспериментальных и клинических исследований показали, что триметазидин относится к антиангинальным препаратам нового класса, реализующим свое действие на клеточном уровне, воздействуя непосредственно на митохондрии ишемизированных кардиомиоцитов [30].

В клинических исследованиях триметазидин зарекомендовал себя как надежный и безопасный антиангинальный препарат. Однако практически во всех крупных исследованиях изучалась эффективность триметазидина у больных с хроническими формами ИБС.

Рандомизированные клинические испытания, посвященные использованию триметазидина при нестабильной стенокардии, до настоящего времени не проводились. В небольшом открытом сравнительном исследовании [31] проанализирован эффект вспомогательной терапии триметазидином в дозе 60 мг/сут у 33 больных нестабильной стенокардией, получавших стандартное лечение нитратами, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ. При этом было показано, что у пациентов, принимавших триметазидин (n=18), достоверно улучшалась толерантность к физической нагрузке и диастолическая функция левого желудочка по сравнению с контрольной группой, в которой использовались только вышеуказанные антиангинальные средства.

Для оценки клинической эффективности терапии триметазидином у больных ИМ было проведено одно многоцентровое международное двойное слепое рандомизированное исследование EMIP-FR (The European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) [32]. Исследование проводилось в 15 европейских странах, в том числе в России. Было включено 19 725 пациентов. Период наблюдения составил от 35 дней до 39 месяцев, в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой являлась краткосрочная смертность в первые 35 дней от развития инфаркта миокарда. Вторичными конечными точками были долгосрочная смертность, госпитальная смертность и комбинированная конечная точка: тяжелая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков, асистолия, электромеханическая диссоциация и сердечно-сосудистая смерть. В этом исследовании проводился отдельный анализ у больных, получавших и не получавших тромболитическую терапию (ТЛТ). Включение проводилось не позднее 24 ч от начала ИМ. Триметазидин вводили по следующей схеме:

40 мг болюсом перед, одновременно или в течение 15 минут после начала ТЛТ (если она проводилась) с последующей инфузией 60 мг/сут в течение 48 ч. Контрольная группа получала плацебо. У 56% включенных больных выполнена ТЛТ, соответственно, 44% больных не получили ТЛТ. Можно предположить, что в России процент пациентов, получивших ТЛТ, был существенно ниже. Краткосрочная смертность в сравниваемых группах не различалась. Среди больных, которым проводилась ТЛТ, отмечалась тенденция к увеличению смертности в группе триметазидина. У больных, не получавших ТЛТ, наблюдалась обратная картина: смертность была выше в группе плацебо. В обоих случаях различия были статистически недостоверны. Осложнения, составляющие комбинированную конечную точку, в подгруппе без ТЛТ на фоне активной терапии встречались достоверно реже ($p=0,027$). В подгруппе больных без ТЛТ, которые выполнили все требования протокола (согласно требованиям GCP, эта популяция должна быть проанализирована отдельно), краткосрочная смертность в группе триметазидина оказалась достоверно ниже (на 10%) по сравнению с плацебо ($p=0,027$). В той же подгруппе госпитальная, сердечно-сосудистая смертность, комбинированная конечная точка на фоне приема препарата также значимо снижались ($p<0,05$). Кривые выживаемости с поправкой на пол, возраст, особенности анамнеза, время от начала ИМ до рандомизации не внесли изменений в результаты исследования. Долгосрочная и госпитальная смертность, комбинированная конечная точка были одинаковыми в обеих группах. Несмотря на то что основная цель исследования не достигнута, триметазидин подтвердил свои антиангинальные свойства: достоверное снижение частоты затажных ангинозных приступов и рецидивов ИМ у больных с ТЛТ. Тяжелая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков реже наблюдались на фоне приема триметазидина у пациентов без ТЛТ. Была подтверждена безопасность применения триметазидина и отсутствие влияния на показатели гемодинамики.

При анализе результатов EMIP-FR прежде всего обращает на себя внимание короткий курс активной терапии. Известно, что за необратимым повреждением миокарда в связи с ИМ следует длительный, продолжающийся несколько месяцев, процесс трансформации морфологических и функциональных свойств миокарда. Следовательно, представляет интерес оценка долгосрочной терапии триметазидином у больных ИМ. Работа была спланирована в начале 90-х годов. На тот период механизм действия триметазидина не был охарактеризован на молекулярном уровне. В настоящее время очевидно, что Предуктал не столько элиминирует продукты окислительного стресса, сколько предотвращает их образование, блокируя окисление СЖК в

митохондриях. Для изменения метаболизма двухдневный курс терапии может оказаться недостаточным. В этой связи длительный прием препарата мог бы повлиять на течение ИМ, уменьшая последствия оксидативного стресса и митохондриальных нарушений. Однако это предположение нуждается в подтверждении в клинических условиях. По мнению организаторов работы, доза триметазидина могла быть недостаточной. Кроме того, расширились представления о реперфузионном повреждении, большую роль в котором придают воспалительным, иммунным факторам, нарушениям кальциевых потоков. Тенденция к снижению риска осложнений ИМ в группе без ТЛТ (в некоторых подгруппах статистически значимая) может быть объяснена положительным влиянием триметазидина на митохондриальную дисфункцию и, как следствие, на сократительную функцию миокарда, что подтверждается рядом работ. Подводя итог исследованию EMIP-FR, можно заключить, что короткий курс внутривенной терапии триметазидином у больных ИМ не оказал положительно влияния на отдаленный прогноз.

В двойное слепое рандомизированное исследование, осуществленное P.Di Pasquale и соавт. [33], был включен 81 больной острым инфарктом миокарда передней локализации, госпитализированный в течение первых 4 ч после появления симптомов. Пациентам назначали триметазидин внутрь в дозе 40 мг примерно за 15 мин до тромболизиса и затем в дозе 20 мг каждые 8 ч ($n=40$) или плацебо ($n=41$). Установлено, что на фоне приема триметазидина по сравнению с плацебо достоверно уменьшались пиковая концентрация КФК и время ее нормализации, конечный систолический объем левого желудочка, а также частота возникновения реперфузионных аритмий. О значимо более редком возникновении жизнеопасных аритмий после восстановления коронарного кровотока у больных, получавших триметазидин, сообщается и в некоторых других исследованиях. Так, CL.Papadopoulos и соавт. при динамическом наблюдении за 169 больными инфарктом миокарда установили, что на фоне приема триметазидина ($n=83$) и в контрольной группе реперфузионные аритмии возникают в 30,1 и 56,3% случаев соответственно ($p<0,05$). В числе возможных механизмов, опосредующих рассматриваемый антиаритмический эффект триметазидина, указываются уменьшение электрической нестабильности миокарда [34], а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца. Так, при помощи сигнал-усредненной электрокардиографии было установлено, что на фоне терапии триметазидином при инфаркте миокарда уменьшаются поздние потенциалы [35], возрастает парасимпатическая активность и, как следствие, увеличивается вариабельность сердечного ритма [36,37].

Учитывая механизм действия триметазидина,

можно предположить, что оптимизируя выработку энергии митохондриями, он способствует снижению степени выраженности митохондриальной дисфункции не только при хронической, но и при острой ишемии, лежащей в основе острого коронарного синдрома.

Таким образом, резюмируя приведенные данные, можно констатировать, что необходимо дальнейшее

серьезное изучение роли митохондриальной дисфункции в патогенезе острого коронарного синдрома, а также возможностей диагностики ее наличия и степени выраженности, что позволит разработать стратегию последующей коррекции вторичных митохондриальных расстройств.

Литература

- Chinnery P. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am.J.Med. Genet. (Semin. Med. Genet.)* 106: 94- (2001)
- Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Сборник материалов. М., 2004; 4-18.
- Ленинджер А. Основы биохимии. Под ред. В.А. Энгельгардта М. "Мир" 1985; 94-98.
- А. Александров. Клинические горизонты кардиопротекции: "кальциевый след" триметазидина. *Consilium medicum* 2005;7(9):757.
- ACC/АНА/АСР-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7): 2081-118.
- Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. М., Высшая школа 2000: 245.
- Березов Т.Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М., Медицина, 1998: 327.
- Лойда Э., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов, лабораторные методы. М., Мир 1982: 270.
- Popanda O., Fox G., et al. Modulation of DNA polymerases alpha, delta and epsilon by lactate dehydrogenase and 3-phosphoglycerate kinase. *Biochim.-Biophys.-Acta.* 1998 Apr 1; 1397(1): 102-17;
- Williams A. J., Coakley J. et al. Automated analysis of mitochondrial enzymes in cultured skin fibroblasts. *Anal. Biochem.* 1998 Jun 1; 259(2): 176-80.
- Steapool P. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism.* 1989, 38: 1184-1144.
- Gottdiener JS. Adult Clinical Cardiology Self-assessment Program 1997-1998. American College of Cardiology and the American Heart Association; 1998.
- Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning." *Circulation* 1990;82: 723-738.
- Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium (KATP) channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92: 180-194.
- Przyklenk K, Kloner RA. Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the "stunned myocardium." *Circ Res.* 1986; 58: 148-156.
- Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86: 4695-4699.
- Jeroudi MO, Triana FJ, Patel BS, et al. Effect of superoxide dismutase and catalase, given separately, on myocardial "stunning." *Am J Physiol.* 1990; 259: H889-H901.
- Gross GJ, Farber NE, Hardman HF, et al. Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol.* 1986; 250: H372-H377.
- Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, et al. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tertiary butyl nitron. *J Clin Invest.* 1988; 82: 476-485.
- Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res.* 1989; 65: 607-622.
- Bolli R. Causative role of oxyradicals in myocardial stunning: a proven hypothesis. *Basic Res Cardiol* 1998;93:156-162.
- Sun JZ, Tang XL, Park SW, Qiu Y, Turrens JF, Bolli R. Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest* 1996; 97: 562-576.
- Carrozza JP, Jr Bentivegna LA, Williams CP, Kuntz RE, Grossman W, Morgan JP. Decreased myofilament responsiveness in myocardial stunning follows transient calcium overload during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1992; 71: 1334-1340.
- Task force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580-8.
- Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 42k-49k.
- Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. *J Moll Cell Cardiol* 1998; 30: A112-A113
- Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Antiischemic effects of trimetazidine: 32P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286: 97-110.
- Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grinberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1997; 175: 153-62.
- Cargnoni A, Pasini E, Ceconi C et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. *Eur. Heart J. Supplements.* 1999, 1: 40-48.
- Куимов А.Д., Маянская С.Д., Лукша Е.Б. и др. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца. *Тер. Архив* 1999; 71 (1): 39-42.
- The EMIP-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. *Eur. Heart. J.* 2000, 21: 1537-1546.
- Di Pasquale P., Lo Verso P., Bucca V. et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 423-8.
- Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктал) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. *Тер. Архив* 1996; 68(9): 47-52.
- Ozdemir R., Tuncer C., Aladag M. et al. Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 145-9.
- Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology* 1997; 48: 413-22.
- Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak, N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 255-62.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ИШЕМИЯ И СТАТИНЫ: УРОКИ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИИ

Ан. А. Александров, И.И. Чукаева

Отдел кардиологии Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии

Ан. А. Александров, И.И. Чукаева

Отдел кардиологии Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

Обзор посвящен современным представлениям о патогенезе микроциркуляторной ишемии. Согласно приведенным данным, микрососудистая дисфункция имеет место у различных категорий больных, в том числе больных с кардиальным синдромом X, сахарным диабетом, коронарной болезнью сердца. У больных ишемической болезнью сердца после транслюминальной ангиопластики микрососудистая дисфункция становится причиной развития феномена «non-reflow» («невосстанавливающегося кровотока»), что обуславливает низкую эффективность вмешательств по реваскуляризации миокарда. Особое внимание уделено результатам исследований эффективности статинов по коррекции микрососудистой дисфункции у различных категорий больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микроциркуляторная ишемия, транслюминальная ангиопластика, статины

РФК 2007; 1: 48–54

Microcirculatory ischemia and statins: lessons of intervention cardiology

An. A. Alexandrov, I. I. Tchukaeva

Department of Cardiology, Endocrinology Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Review is devoted to the pathogenesis of microcirculatory ischemia. Microcirculatory dysfunction has been identified in different groups of patients including syndrome X, diabetes mellitus 2 type, coronary heart disease. In coronary patients after transluminal angioplasty microcirculatory dysfunction is the reason of phenomenon of “non-reflow”. In result the procedure of revascularization is less effective. Therapy by statins can be beneficial for patients with microcirculatory ischemia.

Key words: ischemic heart disease, microcirculatory ischemia, transluminal angioplasty, statins

Rational. Pharmacother. Cardiol. 2007; 1: 48–54

Наступление эры тромболитика, коронарной хирургии и интервенционной кардиологии сделало клинической реальностью возможность восстановления нарушенного кровотока в эпикардиальных коронарных артериях у абсолютного большинства больных с окклюзией коронарных сосудов [1]. Вопреки ожиданиям, ликвидация окклюзии эпикардиальных артерий не привела к окончательному решению проблемы ишемизации миокарда. У ряда больных, доля которых колеблется от 9 до 40% от всех больных, подвергшихся восстановлению кровотока в эпикардиальных коронарных артериях, сохраняются признаки ишемизации миокарда. Клинически это проявляется сохранением приступов стенокардии, появлением симптомов недостаточности кровообращения, желудочковыми аритмиями [2–4]. Отмечается также сохранение или увеличение подъема сегмента ST и даже появление новых зубцов Q на ЭКГ [5]. На ЭхоКГ определяются локальные нарушения сегментарной сократимости ишемизированного миокарда.

Причину этого феномена связывают с тем, что при возникновении окклюзии коронарной артерии в нижерасположенных артериолах и капиллярах развиваются патологические изменения. После ликвидации окклюзии изменения в микрососудистом русле

сохраняются, и тканевой кровотока не восстанавливается до уровня, необходимого для ликвидации явлений ишемии. Это явление получило название феномена “no-reflow”, т.е. феномен «невосстанавливающегося кровотока».

Оценивая прогноз больных с феноменом “no-reflow”, Morishima с соавт. сравнивали результаты 14-месячного наблюдения за 30 соответствующими больными и 90 больными без феномена «невосстанавливающегося кровотока» [6]. Отсутствие полноценного восстановления микрососудистой циркуляции после транслюминальной ангиопластики по поводу острого инфаркта миокарда ассоциировалось с большей частотой злокачественных аритмий, более низкой фракцией выброса и большей частотой сердечно-сосудистой смертности.

В 2000–2002 гг. были опубликованы результаты исследований DEBATE I, DEBATE II [7, 8] и DESTINI [9], посвященных оценке результатов чрескожной ангиопластики коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца. Уникальность данных исследований заключается в том, что одновременно с баллонной ангиопластикой или постановкой стента в месте окклюзии у больных в зоне вмешательства производилось из-

мерение скорости базального и стимулированного кровотока. Их соотношение характеризует резерв коронарного кровообращения. Исследование коронарного резерва отражает способность сосудистого дерева изменять свое сопротивление. Эти изменения в основном происходят на уровне малых сосудов и составляют важный механизм приспособления коронарного кровотока к запросам миокарда.

Измерение базального и стимулированного кровотока в DEBATE I, DEBATE II и DESTINI проводилось в просвете коронарной артерии на 2 см ниже места ангиопластического вмешательства с помощью 12 МГц-доплеровского излучателя, установленного на кончике 0,014-дюймового коронарного проводника. Метод позволяет оценить кардиальный коронарный резерв и таким образом судить о состоянии коронарной микроциркуляции. Адекватно выполненная пластика стенозированных коронарных сосудов снижает степень сужения, нормализует сопротивление верхнего отдела сосудистого дерева и, в принципе, должна восстановить резерв коронарного кровотока в зоне поражения.

Результаты этих исследований показали, что адекватное расширение стенозированной коронарной артерии у большого процента больных не может само по себе однозначно гарантировать хорошие отдаленные клинические результаты вмешательства. Оказалось, что исходы вмешательства в значительной мере зависят от того, насколько восстановление просвета стенозированной артерии улучшает кровоток на уровне микроциркуляции.

В исследовании DEBATE I у 183 больных ангиографическое и доплеровское исследование было повторено через 6 мес после успешной баллонной ангиопластики. При этом 48% больных, несмотря на восстановленный кровоток в эпикардиальной коронарной артерии, имели сниженный коронарный резерв. Было обнаружено, что больные, чей коронарный резерв после баллонной ангиопластики остался < 2,5, чаще нуждались в повторных реваскуляризациях (35 и 22%, $p=0,036$); более часто имели симптомы стенокардии к 30-му послеоперационному дню (20 и 12%; $p=0,018$) и у них чаще отмечались положительные результаты стресс-теста (19 и 8%; $p < 0,038$) по сравнению с больными с нормальным коронарным резервом > 2,5.

В DEBATE II ангиопластика на фоне доплеровского исследования коронарного кровотока была проведена 523 больным ишемической болезнью сердца. Исследование подтвердило, что те больные, у которых после ангиопластики хуже восстанавливается коронарный резерв, имеют больше серьезных кардиальных осложнений, чем лица с оптимальным коронарным резервом.

В исследовании DESTINI у 448 больных была про-

ведена имплантация стента. Показано, что у лиц с коронарным резервом < 2,0 количество повторных реваскуляризаций по поводу возобновления окклюзии стентированных сосудов было в 2 раза больше, чем у лиц с более высоким коронарным резервом (22 и 11%; $p=0,01$). Даже после учета ангиографических и клинических особенностей сравниваемых групп выявленная закономерность осталась статистически достоверной.

Эти данные подчеркивают, что при адекватных или даже оптимальных ангиографических результатах пластики эпикардиальных сосудов степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим в последующем клиническое состояние больных и их долговременный прогноз. Таким образом, величина коронарного резерва оказалась независимым предиктором риска развития повторной реваскуляризации и более частого развития серьезных кардиальных осложнений.

Выраженные нарушения коронарного резерва сохраняются после адекватной ангиопластики у 21-31% больных ишемической болезнью сердца. Таким образом, практически у каждого 4-го или 3-го больного, подвергшегося ангиопластике, это вмешательство не дает ожидаемого эффекта. В США, где в течение года коронарная ангиопластика применяется примерно у 1,5 млн больных, ежегодно у 350-500 тыс больных ангиопластика оказывается недостаточно эффективной из-за проблем миокардиальной микроциркуляции.

Возникает вопрос, почему у такого большого процента больных с удачно проведенной коронарной ангиопластикой имеются нарушения коронарного резерва?

При инфаркте миокарда нарушения микроциркуляции коронарного кровообращения часто связывают с развитием тромбоза и острым или подострым закрытием сосуда. Электронномикроскопическое исследование микроциркуляторного русла в зонах «невосстановленного кровотока» выявило значительное повреждение капилляров в виде отека эндотелия, его выбухание в просвет капилляров и значительно реже наличие в микрососудах тромбоцитарных или фибриновых тромбов [10]. Во время ишемической фазы отек эндотелия и миокардиоцитов формирует начальную зону "no-reflow". При реперфузии отек усиливается, возникает контрактура миокардиоцитов, ухудшающая капиллярный кровоток. Сопутствующие скопления в микрососудистом русле тромбоцитов, лейкоцитов и фибрина способствуют расширению зон "no-reflow" в первые часы реперфузии [11-13].

При ангиопластике у больных с хронической коронарной недостаточностью адекватные методы разветвления стентов значительно снижают опасность длительной окклюзии просвета сосудов.

Однако фактически каждая коронарная манипуляция, особенно постановка стента, связана с микроэмболизацией дистального сосудистого дерева материалом атеросклеротической бляшки. Частая микроэмболизация при стентировании по данным МВ-фракции креатинкиназы отмечена исследователями EPISTENT [14]. Это подтверждено и исследователями, употребляющими эмболизационные приспособления. Тромбоцитарные эмболы могут первично блокировать капилляры или возникать в ответ на микроскопические обломки атеросклеротических бляшек, застревающие в микрососудах. В результате возникновения обструкции развивается микронекроз и снижается коронарный резерв.

Необходимо подчеркнуть, что коронарная микроэмболизация вызывает выраженный воспалительный ответ. Усиление воспалительных реакций при чрескожной ангиопластике является весьма характерным. Это выражается в значительном увеличении концентрации в крови С-реактивного белка, интерлейкина-6, аккумуляции цитокинов, вырабатываемых лейкоцитами, пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Все эти факторы нарушают баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими веществами, вырабатываемыми в эндотелии капилляров. Степень снижения уровня оксида азота, выраженность повышения показателей воспалительного процесса и окислительного стресса тесно связаны со степенью нарушений микроциркуляции. Ряд небольших исследований показал, что меры, снижающие воспалительный ответ после ангиопластики, улучшают ее исходы. Так, антитромбоцитарная терапия абциксимабом (блокатор рецепторов IIb/IIIa) снижает активацию MAC-1, уменьшает концентрацию С-реактивного белка и интерлейкина-6 и улучшает исход ангиопластики [15].

Вклад полной окклюзии просвета сосуда и микроэмболизации капиллярного русла в развитие феномена «невосстанавливающегося кровотока» достаточно очевиден, но не может полностью объяснить его возникновение.

Уже упоминалось, что частота возникновения феномена «невосстанавливающегося кровотока» не одинакова среди различных контингентов больных и колеблется от 9 до 40% среди больных, перенесших восстановление коронарной проходимости.

Более часто феномен "no-reflow" отмечается у пожилых больных и у лиц с отсутствием доинфарктной стенокардии [16, 17]. Это свидетельствует о том, что существенную роль в развитии феномена «невосстанавливающегося кровотока» играет предшествующее состояние микроциркуляторного русла, которое может быть совсем не связано с характером повреждения крупных коронарных артерий.

Впервые о миокардиальной ишемии, возникающей в результате микрососудистой дисфункции, не связанной с поражением крупных коронарных сосудов, заговорили в 1973 г. Тогда R. Argobogas и M.G. Bourassa описали больных, для которых было характерно развитие типичной стенокардической боли в грудной клетке при нагрузке, несмотря на ангиографически нормальные эпикардиальные коронарные артерии сердца. При этом у больных отмечалась выраженная депрессия сегмента ST на ЭКГ, а введение эрготомина не провоцировало у них развитие коронарного спазма. Кроме того, у больных отсутствовали сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые могли бы вызвать появление вторичной стенокардии. Авторы назвали подобную клиническую ситуацию кардиальным синдромом X [18, 19].

Наличие первичных нарушений кровотока в микроциркуляторном русле миокарда у больных с кардиальным синдромом X впоследствии было неоднократно подтверждено с помощью рентгеноденситометрических исследований, инвазивного изучения скорости кровотока в коронарном синусе, визуализации кровотока с помощью ядерно-магнитного резонанса и радиоизотопных методов. Повышение содержания лактата в коронарном синусе при физической нагрузке доказывало, что у пациентов с синдромом X нарушение перфузии миокарда действительно приводит к развитию ишемии миокарда. В результате некоторые авторы при описании больных с кардиальным синдромом X стали использовать термин «микрососудистая стенокардия» [20]. Чем чаще стала проводиться коронарография больным с классической клиникой ИБС, тем чаще врачи стали сталкиваться с наличием кардиального синдрома X.

До определенного времени клиническая значимость обнаружения «микроциркуляторной ишемии» казалась довольно ограниченной. Во-первых, представлялось, что она имеет место только у относительно небольшой группы больных. Во-вторых, прогноз продолжительности жизни у больных кардиальным синдромом X был значительно более благополучным, чем у лиц с классическим поражением эпикардиальных коронарных артерий сердца. Было известно, правда, что прогноз больных с кардиальным синдромом X резко ухудшается при развитии у них атеросклероза больших коронарных артерий.

Внедрение в клинические исследования современных методов оценки микроциркуляции позволило по-новому взглянуть на роль микрососудистых нарушений в развитии сердечно-сосудистой патологии.

К настоящему времени явные нарушения коронарного кровотока при ангиографически нормальных коронарных артериях сердца обнаружены не только у больных с кардиальным синдромом X. Они характер-

ны для больных с такой сердечно-сосудистой патологией, как застойная сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии. Интересно, что у больных ишемической болезнью сердца значительные нарушения микроциркуляции обнаружены в зонах миокарда, снабжаемых ангиографически интактными коронарными артериями. Очевидно, что эти микроциркуляторные нарушения не вызваны наличием вышерасположенной окклюзии и их развитие связано с действием какого-то другого патофизиологического механизма. Особенно часто нарушения микроциркуляции при ангиографически нормальных коронарных сосудах отмечаются у женщин, пожилых больных и больных сахарным диабетом [21].

Снижение коронарного резерва отмечается при различной анатомической картине микроциркуляторного русла. У больных с дилатационной кардиопатией и синдромом Х не найдено специфических микрососудистых изменений. У больных гипертонией эндомиокардиальная биопсия выявляет повышенное отношение толщины стенки сосуда к его просвету и наличие периваскулярного фиброза. При окклюзивном атеросклеротическом поражении эпикардиальных сосудов выявляется сеть дилатированных малых артерий, артериол и капилляроподобных сосудов, идущих параллельно миофибриллам на фоне местного фиброза, а также наличие радиальных дилатированных ветвящихся артерий, создающих сплетения. Диабетическая микроангиопатия структурно проявляется нарастанием в сосудистой стенке гликокаликса, пролиферацией гладкомышечных клеток и появлением белковых депозитов, связанных с конечными продуктами гликирования [22].

Отделить структурные и функциональные компоненты в развитии нарушений коронарной микроциркуляции очень трудно. Несомненно, однако, что функциональные нарушения первичны и лежат в основе формирования большинства первичных нарушений микроциркуляции.

Особенно хорошо это видно на примере больных сахарным диабетом. Для этих больных характерно наличие диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия. Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к нарушению синтеза оксида азота, формированию большого количества легко окисляемых «малых, плотных» липопротеидов низкой плотности, появлению «активных» макрофагов, провоцирующих воспалительные реакции, усугубляющих окислительный стресс, распад атеросклеротических бляшек и стимулирующих тромбообразование [23].

Активизация при сахарном диабете процессов, запускающих нарушения эндотелиальной функции, вызывает выраженное снижение коронарного резерва

[24]. По данным позитрон-эмиссионной томографии, коронарный резерв у больных сахарным диабетом 2 типа даже при отсутствии атеросклеротического поражения основных коронарных артерий на 37% ниже, чем соответствующий показатель у здоровых лиц того же возраста. При этом степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем глюкозы натощак и концентрацией в крови HbA1c и не зависит от липидного профиля крови. Снижение коронарного резерва у больных сахарным диабетом тем сильнее выражено, чем более выражены у них другие проявления микроангиопатии, в частности, ретинопатия. Изолированное поражение микрососудистого русла у больных сахарным диабетом 2 типа встречается достаточно часто. По данным кардиологического отделения ЭНЦ РАМН, у 31% больных сахарным диабетом 2 типа нарушения сегментарной сократимости левого желудочка сердца при нагрузке возникают на фоне ангиографически не измененных эпикардиальных коронарных артерий сердца. Чреспищеводная доплерографическая оценка коронарного резерва с дипиридамолом свидетельствует, что у большинства из этих больных коронарный резерв значительно снижен (рис. 1).

Tooke с соавт. связывают нарушения микроциркуляции с наличием инсулинорезистентности. Установлено, что для лиц с инсулинорезистентностью (пожилой возраст, курение, акромегалия, низкий вес при рождении, талассемия, послеоперационный период и т.д.) характерно наличие микроциркуляторных нарушений.

Теоретически медикаментозное воздействие на коронарный резерв может основываться на применении различных лекарственных средств. Особое место среди них занимают такие группы препаратов, «нормализующих» функции эндотелиальных клеток, как статины и иАПФ. Представляется, что специфический интерес в данном случае вызывают статины. Во-первых, статины за счет гиполипидемического действия уменьшают атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий сердца. В данном случае это имеет особое значение, так как появление гемодинамически значимого стенозирования больших коронарных сосудов резко ухудшает прогноз у больных с «микрососудистой ишемией». Во-вторых, эти препараты препятствуют распаду «взрывающихся» атеросклеротических бляшек в крупных эпикардиальных сосудах, что помогает блокировать механизмы эмболического выключения микроциркуляторной цепи. Кроме того, снижая количество холестерина ЛПНП, они прямо воздействуют на баланс вазодилатирующих и вазоспастических субстанций. Известно, что эндотелийзависимая дилатация коронарных артерий человека прямо зависит от количества окисленных ЛПНП.

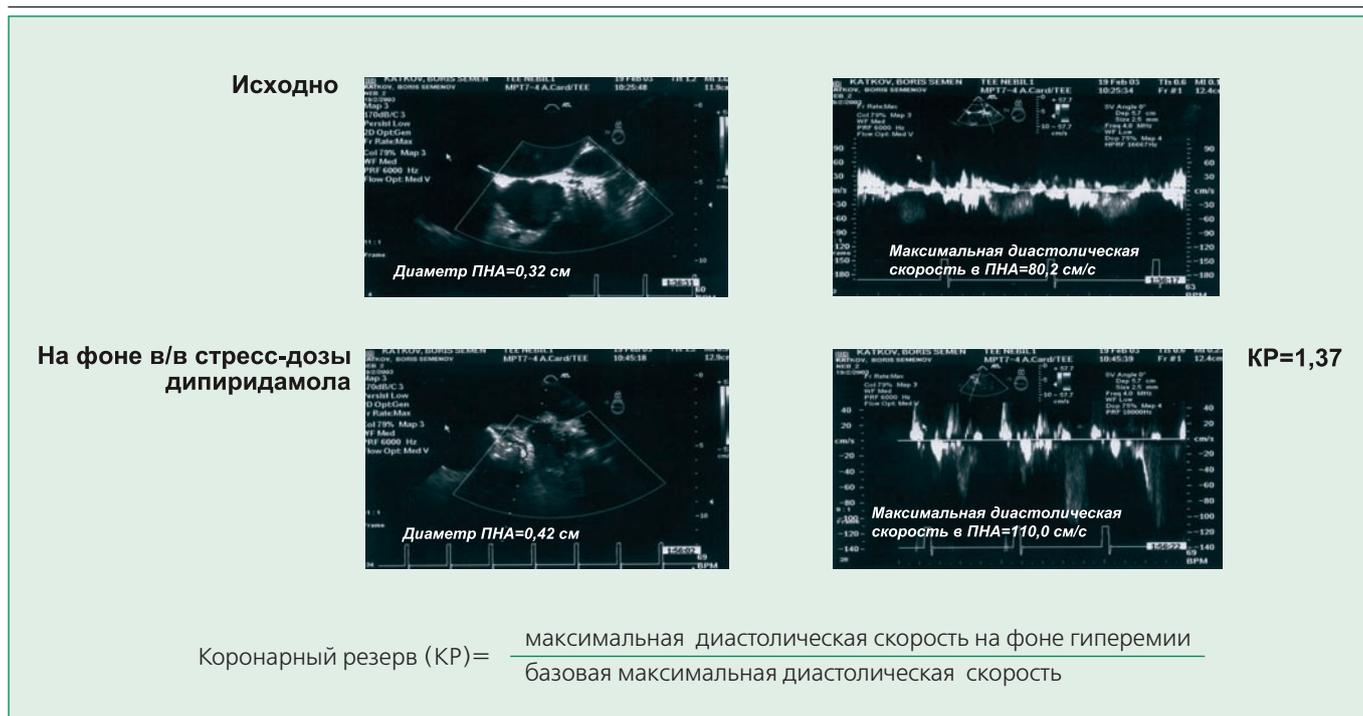


Рис. 1. Чреспищеводная доплерографическая оценка коронарного резерва в ПНА (больной К., 63 лет)

Воздействуя на специфические рецепторы (LOX-1), эти липопротеиды уменьшают экспрессию эндотелиальной синтетазы оксида азота и нарушают эпителиальный синтез NO. Статины, уменьшая чувствительность липидов к окислению и уменьшая экспрессию LOX-1 рецепторов, препятствуют нарушениям синтеза NO, основного эндотелиального вазодилататора. К тому же окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию и освобождение из эндотелия и воспалительных клеток эндотелина, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием. Статины препятствуют вазоконстрикции, снижая экспрессию пре-проэндотелин mRNA в эндотелии сосудов (рис. 2).

Окислительный стресс и воспаление драматически увеличивают повреждение эндотелиальных клеток. Статины препятствуют развитию этих процессов. Снижение под влиянием статинов уровня супероксид радикалов мало связано с их влиянием на ЛПНП. Показано, что статины снижают ангиотензин II-зависимую генерацию свободных радикалов сосудистыми гладкомышечными клетками и полиморфноядерными клетками, подавляя NADPH оксидазные субъединицы p22phox и pox1. Уменьшению окислительного стресса способствует свойство статинов увеличивать активность антиоксиданта параоксаназы, ассоциированного с ЛПВП.

Кроме того, снижая экспрессию рецептора LOX-1, статины уменьшают стимуляцию окисленными ЛПНП выделения ядерного фактора-каппа Б (NF-kB), главного регулятора воспалительного ответа клеток.

Холестериннезависимые эффекты статинов связа-

ны с индуцированием угнетения Rho/Rho-киназы. Необходимым этапом активации Rho является посттрансляционное присоединение геранилгеранола. Статины подавляют формирование изопреноидных продуктов холестеринного биосинтеза, каким является геранилгеранол, и таким образом подавляют активность Rho/Rho-киназы. Процессы, запускаемые Rho-киназой, играют центральную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и гиперспазмирования сосудистых гладкомышечных клеток. Экспрессия и активность эндотелиальной NO-синтетазы угнетается Rho/Rho киназой и это угнетение блокируется статинами. Внутрикoronарное введение ингибитора Rho-киназы больным с «микрососудистой стенокардией» ликвидирует приступы стенокардии, депрессию ST и продукцию лактата при инфузии ацетилхолина. Таким образом, подавление статины формирования

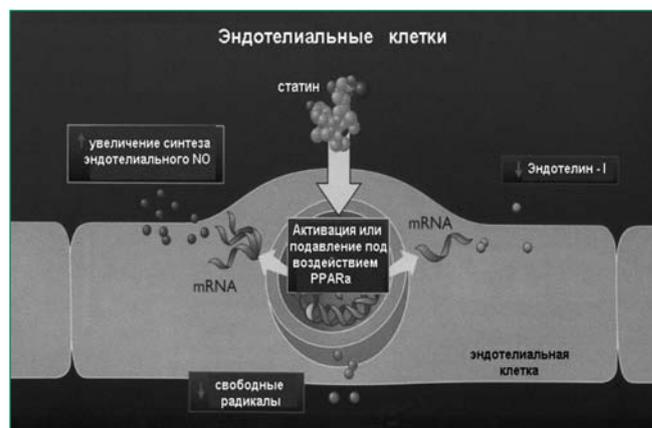


Рис. 2. Сосудистые эффекты статинов

промежуточных продуктов биосинтеза холестерина способствует ликвидации сосудистого вазоспазма. В результате холестериннезависимый эффект статинов может оказаться полезным для лечения микрососудистых расстройств [19].

Адекватное клиническое подтверждение благоприятного воздействия статинов на показатели микроциркуляции было недавно получено при исследовании 40 больных с кардиальным синдромом X [25]. У всех тщательно отобранных больных был подтвержден кардиальный синдром X, причем такие заболевания как артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка сердца, сахарный диабет и др. были исключены из-за известного воздействия этих состояний на микрососудистую циркуляцию. Ни у кого из включенных больных не было повышенного уровня холестерина и ангиографических данных за наличие коронарного атеросклероза.

Среди обследованных больные были преимущественно женщины средних лет, которые не нуждались в проведении холестеринснижающей терапии по критериям экспертных рекомендаций. Больные были рандомизированы для терапии правастатином (40 мг/день) или плацебо. Через 3 мес терапии у больных, леченных правастатином, концентрация холестерина ЛПНП снизилась на 16%. Других значительных изменений в уровне липидов отмечено не было. Терапия статинами привела к значительному улучшению кровотока-обусловленной вазодилатации, длительности нагрузочного теста и времени до снижения депрессии интервала ST. У 26% больных, леченных статинами, приступы стенокардии полностью исчезли. Шестимесячный прием статина привел к достоверному улучшению микроциркуляторного резерва.

Аналогичный эффект статинов у больных кардиальным синдромом X в сочетании с гиперхолестеринемией обнаружили E. Fabian и A. Varga с соавт. [26]. Применение симвастатина эффективно улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию и ликвидировало стенокардию напряжения у этих больных.

Интересны результаты применения статинов у больных, подвергшихся ангиопластике коронарных артерий сердца по поводу ИБС.

В исследовании LIPS 1677 пациентам, перенесшим успешную чрескожную ангиопластику коронарных сосудов по поводу стабильной или нестабильной стенокардии, назначали флувастатин в дозе 80 мг/сут. Этот препарат, относящийся ко второй генерации искусствен-

ных статинов, зарегистрирован Food and Drug Administration в 1994 г., а в России – в 1996 г. Терапия флувастатином привела к существенному (на 22%) снижению риска развития осложнений, таких как коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия [27]. Снижение осложнений после стентирования при применении статинов связывают с уменьшением под их воздействием проявлений воспалительного процесса [28]. Интересно, что применение флувастатина после ангиопластики снижало на 47% риск осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. В сопоставимой по тяжести коронарного поражения группе лиц без диабета улучшение было также значительным, но не превышало 33% [27]. Хотя данное исследование не сопровождалось специальными методами изучения коронарного резерва, полученные результаты могут рассматриваться как еще одно косвенное подтверждение благоприятного воздействия статинов на функцию микрососудистого коронарного русла.

Нет сомнения, что изучение взаимодействия статинов и микроциркуляторного русла особенно актуально у больных сахарным диабетом, которые составляют 25-30% больных ишемической болезнью сердца, в том числе и подвергающихся оперативному лечению. Особый контингент для раннего применения статинов в целях микрососудистой профилактики могут составить лица с ожирением, артериальной гипертонией, низким весом при рождении, женщины с поликистозом яичников. У всех высок риск развития нарушения коронарной микрососудистой циркуляции еще на стадии нормогликемической гиперинсулинемии. Одинаковы ли у них при этом характер поражения микрососудистого русла, нам еще предстоит узнать. Однако уже сейчас мы уверены в том, что задача сохранения у них резерва коронарной микрососудистой циркуляции может быть решена.

Микрососудистая ишемия, расцениваемая ранее как относительно редкая и клинически мало значимая патология, превращается в одну из фундаментальных проблем современной кардиологии. Два предыдущих десятилетия клинической кардиологии были связаны с успехами восстановления кровотока в крупных эпикардиальных артериях сердца. Можно утверждать, что первые 10 лет нового тысячелетия станут декадой микрососудистого кровообращения сердца.

Литература

1. DeWood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1980; 303: 897-902.
2. Wtazume H, Iwama T, Kubo I, et al. No-reflow phenomenon during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1988; 116: 211-215.
3. Aiello EA, Jabr RI, Cole WC, Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia: role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ Res.*, 1995;77: 153-162.
4. Ho H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 93: 223-228.
5. Marzilli M, Oliozheni E, Marraccini P, et al. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the "no reflow" phenomenon. *Int J Cardiol*. 1998; 65(suppl 1): s23-s28.
6. Monshima 1, Sonc T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 2000; 36: 1202-1209.
7. DiMario C, Moses JW, Anderson TJ, et al. Randomize comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiograph and intracoronary doppler. *Circulation*, 2000; 102: 2930-7.
8. Albertal M., Regar E, Van Langenhove G, et al. on behalf of the DEBATE investigators. Flow velocity and predictors of suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J.*, 2002; 23: 133-8.
9. Nishida T, Di Mario C, Kern MJ et al. Impact of final coronary flow velocity reserve on late outcome following stent implantation. *Eur Heart J.*, 2002; 23: 331-40.
10. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.*, 1974; 54: 1496-1508.
11. Humphrey SM, Gavin JB, Herdson PB. Catecholamine-depletion and the no-reflow phenomenon in anoxic and ischaemic rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 1982; 14: 151-161.
12. Humphrey SM, Seelye RN, Gavin JB. The influence of adenosine on the no-reflow phenomenon in anoxic and ischaemic hearts. *Pathophysiology*, 1982; 14: 129-133.
13. Westin M., Heden P. Calcitonin gene-related peptide delays the no-reflow phenomenon in the rat island flap. *Ann Plast Surg.*, 1988; 21: 329-334.
14. Topol EJ, Mark DB; Lincoff AM et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein lib/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet lib/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet*, 1999; 354: 2019-24.
15. Neumann FI, Zohnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schornig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol.*, 1999; 34: 1420-6.
16. Komamura K, Kitakaze M, Nishida K, et al. Progressive decreases in coronary vein flow during reperfusion in acute myocardial infarction: clinical documentation of the no reflow phenomenon after successful thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24: 370-377.
17. Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Absence of preinfarction angina is associated with a risk of no-reflow phenomenon after primary coronary angioplasty for a first anterior wall acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2000; 75: 253-260.
18. Kemp HK Jr. Syndrome-X revisited. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 507-508.
19. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction. *Eur. Heart J.*, 2003; 24: 1993-1994.
20. Cannon R.O., Epstein S.E. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol*, 1988; 61: 1338.
21. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol.*, 1997;80(3A): 94A-101A.
22. Kollros PR, Konkle BA. Microvascular disease in diabetes mellitus. *J. Cardiovasc Risk*, 1997; 4: 70-5.
23. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. *Diabetes*, 1995; 44: 924-8.
24. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab.*, 2003; 23: 6577-6587.
25. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O. et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J.*, 2003; 24: 1999-2005.
26. Fabian E, Varga A. Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesteremic patients with syndrome-X. *Orv Hetil*, 2002; 143: 2067-71.
27. Lee CH, de Feyter P, SerruysPW, Saia F, Lemos PA, Goedhart D, Soares PR, Umans V A W, Ciccone M, Cortellaro M. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS). *Heart*, 2004; 90: 1156-1161.
28. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB et al. Initiation of statin therapy immediately after stent implantation: profound benefit in patients with acute coronary syndromes (Abstr). *Circulation*, 2000; 244.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ИЗ ГРУППЫ ДИГИДРОПИРИДИНОВ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Розздрава, Москва

Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию

С. Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Розздрава, Москва

Приводится классификация антагонистов кальция. Рассматриваются результаты крупных рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция на риск сердечно-сосудистых осложнений. Отмечается место дигидропиридиновых антагонистов кальция в современных рекомендациях по лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. Подчеркивается клиническая значимость различий между разными лекарственными формами дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Ключевые слова: антагонисты кальция, дигидропиридины, сердечно-сосудистые осложнения, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца

РФК 2007; 1: 55-59

Dihydropyridine calcium antagonists: data of evidence based medicine and recommendations on practical use

S. Y. Martsevich

State research center of preventative medicine, Roszdrav, Moscow

The classification of calcium antagonists is presented. There were considered the results of large randomized trials, which were devoted to study of influence of dihydropyridine calcium antagonists on the risk of cardiovascular complications. The place of dihydropyridine calcium antagonists in modern recommendations on treatment of arterial hypertension and ischemic heart disease is defined. The clinical importance of differences between various presentations of dihydropyridine calcium antagonists is stressed.

Key words: calcium antagonists, dihydropyridines, cardiovascular complications, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 55-59

Антагонисты кальция – группа препаратов, которые объединяет способность обратимо блокировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы [1]. Эти препараты стали использоваться в кардиологии с середины 70-х годов, они быстро приобрели столь большую популярность, что в большинстве развитых стран стали занимать одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью антагонистов кальция, с другой стороны, относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и относительно небольшим количеством вызываемых ими побочных эффектов.

Классификация антагонистов кальция

По химической структуре эти препараты делятся на две большие подгруппы – дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и пр.), в свойствах которых преобладает эффект периферической вазодилатации, и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем), в свойствах которых преобладает отрицательное хронотропное и инотропное действие, а также способность уменьшать атриовентрикулярную проводимость. В настоящей статье рассматриваются только свойства дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Антагонисты кальция подразделяют также на препараты первого и второго поколения. К первому поколению относят таблетки обычной продолжительности действия, которые для поддержания постоянного эф-

фекта необходимо назначать 3 или даже 4 раза в день. К препаратам второго поколения относят как препараты иной химической структуры, обладающие более длительным эффектом (например, амлодипин, лацидипин), так и специальные лекарственные формы тех же самых препаратов, обладающие способностью постепенно поступать в организм (лекарственные формы замедленного высвобождения). Примером последних служат многочисленные лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия.

Весьма существенным преимуществом антагонистов кальция второго поколения является не только возможность назначать их 1 раз в день, но и значительно большая безопасность. Последнее обстоятельство объясняется тем, что препараты второго поколения создают более равномерную концентрацию в крови и поэтому реже дают побочные действия. Известно, что возникновение побочных эффектов антагонистов кальция зависит не столько от концентрации препарата в крови, сколько от быстроты ее нарастания.

Влияние антагонистов кальция на прогноз болезни

Длительное время обсуждался вопрос, безопасны ли антагонисты кальция при длительном применении и как они влияют на так называемые «конечные» точки – вероятность смерти, инфаркта миокарда, инсульта и пр. Первые исследования, изучавшие влияние дигидропиридинов на прогноз заболевания, были проведены при ишемической болезни сердца (ИБС): нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда, однако они не дали желаемого результата, поскольку в них не удалось доказать положительного влияния нифедипина на «конечные» точки, в первую очередь развитие острого инфаркта миокарда и общую смертность. Необходимо отметить, что в этих исследованиях использовались лекарственные формы нифедипина короткого действия. Так, в исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial) было показано, что назначение нифедипина в лекарственной форме короткого действия в виде монотерапии по 10 мг 6 раз в день больным нестабильной стенокардией приводило к увеличению риска развития инфаркта миокарда (в связи с этим исследование было прервано досрочно) [2].

В исследованиях SPRINT (Secondary Prevention Reinforcement Israeli Nifedipine Trial) и SPRINT-2 также было показано, что назначение нифедипина в остром периоде инфаркта миокарда или в ранние сроки после перенесенного инфаркта миокарда не влияло на прогноз заболевания или даже ухудшало его [3], такой результат, правда, наблюдался лишь тогда, когда нифедипин назначался без бета-адреноблокаторов. После окончания этих исследований стало очевидным, что дигидропи-

ридины не следует назначать при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда (во всяком случае в виде коротко действующих лекарственных форм и без комбинации их с бета-адреноблокаторами).

Дальнейшие исследования были направлены на изучение влияния дигидропиридинов при хронически протекающих заболеваниях: артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. В этих исследованиях использовались только препараты второго поколения. Следует отметить, что ни в одном из этих исследований не было выявлено отрицательного влияния дигидропиридинов на так называемые «первичные конечные точки», т.е. исходы заболевания, принятые как основные в конкретных исследованиях. Нифедипин в качестве базового препарата использовался в двух крупнейших исследованиях, в обоих этих исследованиях он назначался в форме ГИТС.

В многоцентровом исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) изучалась эффективность длительного лечения нифедипином-ГИТС у более чем 6000 больных АГ. Было показано, что более чем трехлетний прием этого препарата (у значительной части больных в виде монотерапии) приводит к стойкому снижению АД, выраженность гипотензивного эффекта в группе нифедипина-ГИТС не отличалась от таковой в группе сравнения (в ней базовым препаратом был комбинированный диуретик ко-амилозид) [4]. В исследовании INSIGHT не было выявлено никаких различий и во влиянии на первичные конечные точки между группой, получавшей нифедипин-ГИТС, и группой, получавшей диуретики. Поскольку из ранее проведенных исследований известно, что диуретики существенно улучшают прогноз больных АГ, можно косвенно заключить, что нифедипин-ГИТС обладает таким же действием.

В крупнейшем исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm), которое проводилось у более чем 19 000 больных артериальной гипертензией, было показано, что длительное лечение дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином (в виде монотерапии или в комбинации с ингибитором АПФ периндоприлом) достоверно больше предотвращало возникновение основных сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета, чем длительное лечение атенололом (в виде монотерапии или в комбинации с диуретиком) [5].

В последнее время было показано, что дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин) способны улучшать прогноз жизни больных, страдающих хронической ишемической болезнью сердца, причем это их действие было более выражено, чем действие ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла – это было показано в исследовании CAMLOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Li-

mit Occurrences of Trombosis) [6]. По данным исследования ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system), добавление к терапии больных ишемической болезнью сердца нифедипина-ГИТС было безопасным и в целом хорошо переносилось больными. Не было выявлено влияния нифедипина на вероятность развития первичной конечной точки, однако при этом существенно снижалась потребность в проведении коронароангиографии и операции аорто-коронарного шунтирования, а также развития сердечной недостаточности (вторичные конечные точки) [7].

В ряде исследований (в том числе и в исследовании INSIGHT) было показано, что длительный регулярный прием дигидропиридиновых антагонистов кальция способен тормозить рост атеросклеротических бляшек.

Место антагонистов кальция в международных рекомендациях

Данные названных выше и ряда других крупных рандомизированных исследований, доказавших эффективность и безопасность дигидропиридиновых антагонистов кальция, нашли отражение в современных международных рекомендациях, являющихся по сути дела стандартами лечения больных. Последние рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов четко определяют, когда именно антагонисты кальция должны служить для врача «препаратами выбора», т.е. когда врач должен отдавать предпочтение именно антагонистам кальция перед другими группами антигипертензивных препаратов [8]. Такими дополнительными показаниями к назначению дигидропиридиновых антагонистов кальция являются пожилой возраст, изолированная систолическая АГ, наличие стенокардии, атеросклероз периферических артерий, в частности, атеросклероз сонных артерий. Все эти дополнительные показания вытекают из результатов конкретных контролируемых исследований, продемонстрировавших преимущества именно дигидропиридиновых антагонистов кальция у данных категорий больных. Следует помнить, что дигидропиридиновые антагонисты кальция – одна из немногих групп препаратов, которые врач может назначать беременным с АГ.

Результаты ряда недавних исследований, в частности исследования ASCOT-BPLA, дали основания некоторым национальным обществам кардиологов рассматривать антагонисты кальция как препараты первого выбора у значительно более широкого круга больных. Так, общество кардиологов Великобритании в 2006 г. приняло рекомендации, согласно которым антагонистам кальция следует отдавать предпочтение (наряду

с диуретиками) у всех больных с АГ старше 55 лет [9].

Антагонистам кальция уделяется место и в лечении ишемической болезни сердца. Их в первую очередь используют как антиангинальные препараты. В Рекомендациях Американской ассоциации кардиологов при обсуждении вопроса о том, какие именно антиангинальные препараты добавлять к стандартной терапии бета-адреноблокаторами – нитраты или дигидропиридиновые антагонисты кальция – рекомендуется отдавать предпочтение последним, так как они, в отличие от нитратов, способны обеспечить профилактику приступов стенокардии в течение 24 ч [10].

Реальная клиническая практика

Как отмечалось выше, дигидропиридиновые антагонисты кальция входят в состав основных групп антигипертензивных препаратов и имеют четко очерченный спектр показаний. В большинстве стран мира дигидропиридиновые антагонисты кальция являются одной из наиболее часто назначаемых групп антигипертензивных препаратов. Однако в нашей стране эта группа препаратов по ряду причин не пользуется большой популярностью среди врачей. По данным специального опроса, проводившегося нами в 2005 г. в городах Москве и Ярославле (в нем участвовали более 200 врачей – кардиологов и терапевтов), антагонисты кальция как основные препараты для лечения АГ рассматривали всего 21% врачей в Москве и всего 9% врачей в Ярославле. Для сравнения: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента основными препаратами считали 87% опрошенных врачей в Москве и 74% опрошенных врачей в Ярославле.

Еще более печальной представляется ситуация с тем, какими антагонистами предпочитают лечить АГ врачи. Как известно, еще с начала 90-х годов стало совершенно очевидным, что всегда, когда это возможно, надо отдавать предпочтение антагонистам кальция второго поколения – препаратам, значительно более удобным в применении и значительно более безопасным. Несмотря на это и по сей день антагонисты кальция короткого действия продолжают широко назначаться в клинической практике. Тот же опрос показал, что 26% врачей до сих пор считают возможным использовать для регулярного лечения АГ препараты нифедипина короткого действия, что ни в коем случае нельзя назвать безопасным [11].

Какие дигидропиридиновые антагонисты кальция назначать?

Даже среди антагонистов кальция второго поколения существует огромное количество лекарств с разными коммерческими названиями, разобраться в которых практическому врачу достаточно сложно. Так, напри-

Таблица 1. Показатели артериального давления (АД, мм рт.ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) до лечения и на фоне лечения нифедипином короткого действия и нифекардом-XL у 147 больных АГ ($M \pm m$)

	Систолическое АД	Диастолическое АД	ЧСС
До лечения	153,5 ± 0,6	94,1 ± 0,4	73,5 ± 0,4
Нифедипин короткого действия	136 ± 0,7*	83,8 ± 0,5*	78,2 ± 0,5*
Нифекард-XL	133,9 ± 0,8*	82,3 ± 0,6*	76,6 ± 0,5*

* $p < 0.001$ по сравнению с исходными данными.

мер, препараты нифедипина пролонгированного действия представлены несколькими лекарственными формами, оценить различия между которыми практическому врачу чрезвычайно трудно, тем более что существующие руководства и справочники не сообщают об особенностях клинического действия каждой из этих лекарственных форм. Существенным подспорьем могут служить данные фармакокинетики, свидетельствующие о том, что между разными лекарственными формами этого препарата имеются весьма существенные различия [12]. Далеко не все лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия способны поддерживать равномерную концентрацию препарата в течение 24 ч (а именно это является необходимым условием высокой эффективности и безопасности препарата).

Как известно, наиболее совершенной формой нифедипина является так называемая гастроинтестинальная терапевтическая система (ГИТС), обеспечивающая равномерное высвобождение препарата по крайней мере в течение 24 ч. Эта лекарственная форма препарата была создана в конце 80-х гг. специалистами компании Pfizer. В специальных исследованиях было показано, что при применении такой лекарственной формы нифедипина создается так называемая кинетика нулевого порядка (zero-order kinetics), что свидетельствует об отсутствии существенных колебаний концентрации нифедипина в крови в течение по крайней мере 24 ч [13]. Как известно, именно резкие колебания концентрации нифедипина в крови ответственны за большинство его побочных эффектов, если концентрация нифедипина поддерживается на постоянном уровне, то побочные действия возникают значительно реже [14].

Оригинальным препаратом нифедипина-ГИТС является прокардия-XL, в РФ не зарегистрированный. Другим оригинальным препаратом нифедипина-ГИТС является осмо-адалат, именно этот препарат (правда, под другим названием) использовался в исследованиях INSIGHT и ACTION. Еще одна лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия, созданная по принципу ГИТС, - Нифекард-XL - относится к так называемым брендированным дженерикам. Трехфазная

ГИТС этого препарата обеспечивает равномерное высвобождение нифедипина в течение суток. Все компоненты ГИТС Нифекарда-XL защищены патентом. Другие препараты нифедипина пролонгированного действия, зарегистрированные в РФ, предназначенные для приема 1 раз в день, не являются препаратами ГИТС, а значит, не обеспечивают равномерный эффект в течение 24 ч.

Важно, что для нифекарда-XL доказана биоэквивалентность с оригинальным препаратом - прокардия-XL. Кроме того, с этим препаратом проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование у больных мягкой и умеренной АГ. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность нифекарда-XL, назначаемого в различных дозах 1 раз в день, с эффективностью и безопасностью обычных таблеток нифедипина короткого действия, назначаемых 3 раза в день. Исследование показало, что при примерно одинаковом антигипертензивном эффекте (табл. 1) препарат нифекард-XL был более чем в 2 раза безопаснее (по количеству побочных действий), чем короткодействующий нифедипин (табл. 2) [15].

Таблица 2. Частота побочных эффектов нифедипина короткого действия и нифекарда-XL у 147 больных АГ

Побочный эффект	Нифедипин короткого действия	НИФЕКАРД-XL
Покраснение лица	5	2
Чувство жара	5	2
Головная боль	9	4
Головокружение	4	2
Сердцебиение	5	2
Тахикардия	1	1
Слабость	-	1
Боль за грудиной	1	-
Тошнота	-	1
Изжога	-	1
Отеки	3	1
Всего случаев	33	16

Заключение

Таким образом, данные крупных рандомизированных исследований однозначно свидетельствуют, что современные дигидропиридиновые антагонисты кальция способны существенно улучшить прогноз заболевания, в первую очередь при лечении больных с АГ. Удобство применения (1 раз в день), хорошая переносимость и небольшое число противопоказаний делают эти препараты незаменимыми в самых различных ситуациях при назначении длительной терапии. Безусловно, все сказанное относится исключительно к антагонистам кальция второго поколения, а среди них – препаратам с доказанным действием.

симось и небольшое число противопоказаний делают эти препараты незаменимыми в самых различных ситуациях при назначении длительной терапии. Безусловно, все сказанное относится исключительно к антагонистам кальция второго поколения, а среди них – препаратам с доказанным действием.

Литература

1. Fleckenstein A., Tritthart H., Fleckenstein B., Herbst A., Grun G. Eine neue Gruppe kom-petiver Ca⁺⁺ -Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromekanische Kopplung im Warmbluter-myocard. Pflugers Arch 1969; 307: R25.
2. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised double-blind placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Br. Heart J. 1986; 56: 400 – 413.
3. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomized in-tervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. Eur. Heart J. 1988; 9: 354-364.
4. Brown M. J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients random-ized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-372.
5. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipin adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
6. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-2226.
7. Poole-Wilson P., Lubsen J., Kirwan B. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 849-857.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Car-diology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
9. Management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34. London 2006.
10. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 159-168.
11. Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; 2: 37-42.
12. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Все ли пролонгированные лекарственные формы нифедипина одинаковы? Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; 1: 49-54.
13. Chung M., Reitberg D., Gaffney M., Singleton W. Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system. Am.J.Med 1987; 83 (suppl.6B): 10-14.
14. Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., Faber H., Breimer D.D. Pharmacokinetics and hemodynamic effects, of long-term nifedipine treatment in hypertensive patients. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 9: 202-208.
15. Марцевич С.Ю., Алимova Е.В., Горбунов В.М. и др. Новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия – Нифекард-ХЛ: многоцентровое рандомизированное перекрестное исследование у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2003; 5: 55-58

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.Л. Максимов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Рациональный выбор β -адреноблокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности

М.Л. Максимов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Представлены результаты исследований по применению β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и собственные данные по изучению эффективности и переносимости небиволола у 113 больных ишемической болезнью сердца, осложненной ХСН. Подчеркивается, что терапия β -адреноблокаторами положительно влияет на сердечную гемодинамику и симптомы ХСН, значительно снижает риск смерти и частоту госпитализации больных. Применение β -адреноблокаторов показано при любой тяжести ХСН. При лечении ХСН показана эффективность метопролола, бисопролола и карведилола, а также небиволола у пожилых пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, небиволол.

РФК 2007; 1: 60-68

Rational choice of β -adrenoblockers in chronic heart failure therapy

M.L. Maximov

Moscow medical academy named after I.M. Setchenov

There were presented results of clinical trials on β -adrenoblockers usage in patients with chronic heart failure (CHF) as well as data of own study on nebivolol efficacy and tolerability in 113 patients with ischemic heart disease, complicated with CHF. It is emphasized that therapy with β -adrenoblockers positively influences on cardiac hemodynamics and CHF symptoms, significantly reduces mortality risk and the frequency of hospitalizations. The usage of β -adrenoblockers is indicated in CHF of any stage. Efficacy of metoprolol, bisoprolol and carvedilol had been proven in CHF therapy. Nebivolol was effective in elderly patients with CHF.

Key words: chronic heart failure, β -adrenoblockers, nebivolol.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 60-68

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы [1-3]. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции не менее 1,8-2,0%. ХСН приводит к потере трудоспособности, значительному уменьшению продолжительности жизни больных и остаётся важнейшей проблемой здравоохранения во всем мире [4,5].

Долгое время, начиная с открытия W. Withering свойств дигиталиса (1785), фармакотерапия ХСН опиралась на применение средств с положительным инотропным действием или на препараты, уменьшающие пост- или преднагрузку, без влияния на сократимость миокарда. Поэтому в течение 30 лет с момента появления β -адреноблокаторов (БАБ) ХСН считалась противопоказанием к их назначению [6]. Однако после открытия механизма взаимоотношений симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) идея применения БАБ при хронической сердечной недостаточности полу-

чила патофизиологическое обоснование и подтверждения в ряде клинических исследований. К 2002 г. было закончено 26 международных плацебоконтролируемых исследований, включавших более 15 300 больных ХСН, мета-анализ которых подтверждает способность БАБ снижать смертность на 29% [7,8]. Многочисленные многоцентровые контролируемые исследования (CIBIS II, MERIT-HF, BEST, COPERNICUS, CAPRICORN, SENIORS и др.) показали, что применение БАБ снижает смертность, улучшает качество жизни, увеличивает переносимость физической нагрузки, улучшает гемодинамику и сократительную функцию сердца у больных ХСН [9-15].

Помимо ремоделирования сердца выделяют сосудистое ремоделирование, которое проявляется прогрессирующим увеличением сосудистого сопротивления, снижением эластичности стенок сосудов, нарушением функции эндотелия, ослаблением реакции периферических сосудов на медикаментозные воздействия, особенно на прием вазодилататоров. Особое внимание уделяется функции эндотелия [16-18].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, гемодинамическая перегрузка и др.) происходит постепенное прогрессирующее нарушение нормального функционирования эндотелия – возникает его дисфункция. Среди проявлений эндотелиальной дисфункции можно выделить: увеличение уровня циклооксигеназависимых эндотелиальных факторов релаксации (ЭФР), «компенсирующих» дилатирующее влияние оксида азота (NO); повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на поверхности эндотелиальных клеток и усиление распада брадикинина; повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторов; нарушение целостности эндотелия [19-21].

Успешное применение БАБ у больных, страдающих сердечной недостаточностью, заставило пересмотреть многие положения о роли катехоламинов в патогенезе ХСН, функции и регуляции β -рецепторов, а также связи между адренергической иннервацией и другими механизмами, влияющими на сократимость миокарда [22,23].

Один из возможных механизмов положительного влияния β -блокаторов при ХСН заключается в регуляции активности β -рецепторов. Было доказано, что некоторые β -блокаторы (метопролол) вызывают "up"-регуляцию (увеличение количества) β -адренорецепторов миокарда при ХСН. В нескольких исследованиях было показано, что длительное лечение пациентов с применением селективных β_1 -адреноблокаторов, таких как метопролол, атенолол или бисопролол, повышает чувствительность β_1 -адренорецепторов *in vitro* и *in vivo* к этим препаратам. Происходят ли эти процессы у больных ХСН и способны ли они оказывать положительную роль при лечении ХСН, в настоящее время является предметом обсуждения [24-30].

Известно, что карведилол (неселективный антагонист β -адренорецепторов со значительными α -антагонистическими свойствами и сосудорасширяющей активностью), который оказался одним из наиболее эффективных β -адреноблокаторов для лечения ХСН, не обладает "up"-регулирующим эффектом [10,31].

Другой механизм влияния β -адреноблокаторов может заключаться в том, что они вызывают нормализацию активности Gi-белка в кардиомиоцитах. Накоплены доказательства того, что увеличение в кардиомиоцитах Gi-белка является следствием длительного воздействия высоких уровней катехоламинов. Одно из исследований у пациентов с ХСН действительно показало, что длительное лечение метопрололом приводит к значительному сокращению количества протеина-Gi. Некоторые БАБ, например бисопролол, могут вызывать (специфично для миокарда) "down"-регуляцию Gi α_2 , MPHК Gs α и GRK $_2$,

что, с одной стороны, увеличивает рецепторзависимую стимуляцию аденилатциклазы, а с другой – способно поддерживать на постоянно высоком уровне аффинность β -адренорецепторов [32-37].

При изучении модели хронической сердечной недостаточности Yoshikawa и соавт. в 1996 г. высказали предположение, согласно которому улучшению сократительной функции сердца должно предшествовать уменьшение уровня симпатического влияния на сердце, что может, отчасти, объяснять эффективность β -блокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности. Кроме того, длительная блокада β -адренорецепторов может приводить к уменьшению отрицательной регуляции аденилатциклазы благодаря воздействию на белки Gi [38,39].

Небилет (небиволол) – высокоселективный β_1 -адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности. Это, а также способность моделировать синтез эндогенного NO клетками эндотелия, вызывая мягкую вазодилатацию, делает Небилет препаратом выбора у больных артериальной гипертензией. Небилет – достаточно безопасный препарат и хорошо переносится по сравнению с другими β -блокаторами. Благодаря своему двойному механизму действия Небилет оказывает уникальное гемодинамическое и терапевтическое действие, с учетом которого его используют при лечении артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН [40-45].

Было показано, что включение в терапию ХСН Небилета положительно влияет на диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), о чем свидетельствует достоверная динамика ее показателей (увеличение скорости раннего диастолического наполнения – E, величины E/A (A – максимальная скорость во время систолы предсердий), уменьшение длительности изоволюмического расслабления – IVRT). Улучшение параметров диастолической функции ЛЖ у больных ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA, получающих Небилет, было более выражено при ИБС в сочетании с артериальной гипертензией [46].

При оценке клинико-гемодинамического действия Небилета у больных ХСН II-IV ФК по NYHA удалось показать, что он благоприятно влияет на основные гемодинамические параметры. За время 3-месячного наблюдения на фоне приема Небилета клинические проявления ХСН значительно уменьшились, заметно уменьшились конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО), возросли скорость укорочения миокардиального волокна, фракция выброса (ФВ) и минутный объем (МО), уменьшилось давление в легочной артерии. Назначение Небилета в дозе 2,5-5 мг/сут благоприятно влияет на сокращение нарушений сердечного ритма, отмечена определенная тенденция к уменьшению массы мио-

карда ЛЖ. Назначение Небилета больным ХСН оказывает антиаритмический эффект – снижение частоты и градации эктопических аритмий, исчезновение пароксизмальных нарушений ритма, максимально показано применение Небилета в случаях ХСН при артериальной гипертензии [38, 47].

Отмечена высокая противоишемическая активность Небилета в дозе 5–10 мг/сут в покое и при физической нагрузке, благоприятное его действие у больных сердечной недостаточностью. Препарат не оказывает отрицательного влияния на метаболизм глюкозы и липидов плазмы крови (снижает содержание триглицеридов), обладает хорошей переносимостью [48,49].

При сравнении фармакотерапевтической эффективности β -адреноблокаторов разных групп при ХСН в эксперименте и клинике было показано, что Небилет при экспериментальной ХСН снижает летальность в 2,7 раза и оказывает нормализующее действие на обмен биогенных аминов и 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) во всех исследуемых структурах: снижает концентрации вазоспастических катехоламинов и 11-ОКС в крови, повышает содержание дофамина в крови и сердце. Отмечено, что Небилет обладает наибольшей терапевтической эффективностью у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией I-III степени, осложненной ХСН II-IV ФК. Небилет оказывает выраженное положительное влияние на показатели ЭхоКГ, главным из которых является повышение ФВ, что сопряжено с регуляцией активности симпатико-адреналовой системы, снижением содержания сывороточного норадреналина. Применение Небилета у пациентов среднего возраста (45-70 лет) сопровождается уменьшением уровня вегетативных и тревожных расстройств [50].

Два других БАБ с вазодилатационной активностью (карведилол и буциндолол) стали предметом ряда исследований по лечению ХСН. Карведилол обладает небольшой β_1 -селективностью, которая исчезает при применении более высоких доз препарата. Он вызывает также блокаду α_1 -адренорецепторов, при этом его избирательность по отношению к β_1 -адренорецепторам в 2-3 раза выше, чем по отношению к α_1 -адренорецепторам. С α_1 -блокадой связано умеренное сосудорасширяющее действие карведилола. Буциндолол – неселективный β -адреноблокатор с умеренными сосудорасширяющими свойствами, опосредованными через гуанозинмонофосфатные (ГМФ) механизмы, не обладающий собственной симпатомиметической активностью. По сравнению с другим β -адреноблокаторами, которые широко использовались при ХСН, буциндолол обладает самым низким показателем "инверсии агониста" (т.е. способности антагониста инактивировать рецепторы, находящиеся в активном состоянии), что коррелирует с низким уровнем симпто-

матической брадикардии, отмечаемой при его назначении. В России не зарегистрирован [51-56].

Первыми препаратами для лечения ХСН стали практолол (в настоящее время не применяется из-за нежелательных эффектов) и метопролол. В дальнейшем, несмотря на большое число проведенных плацебо-контролируемых исследований, этот список дополнили лишь несколько препаратов – бисопролол (2 исследования), карведилол (12 исследований против плацебо и 1 против метопролола) и небиволол (1 исследование) [57,58 и др].

Назначение любого β -блокатора больному ХСН первоначально вызывает некоторое уменьшение сократительной функции, которая клинически может проявиться в различной степени. β -Адреноблокаторы первого поколения (пропранолол) при первом назначении вызывают уменьшение сократимости миокарда, которому сопутствует увеличение периферического системного сопротивления, что существенно снижает сердечный выброс. При отсутствии толерантности величина сердечного выброса снижается более чем на 20%. Препараты второго поколения, обладающие β_1 -селективностью, могут назначаться в низких стартовых дозах даже пациентам с умеренной и тяжелой ХСН. Эти препараты в меньшей степени уменьшают сердечный выброс, так как не влияют на пресинаптические β_2 -адренорецепторы (блокада пресинаптических β_2 -адренорецепторов обеспечивает снижение выделения норадреналина). β_1 -Селективные препараты не вызывают увеличения периферического сосудистого тонуса, так как мало влияют на периферические β_2 -адренорецепторы. Сократимость сердца и перфузия внутренних органов при назначении β -адреноблокаторов второго поколения снижаются в меньшей степени, чем при применении препаратов первого поколения [59-61].

Эффективным способом преодоления нежелательных эффектов β -адреноблокаторов, таких как уменьшение сердечного выброса или их вазодилатационная активность, является постепенное увеличение дозы до достижения целевой. В ходе многочисленных исследований были отработаны схемы титрации для различных препаратов. В зависимости от индивидуальной переносимости темп наращивания дозы может снижаться, а период титрации увеличиваться.

Липофильные БАБ (карведилол, метопролол, окспренолол, пропранолол, небиволол и др.) метаболизируются в печени при участии цитохрома P450 2D6 (CYP2D6). При этом полиморфизм CYP2D6 (недостаточный уровень метаболической активности этого фермента отмечается в 2-10% случаев) может обуславливать нежелательные лекарственные реакции [62].

Эффекты БАБ при их применении продолжительностью более 3 мес. во многом противоположны тем явлениям, которые наблюдаются при однократном

приеме этих лекарственных средств. В частности, уже через 3 мес постоянного приема БАБ отмечается улучшение систолической функции миокарда, а несколько позже (от 4 до 12 мес терапии) при применении препаратов второго и третьего поколений происходит уменьшение массы миокарда и обратное развитие ремоделирования. Положительное влияние на ремоделирование миокарда и систолическую функцию является уникальным свойством БАБ и выделяет их среди других лекарственных средств, используемых при лечении ХСН. Хотя ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента уменьшают развитие ремоделирования, препараты этой группы не обладают способностью полностью изменить процессы ремоделирования или непосредственно улучшить систолическую функцию сердца.

Практически во всех исследованиях зафиксировано увеличение ФВ на фоне лечения β-блокаторами. В 6-месячном исследовании карведилола или 12-месячном исследовании метопролола отмечено достоверное увеличение ФВ ($p < 0.001$ в обоих случаях). Вместе с тем мета-анализ, обобщивший опыт применения β-адреноблокаторов у 3023 больных с ХСН, выявил среднее увеличение ФВ на 29% (в среднем с 23 до 31%), однако продолжительность этих исследований не превышала 12 мес [63,64].

Имеются данные о том, что по сравнению с БАБ второго поколения препараты третьего поколения в большей степени увеличивают систолическую функцию левого желудочка. Однако ряд исследований демонстрируют отсутствие различий между 2-м и 3-м поколением в плане улучшения систолической функции и предотвращения прогрессирования ремоделирования миокарда [65,66].

Увеличение продолжительности жизни и снижение риска внезапной смерти и госпитализации больных ХСН является ключевым свойством БАБ. В ходе проведенных исследований оценивали влияние терапии БАБ на общий риск смерти, риск внезапной смерти и риск смерти от кардиоваскулярных заболеваний. По всем этим точкам оценки эффективности были достоверно выявлены преимущества терапии β-блокаторами. Лишь в одном из исследований с применением соталолола отмечено увеличение риска смерти от кардиоваскулярных заболеваний на 7%, что не позволяет применять соталол для терапии больных ХСН без дополнительных (аритмии) показаний [67-69].

Влияние β-блокаторов на симптомы ХСН выглядит достаточно скромно, если сравнивать их с влиянием на риск смерти и частоту госпитализации. Так, по данным мета-анализа, улучшение симптоматики, сопровождающееся уменьшением ФК ХСН по NYHA, отмечалось у 24,3% больных (по сравнению с 20,6% у получавших плацебо). В то же время у 12,0% произошло ухудше-

ние функционального состояния (в группе плацебо – у 15,3%). Таким образом, у большинства больных (63,7%) ХСН II-IV ФК на фоне терапии β-адреноблокаторами не отмечается значимых функциональных сдвигов.

Имеется ряд данных о влиянии β-блокаторов на качество жизни больных с артериальной гипертензией. Как правило, у этих больных приходится констатировать снижение качества жизни, главным образом, из-за нежелательных лекарственных реакций. Возможно, поэтому качество жизни никогда не оценивалось в качестве конечной точки при оценке эффективности лечения, а данные о влиянии β-блокаторов на качество жизни больных ХСН достаточно скудны. Вместе с тем, опираясь на данные исследования MERIT-HF, можно сделать вывод о положительном влиянии терапии β-блокаторами на этот показатель.

БАБ являются одними из самых эффективных средств для длительной фармакотерапии больных ХСН. Применение β-адреноблокаторов показано при любой тяжести ХСН, хотя опыт длительной терапии β-адреноблокаторами ХСН I ФК пока еще недостаточен, и показанием к назначению β-адреноблокаторов для лечения ХСН является снижение ФВ $\leq 40\%$ [70,71].

У больных ХСН IV ФК терапия БАБ также не противопоказана (при их переносимости и отсутствии других противопоказаний). Препаратом выбора в данном случае является карведилол – единственный на сегодняшний день β-адреноблокатор, эффективность которого при IV ФК доказана в ходе плацебоконтролируемых исследований. При ХСН II-III ФК бисопролол, карведилол и метопролол демонстрируют примерно одинаковую эффективность.

При ХСН II-IV ФК β-адреноблокаторы назначаются в составе комплексной терапии наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и мочегонными. Не следует без особых показаний применять при ХСН БАБ с собственной симпатомиметической активностью и соталол.

Клинические испытания показали безопасность и хорошую переносимость при сердечной недостаточности небиволола: препарат улучшал системную и внутрисердечную гемодинамику, повышал фракцию выброса, снижая пост- и преднагрузку. По результатам исследований SENIORS и ENECA небиволол доказал свою эффективность в лечении пожилых больных (старше 70 лет) ХСН, уменьшил заболеваемость пациентов и число повторных госпитализаций, что позволило включить его в Европейские рекомендации по лечению сердечной недостаточности [72].

Нами [73] были проанализированы результаты обследования и лечения 113 больных (64 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет с недостаточностью кровообращения II-III ФК на фоне ИБС. Целью иссле-

Таблица 1. Показатели сократительной функции миокарда ЛЖ у больных ИБС с ХСН II–III ФК по NYHA, получавших консервативное лечение ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=38)		Контрольная группа (n=23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Фракция выброса, %	38,3±3,9	43,2±4,1*	36,1±3,9	42,8±3,2*
КДО, мл	195±14,3	179±13,8*	203±13	191±13,7*
КСО, мл	104±10,3	81±8,7*	133±12,4	109±11,1*
УО, мл	60,4±6,8	73±6,9*	63,5±6,2	68,3±6,3*

* Различия до и после лечения - $p < 0,05$ КДО - конечный диастолический объем; КСО - конечный систолический объем; УО - ударный объем

дования явилась оценка эффективности фармакотерапии, включающей небиволол (препарат Небилет) или метопролол, у больных ИБС, осложненной ХСН II-III ФК, после выполнения операции прямой реваскуляризации миокарда и при терапевтическом лечении. В исследование включались больные в стабильном состоянии с ФВ ЛЖ не ниже 30% (по данным эхокардиографии). Обязательным критерием включения была предшествующая стандартная терапия ХСН с включением ингибиторов АПФ и диуретиков.

В табл. 1 и 2 представлены изменения показателей эхокардиографии в терапевтических и хирургических группах в ходе исследования.

Через 90 дней фармакотерапии, включающей небиволол в целевой дозе 5 мг/сут, однократно, изменения сократимости в терапевтической и хирургической группе были более выражены у больных, принимающих небиволол.

Концентрации мозгового натрийуретического пептида определяли у 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) в основной терапевтической группе и у 24 пациентов (15 мужчин и 9 женщин) в основной хирургической группе.

В основной терапевтической группе средний уровень мозгового натрийуретического пептида до начала лечения составил $268,0 \pm 20,7$ пг/мл у больных со

II ФК ХСН и $495,0 \pm 27,1$ пг/мл – у больных с III ФК. В хирургической группе уровень мозгового натрийуретического пептида до начала лечения составил $291,0 \pm 21,2$ пг/мл и $503,0 \pm 31,9$ пг/мл у больных со II и III ФК ХСН соответственно.

В конце исследования в терапевтической группе данный показатель достоверно снизился на 35% от исходного у больных ХСН II ФК (14 человек) и на 38% – у больных с III ФК (11 человек).

В хирургической группе уровень мозгового натрийуретического пептида снизился на 31 и 37% от исходного при ХСН II (10 человек) и III (14 человек) ФК соответственно (табл. 3).

На фоне терапии небивололом в целевой дозе 5 мг/сут в течение 90 дней клиническое состояние больных ХСН улучшилось, что подтверждается достоверным снижением уровня мозгового натрийуретического пептида в крови в среднем на 35%. Снижение уровня данного показателя более выражено у больных ХСН II ФК по сравнению с III ФК и в терапевтической группе по сравнению с хирургической.

Отмечена тенденция к увеличению средних значений эндотелийзависимой вазодилатации (с $7,9 \pm 1,6$ до $14,8 \pm 3,1\%$, $p = 0,05$) без какой-либо динамики эндотелийнезависимой вазодилатации ($17,2 \pm 3,1$ против $17,1 \pm 3,4\%$). В хирургической группе на фоне

Таблица 2. Показатели сократительной функции миокарда ЛЖ у больных ИБС с ХСН II–III ФК по NYHA, получавших хирургическое лечение ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Фракция выброса, %	38,4±3,7	46,2±3,8*	40,3±3,4	45,5±3,6*
КДО, мл	189,0±12,2	161,0±12,5*	193,0±11,5	173,0±11,7*
КСО, мл	144,0±10,8	111,0±10,3*	124,0±10,6	99,0±10,1*
УО, мл	56,1±6,4	69,8±6,6*	64,5±6,7	72,6±6,9*

* Различия до и после лечения - $p < 0,05$ КДО - конечный диастолический объем; КСО - конечный систолический объем; УО - ударный объем

Таблица 3. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида в основной терапевтической группе (пг/мл)

ФК ХСН	Терапевтическая группа		Хирургическая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
II	268,0±20,7	174,0±16,3*	291,0±21,2	201,0±20,6*
III	495,0±27,1	292,0±28,9*	503,0±31,9	315,0±30,3*

* Различия до и после лечения - p<0,05

3-месячного приема небиволола отмечена аналогичная тенденция (увеличение средних значений эндотелийзависимой вазодилатации с 8,5±2,1 до 15±3,2%, p=0,05 при отсутствии динамики эндотелийнезависимой вазодилатации с 17,7±2,5 до 17,9±3 %).

У 11 из 12 больных (92%) нормализовалась или оставалась сохранной функция эндотелия плечевой артерии. Максимальное изменение диаметра сосуда происходило к 30 с пробы с постишемической гиперемией, а максимальная систолическая скорость кровотока отмечалась в первые секунды после возобновления проходимости сосуда. В пробах с нитроглицерином диаметр сосуда оказывался максимальным к 4-5 мин, тогда как максимальное изменение скорости кровотока отмечено на 1-ой минуте.

В работе оценивалось влияние небиволола на глобальную и локальную сократимость миокарда у больных ИБС с ХСН по данным радионуклидной вентрику-

лографии (РНВГ) (табл. 4, 5).

В основной терапевтической группе отмечено статистически достоверное более выраженное увеличение ударного объема (УО) левого и правого желудочков по сравнению с контрольной группой. Изменение фракции выброса свободной стенки правого желудочка (ПЖ) было также более выражено в основной группе. Показатели максимальной скорости изгнания (МСИ) и максимальной скорости наполнения (МСН) в обеих группах менялись достоверно (p<0,05) одинаково, как и увеличение ФВ ЛЖ (14% и 16%). Динамика показателей ударного объема в основной терапевтической группе по данным РНВГ составила более 20% при практически неизменном R-R, что при физиологической необходимости оставляет возможность потенциального прироста минутного выброса.

Математически оценивали эффективность терапии небивололом у кардиохирургических пациентов после операции прямой реваскуляризации. По данным РНВГ

Таблица 4. Показатели сократительной функции миокарда желудочков по данным радионуклидной вентрикулографии в основной и контрольной терапевтических группах больных ИБС с ХСН II-III ФК

Показатель	Основная группа (n=38)			Контрольная группа (n=23)		
	до лечения	после лечения	прирост, %	до лечения	после лечения	прирост, %
Интервал R-R, с	0,72±0,1	0,84±0,1	15	0,68±0,1	0,87±0,1	21*
Левый желудочек						
Фракция выброса, %	40,3±3,7	48,3±3,8	17*	38,2±3,5	44,7±4,6	15*
МСИ, %/с	153±12,1	182±13,9	16*	156±11,9	187±13,5	16*
МСН, %/с	131±10,4	139±10,5	6	123±7,1	140±7,3	12*
УО, мл	54,9±5,8	71,2±6,2	22*	65,3±5,7	67,9±5,7	5
Правый желудочек						
Фракция выброса, %	43,1±4,6	51,8±5,4	17*	39,7±3,6	46,5±3,9	15*
МСИ, %/с	186,1±12,2	214±12,3	13*	172±11,3	201±11,6	14*
МСН, %/с	144±10,7	159±10,5	11*	142±7,7	167±7,8	13*
Фракция выброса 5 сегмента, %	64,8±5,2	86,6±5,8	24*	69,1±4,4	80,3±4,5	15*
Фракция выброса 6 сегмента, %	55,4±5,1	70,1±5,6	21*	60,5±3,1	66,7±3,6	10*
УО, мл	66,5±6,9	83,0±6,5	20*	61,8±6,3	69,1±6,9	11*

p<0,05 по сравнению с исходным МСИ - максимальная скорость изгнания; МСН - максимальная скорость наполнения; УО - ударный объем

отмечено более выраженное увеличение ФВ ПЖ и УО ЛЖ в основной группе по сравнению с группой, получающей в послеоперационном периоде метопролол. Также более интенсивно увеличивалась ФВ ЛЖ (в среднем на 28%) у больных, принимавших в послеоперационном периоде Небилет. Увеличение МСИ ЛЖ и МСН ЛЖ было несколько большим в основной группе, при этом МСИ ПЖ и МСН ПЖ изменялись практически одинаково. Сопоставляя данные результаты с динамикой клинических проявлений ХСН и изменением функционального класса недостаточности кровообращения, заключаем, что проведение операции прямой реваскуляризации в сочетании с терапией β_1 -адреноблокаторами у пациентов с коронарогенной ХСН приводит к снижению выраженности признаков ХСН.

Во всех группах у больных ХСН III ФК отмечался больший прирост показателей по сравнению со II ФК.

Важно отметить более выраженную динамику показателей сократимости левого и правого желудочков в основной хирургической группе по сравнению с терапевтической, причем изменения сократимости правых отделов превышают таковые левых. При этом фармакотерапия, включающая небиволол, оказывает более выраженное статистически достоверное влияние на клинико-инструментальные проявления ХСН по сравнению с фармакотерапией метопрололом.

Небиволол в целевой дозе 5 мг однократно в сутки хорошо переносился пациентами в обеих группах.

Таким образом, фармакотерапия, включающая небиволол в целевой дозе 5 мг/сут в течение 3 мес, приводит к улучшению клинического состояния больных ИБС и положительному изменению функционального класса ХСН у больных ИБС, осложненной ХСН II и III ФК, как при выполнении операции прямой реваскуляризации миокарда с последующим назначением β_1 -адреноблокатора, так и при комплексном консервативном лечении, оказывает положительное влияние на глобальную и локальную сократимость миокарда. Отмечено достоверное увеличение ФВ и УО обоих желудочков, снижение показателей КДО и КСО. Было отмечено, что применение небиволола приводит к значительному достоверному снижению концентрации мозгового натрийуретического пептида, наблюдалась тенденция к улучшению вазодилатирующей функции эндотелия. Отмечено достоверное улучшение параметров гемодинамики при назначении небиволола, не менее выраженное, чем при назначении метопролола.

Имеются данные, что небиволол в средних терапевтических дозах не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом, не ухудшает показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Небиволол может быть рекомендован для лечения пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией при условии динамического и тщательного контроля показателей ФВД.

Таблица 5. Показатели сократительной функции миокарда желудочков по данным радионуклидной вентрикулографии в основной и контрольной хирургических группах больных ИБС с ХСН II–III ФК

Показатель	Основная группа (n=24)			Контрольная группа (n=28)		
	до лечения	после лечения	прирост, %	до лечения	после лечения	прирост, %
Интервал R-R, с	0,76±0,2	0,91±0,2	16	0,71±0,1	0,93±0,2	23*
Левый желудочек						
Фракция выброса, %	36,2±3,7	51,2±3,9	28*	37,4±3,6	50,0±3,8	25*
МСИ, %/с	143,0±12,5	204,0±15,1	29*	146,0±13,2	191,0±13,9	24*
МСН, %/с	99,0±12,9	129,0±12,5	23*	101,0±11,8	116,0±11,3	14*
УО, мл	53,9±5,3	75,1±6,7	28*	59,9±6,5	71,5±6,7	17*
Правый желудочек						
Фракция выброса, %	40,1±4,6	52,6±5,3	24*	42,5±4,1	50,1±4,5	16*
МСИ, %/с	169,0±15,1	217,0±15,8	22*	153,0±15,6	209,0±15,8	26*
МСН, %/с	126±11,2	163,0±12,2	21*	135,0±12,7	143,0±12,4	7
Фракция выброса 5 сегмента, %	76,8±7,2	98,6±7,5	24*	69,8±7,1	91,7±7,3	23*
Фракция выброса 6 сегмента, %	57,4±4,1	74,2±4,6	23*	62,7±4,9	73,3±4,4	15*
УО, мл	68,5±4,1	89,5±4,5	24*	66,1±4,3	79,3±4,6	17*
*p<0,05 по сравнению с исходным МСИ - максимальная скорость изгнания; МСН - максимальная скорость наполнения; УО - ударный объем						

Таким образом, β -адреноблокаторы являются на сегодняшний день одними из самых эффективных средств для длительной фармакотерапии больных ХСН, что определяет их место в современных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [1, 2]. Терапия β -адреноблокаторами положительно влияет на величину сердечного выброса, симптомы ХСН, значительно снижает риск смерти и госпитализации больных. Применение β -адреноблокаторов показано при любой тяжести ХСН. Терапию β -адреноблокаторами начинают

с минимальных доз только после стабилизации состояния на фоне приема ингибиторов АПФ (а при их непереносимости – блокаторов рецепторов ангиотензина 1) и, при необходимости диуретиков, дигоксина и спиронолактона. При лечении ХСН доказано и обосновано применение метопролола, бисопролола и карведилола, а также небиволола у пожилых пациентов. Не следует без особых показаний применять при ХСН β -адреноблокаторы с собственной симпатомиметической активностью и соталол.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; 4(6): 276-297.
- Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Consilium medicum. 2001; т.1, 6.
- Сычев Д.А. Применение стресс-эхокардиографии с добутамином для прогнозирования фармакодинамических эффектов кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Дисс. к.м.н. М., 2002
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. Монография. «Реафарм», 2001: 344.
- Heart failure, new goals, new guidelines. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. 1997: 13.
- Терещенко С.Н. β -Адреноблокаторы: относительные противопоказания к применению. Consilium medicum. 2005; т.7, 4.
- Стародубцев А.К., Архипова Д.Е. Клиническая эффективность бета-блокаторов при лечении сердечной недостаточности. Ведомости НЦ ЭГКЛС. 2001; 3 (7): 65-77.
- Beta-blockade in heart failure. Key Issues and Concerns. CBC Oxford 1996: 55.
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation. 1994;90:1765-1773.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.
- COPERNICUS Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial. Background and principal results slide kit. December 2000. F. Hoffmann-La Roche Ltd publication.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-2006.
- The BEST Steering Committee. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). Am J Cardiol. 1995;75:1220-1223.
- The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Investigators. Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study. Circulation 2000; 101: 378-84.
- Агеев Ф.Т. Нужно ли слепо следовать рекомендациям по лечению сердечной недостаточности, основанным на результатах международных клинических исследований? Значение исследования SENIORS для российской популяции больных ХСН. Журнал Сердечная недостаточность. 2005; т.6, 6.
- Сумин А.Н., Касьянова Н.Н., Масин А.Н. Эндотелиальная функция при различных режимах электростимуляции мышц у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2004; т.5, 1(23): 17-22.
- Яновская Г.Р., Белов В.В., Болотов А.А. Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2004; №3
- Zawadzki J.V., Furchgott R.F. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288, 373-376.
- Berreklouw S. Регулирование эндотелием растяжимости артерий и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология. РМЖ. 1996; т. 3, 6
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium medicum. 2001; т. 3, 2: 61-65.
- Cadrillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A., et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension. Circulation. 1998; 97: 851-6.
- Воронков Л.Г. Бета-адреноблокада при сердечной недостаточности: предпосылки и реальные результаты. Адренергическая система сердца и её изменения при застойной сердечной недостаточности. Укр. кардиол. журн. 1995; 2: 78-81.
- Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Сергиенко В.Б., Ходарева Е.Н. Оценка жизнеспособности миокарда с выраженной дисфункцией левого желудочка и хронической недостаточностью кровообращения на фоне медикаментозного лечения с использованием β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Сердечная недостаточность. 2001; 2: 55-60.
- Bristow M.R. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. Am. J. Cardiol. 1997;80:26L-40L.
- Bristow M.R. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. Circulation. 2000;101:558-569.
- Eichhorn E.J. Experience with Beta Blockers in Heart Failure Mortality Trials. Clin. Cardiol. 1999; 10: 22 (Suppl. V): 28.
- Brodde O.E. β_1 - and β_2 -adrenoceptors in the human heart: Properties, function, and alterations in chronic heart failure. Pharmacol Rev 1991; 43: 203-242
- Bristow M.R., O'Connell J.B., Gilbert E.M., French W.J., Leatherman G., Kantrowitz N.E., Orie J., Smucker M., Marshall G., Kelly P., Deitchman D., Anderson J.L. Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Circulation. 1994;89:1632-1642.
- Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and Muscarinic Receptors in the Human Heart. Pharmacological Reviews, 1999; 51, Iss 4: 651-690.

30. Hall J.A., Petch M.C. and Brown M.J. In vivo demonstration of cardiac β_2 -adrenoreceptor sensitization by β_1 -antagonist treatment. *Circ Res* 1991; 69: 959-964.
31. Сидоренко Б.А., Ревунова И.В., Преображенский Д.В. Карведилол и другие β -адреноблокаторы при лечении хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1998; 1: 66-71.
32. Ping P., Gelzer-Bell R., Roth D.A., Kiel D., Insel P.A. and Hammond H.K. Reduced β -adrenergic receptor activation decreases G protein expression and β -adrenergic receptor kinase activity in porcine heart. *J Clin Invest* 1995; 95: 1271-1280
33. Kukin M.L., Charney R.H., Levy D.K., Buchholz-Varley C., Ocampo O.N., Eng C. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation*. 1999;99:2645-2651
34. Krum H., Sackner-Bernstein J.D., Goldsmith R.L., Kukin M.L., Schwartz B., Penn J., Medina N., Yushak M., Horn E., Katz S.D., Levin H.R., Neuberg G.W., DeLong G., Packer M. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1995;92:1499-1506.
35. Gilbert E.M., Anderson J.L., Deitchman D., Yanowitz F.G., O'Connell J.B., Renlund D.G., Bartholomew M., Mealey P.C., Larrabee P., Bristow M.R. Chronic β -blocker-vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med*. 1990; 88: 223-229.
36. Fisher M.L., Gottlieb S.S., Plotnick G.D., Greenberg N.L., Patten R.D., Bennett S.K., Hamilton B.P. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:943-950.
37. Sigmund M., Jakob H., Becker H., Hanrath P., Schumacher C., Eschenhagen T, Schmitz W, Scholz H and Steinfath M Effects of metoprolol on myocardial β -adrenoceptors and Gi-proteins in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 127-132
38. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and Muscarinic Receptors in the Human Heart. *Pharmacological Reviews*. 1999; 51, Iss 4: 651-690.
39. Newton G.E. and Parker J.D. Acute effects of β_1 -selective and nonselective β -adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation*. 1996; 94: 353-358
40. Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И. Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Росс. кард. журн*. 2001; 2(28): 40-41.
41. Карлов Ю.А. Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. *Фармацевтический вестник*. 2005; 15 (378).
42. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol*. - 2001 Dec;38 Suppl 3:S13-6.
43. Небиволол – суперселективный β -адреноблокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов (материалы круглого стола под ред. Б.А. Сидоренко и Д.В. Преображенского). *Кардиология* 2001; 7: 96-103.
44. Brune S., Schmidt T., Tebbe U., Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology*. 1990; Sep. 41(9 Pt 1): 696-701.
45. Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. *JRF Predinical Research Report on R67555*. December 1994.
46. Целуйко В.И., Кремень Л.Н. Киношенко К.Ю. Сравнительная оценка эффективности небиволола и метопролола у больных с недостаточностью кровообращения. *Харьковская МА последипломного образования*. 2002.
47. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. Руководство для врачей. 2000: 182.
48. Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения бета-адреноблокаторов. 2002
49. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности применения β -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2002; 2: 24-27.
50. Смирнова О.В. Сравнительная фармакотерапевтическая эффективность бета-блокаторов различных групп (пропранолол, атенолол, небиволол) при хронической сердечной недостаточности в эксперименте и клинике. *ЯГМА, дисс. к.м.н*. 2002:117
51. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator- β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:212-218.
52. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet*. 1997;349: 375-380.
53. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., Adams K.F., Fowler M.B., Hershberger R.E., Kubo S.H., Narahara K.A., Ingersoll H., Krueger S., Young S., Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807-2816.
54. De Groote P, Millaire A., Foucher-Hossein C. et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998; 32: 948-954
55. Richards A.M., Doughty R. and Nicholls M.G. et al. Neurohumoral prediction from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999, 99:786-792.
56. Di Lenarda A., Gilbert E.M., Olsen S.L., Mealey P.C., Bristow M.R. Acute hemodynamic effects of carvedilol versus metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:142A.
57. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2004; 3/3 (15): 130-136
58. Waeber B. Nebivolol: a beta blocker with vasodilator properties. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2000; Apr 6, 89(15): 631-3.
59. Morita S., Kormos R.L., Astbury J.C. et al. Standardized ejection fraction as a parameter of overall ventricular pump function. *Jpn. Circ. J*. 2000; 64: 510-515
60. Lechat P., Packer M., Chalon S., et al. Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
61. Bristow M.R., Abraham W.T., Yoshikawa T., White M., Hattler B., Crisman T., Lowes B., Larrabee P., Gilbert E.M. Second and third beta blocking agents in the treatment of chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11:291-296.
62. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю., Беленков Ю. Н., Фукс Д. Иммунология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. *Кардиология* 1999. 3: 66-73.
63. Lowes B.D., Anderson J.L., Deitchman D., et al. Effect of carvedilol on left ventricular mass, geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201-5
64. Goldstein S., Kennedy H.L., Hall C., et al. Metoprolol CR/XL in patient with heart failure: a pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1999; 138: 1158-65.
65. Ishida Y., Meisner J.S., Tsujioka K., et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986; 74/1: 187-196
66. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effect of Nebivolol. *Jrf Clinical Research Report on R67555*. January 1995.
67. Cleland J. G. F., Bristow M. R., Erdmann E., et al. Beta-blocking agents in heart failure. *Eur Heart J* 17, 1996: 1629-1639.
68. Johnson L.L., Cubbon J., Escala E., Sciacca R., Ramanathan K.B., Berger H., Jones R.H. Hemodynamic effects of labetalol in patients with combined hypertension and left ventricular failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12:350-356.
69. Packer M., Bristow M.R. et al. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 1996; 334:1349-55.
70. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. *Consilium medicum*. 2002.
71. Клинические рекомендации. Стандарты лечения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2005: 928.
72. Лопатин Ю.М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005г.: новые позиции β -адреноблокаторов. *Consilium medicum* М., 2005, №11.
73. Максимов М.Л. Влияние кардиоселективного бета-адреноблокатора небиволола на глобальную и локальную сократимость миокарда у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Дисс. к.м.н*. Москва, 2004.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ



Рабочая группа по ведению больных стабильной стенокардией Европейского общества кардиологов

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

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

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

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

Окончание (начало в РФК 2006; 4: 71-93)

Лечение

Цели лечения

Улучшение прогноза путем профилактики инфаркта и смерти

Подходы к профилактике инфаркта миокарда и смерти у больных коронарной болезнью сердца предполагают прежде всего снижение частоты острого тромбоза и дисфункции желудочков. Основное значение для модификации течения атеросклеротического процесса и стабилизации коронарных бляшек, а также снижения активности тромбоцитов, фибринолиза и воспалительных изменений, предрасполагающих к разрыву бляшки и тромботической окклюзии, имеют улучшение образа жизни и фармакотерапия. Они могут задержать прогрессирование или вызвать регресс коронарного атеросклероза. В определенных ситуациях, например, при тяжелом стенозе коронарных артерий, кровоснабжающих большие участки миокарда, добиться улучшения прогноза можно с помощью реваскуляризации путем дилатации суженных артерий или создания обходных путей кровотока.

Уменьшение или устранение симптомов

Модификация образа жизни, лекарственные средства и реваскуляризация помогают свести к минимуму имеющиеся симптомы или полностью ликвидировать стенокардию, хотя не все эти подходы могут оказаться необходимыми конкретному больному.

Общие подходы

Больных и их близких следует информировать о

природе стенокардии, значении этого диагноза и рекомендуемых методах лечения. Пациентам целесообразно избегать нагрузок, вызывающих стенокардию, и принимать нитроглицерин под язык для ее купирования. Больных необходимо предостеречь по поводу возможного развития гипотонии после приема нитроглицерина под язык (при первом его применении целесообразно посидеть) и других возможных нежелательных эффектов, особенно головной боли. Рекомендуется профилактический прием нитратов перед нагрузкой, которая обычно приводит к развитию стенокардии. Если стенокардия сохраняется в покое в течение более 10-20 мин и/или не купируется нитроглицерином, следует обратиться к врачу.

Особое внимание необходимо уделять факторам, которые могли способствовать развитию атеросклероза или влиять на прогноз, таким как низкая физическая активность, курение и особенности питания. Целесообразно выполнять рекомендации третьей рабочей группы Европейских обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [71].

Рекомендуется прекратить курение и соблюдать средиземноморскую диету с увеличением потребления овощей, фруктов, рыбы и куриного мяса. Интенсивность диетотерапии выбирают с учетом уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП и других изменений липидного спектра крови [131]. Больным с избыточной массой тела назначают низкокалорийную диету. Умеренное потребление алкоголя может дать благоприятный эффект [132], однако злоупотребление им вредно. Рыбий жир с большим содержанием омега-3 жирных кислот (n-3 полиненасыщенных жирных кислот) способствует снижению гипертриглицеридемии, а в GISSI-Prevenzioni применение капсул с рыбь-

им жиром (Омакора) привело к снижению риска внезапной смерти у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда [133]. Рыбу целесообразно употреблять по крайней мере один раз в неделю [134,135]. Применение антиоксидантов или других витаминов не рекомендуется.

Пациентам рекомендуется выполнять физические упражнения, так как они приводят к увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению симптомов и оказывают благоприятное влияние на массу тела, уровни липидов, артериальное давление, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Хотя роль стресса в развитии коронарной болезни сердца остается спорной, тем не менее, психологические факторы могут провоцировать развитие приступов стенокардии. Кроме того, диагноз стенокардии часто является причиной тревоги. Пациента следует по возможности успокоить. Полезными могут оказаться методы релаксации и другие методы контроля стресса.

Артериальная гипертензия, диабет и другие заболевания

Необходимо адекватное лечение сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия. Следует отметить, что в рекомендациях рабочей группы по сердечно-сосудистой профилактике [71] предлагается снижать АД до более низкого целевого значения (130/85 мм рт. ст.) у больных ИБС (включая пациентов со стенокардией и диагнозом, установленным на основании неинвазивных или инвазивных методов). У больных сахарным диабетом и/или заболеванием почек целевой уровень АД составляет <130/85 мм рт. ст. [102]. Сахарный диабет является мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Больные нуждаются в адекватном контроле гликемии и других факторов риска [102,136,137]. Борьба с различными факторами риска у больных сахарным диабетом позволяет значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых и диабетических осложнений [138]. Недавно было показано, что применение пиоглитазона в сочетании с другими сахароснижающими средствами приводит к снижению частоты смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 16% у больных сахарным диабетом 2 типа, хотя снижения частоты первичной конечной точки, включавшей в себя различные сосудистые осложнения, выявлено не было [139]. Необходимо также устранять анемию или гипертиреоз, если они имеются.

Сексуальная активность

Половой акт может спровоцировать развитие стенокардии, поэтому перед ним можно принять нитроглицерин. Ингибиторы фосфодиэстеразы силденафил,

тадафил и варденафил, применяемые для лечения сексуальной дисфункции, можно безопасно назначать мужчинам с коронарной болезнью сердца, однако их не следует использовать в сочетании с пролонгированными нитратами [140].

Фармакологическое лечение стабильной стенокардии

Целью фармакотерапии стабильной стенокардии являются улучшение качества жизни за счет уменьшения тяжести и/или частоты приступов и улучшение прогноза.

Лекарственные средства, улучшающие прогноз Антитромботические средства

Целесообразно применение антитромбоцитарных препаратов, учитывая высокий коэффициент пользы/риска, у больных стабильной коронарной болезнью сердца. В большинстве случаев препаратом выбора является аспирин в низкой дозе. Иногда возможно применение клопидогреля.

Аспирин в низкой дозе

Аспирин остается основой профилактики артериального тромбоза. Он необратимо ингибирует ЦОГ-1 тромбоцитов и образование тромбоксана; полное их подавление отмечается при применении аспирина в дозе ≥ 75 мг/сут [141]. Оптимальная доза аспирина составляет 75-150 мг/сут, так как его профилактический эффект может снизиться как при уменьшении, так и увеличении этой дозы [142].

В отличие от антитромбоцитарного действия, побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт возрастают при увеличении дозы аспирина [141]. Относительный риск развития внутричерепного кровотечения увеличивается на 30% [143], однако абсолютный риск этого осложнения при антитромбоцитарной терапии аспирином в дозе ≥ 75 мг/сут составляет менее 1 на 1000 человеко-лет [141,144]. Данных о зависимости риска внутричерепного кровотечения от дозы аспирина в терапевтическом диапазоне нет. У больных с атеросклерозом сосудов, у которых инсульт обычно является ишемическим, аспирин дает четкий благоприятный эффект [141,144]. Таким образом, доза аспирина должна быть минимально эффективной, чтобы обеспечить баланс между терапевтическим действием и желудочно-кишечными побочными эффектами.

Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и НПВП

Ингибиторы ЦОГ-2 вызывают снижение образования простаглицина, который оказывает сосудорасширяющее действие и ингибирует агрегацию тромбоци-

тов. Подавление синтеза простаглицина может способствовать повышению АД, ускорению атерогенеза и тромбообразованию при разрыве бляшки [145]. Недавно с рынка был изъят высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб (Виокс), так как при изучении его эффективности в профилактике рака в плацебо-контролируемом исследовании было выявлено увеличение риска развития серьезных коронарных осложнений [146]. При мета-анализе других клинических исследований рофекоксиба также было продемонстрировано увеличение риска фатального и нефатального инфаркта миокарда [147]. Таким образом, имеются указания на то, что некоторые ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск коронарных осложнений у больных с различным сердечно-сосудистым риском. Кроме того, препараты этой группы повышают риск инсульта, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [148]. В связи с этим следует избегать подавления ЦОГ-2 (без одновременного подавления ЦОГ-1 тромбоцитов) у больных стабильной стенокардией.

Неселективные обратимые ингибиторы ЦОГ (НПВП), если их применение у больных стабильной стенокардией необходимо по другим показаниям, следует сочетать с аспирином в низкой дозе, чтобы обеспечить эффективное подавление функции тромбоцитов. В таких случаях целесообразно избегать назначения ибупрофена, так как он блокирует действие аспирина на ЦОГ-1 тромбоцитов (как и, возможно, напроксен). Диклофенак – это относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, который слабо влияет на функцию тромбоцитов [149], однако он не ухудшает эффекты аспирина и может использоваться в комбинации с ним.

Клопидогрель

Клопидогрель и тиклопидин – это тиенопиридины, которые являются неконкурентными блокаторами АДФ-рецепторов и по антитромботической активности сопоставимы с аспирином [141]. Тиклопидин был заменен клопидогрелем, так как первый чаще вызывает нейтропению и тромбоцитопению и другие нежелательные эффекты. Основным исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность клопидогреля у больных со стабильной коронарной болезнью сердца, было CAPRIE [150]. В нем были выделены 3 равные по численности группы больных с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе или поражением периферических сосудов. Клопидогрель в дозе 75 мг/сут по эффективности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений несколько превосходил аспирин в дозе 325 мг/сут у больных высокого риска (снижение абсолютного риска на 0,51% в год; $p=0,043$) [150]. При сравнении результатов лечения в 3 подгруппах польза клопидогреля была продемон-

стрирована только у больных атеросклерозом периферических сосудов [150]. Желудочно-кишечные кровотечения при лечении клопидогрелем развивались лишь незначительно реже, чем при лечении аспирином (1,99 и 2,66% в течение 1,9 лет соответственно), несмотря на относительно высокую дозу последнего [150]. В исследовании CAPRIE не включали больных с непереносимостью аспирина, а частота желудочно-кишечных кровотечений при применении клопидогреля и плацебо не сравнивалась. Клопидогрель намного дороже аспирина, однако он может быть назначен при плохой переносимости последнего больным с высоким риском развития артериального тромбоза. После коронарного стентирования или при остром коронарном синдроме клопидогрель применяют в комбинации с аспирином в течение определенного срока, однако комбинированная терапия двумя препаратами при стабильной стенокардии не обоснована.

Одной из спорных причин вариабельности ответа на клопидогрель является его взаимодействие с другими препаратами, так как тиенопиридин превращается в активный метаболит под действием CYP3A4, однако эта точка зрения не доказана. При ретроспективном анализе результатов лечения клопидогрелем в сочетании со статином их ухудшения выявлено не было, однако в адекватных проспективных исследованиях этот вопрос не изучался.

Антитромбоцитарная терапия у больных с желудочно-кишечной непереносимостью аспирина

Аспирин вызывает дозозависимое повреждение слизистой оболочки желудка, которое сопровождается симптомами и увеличением частоты желудочно-кишечных кровотечений. Клопидогрель является альтернативным антитромбоцитарным препаратом, который не оказывает прямого действия на слизистую оболочку желудка и реже вызывает диспептические симптомы, однако риск желудочно-кишечных кровотечений может повыситься при применении любых антитромбоцитарных средств. Выраженность этого эффекта при лечении клопидогрелем неизвестна в связи с отсутствием плацебоконтролируемых исследований. В случае развития эрозий слизистой оболочки при лечении аспирином или негормональными противовоспалительными препаратами (НПВП) могут быть использованы ингибиторы желудочной секреции. Эрадикация *Helicobacter pylori* также снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом аспирина [151]. Недавно было показано, что присоединение эзомепразола к аспирину (80 мг/сут) более эффективно в профилактике повторных язвенных кровотечений у больных с язвой и сосудистыми заболеваниями, чем перевод их на клопидогрель [152].

Дипиридамо́л и антикоагулянтны

Дипиридамо́л не рекомендуется использовать в качестве антиромботического препарата при стабильной стенокардии, учитывая низкую его эффективность [142] и риск нарастания симптомов стенокардии за счет феномена обкрадывания. Антикоагулянтны (варфарин и ингибиторы тромбина), которые сочетают с аспирином в определенных ситуациях, например, после инфаркта миокарда, не следует назначать больным стабильной стенокардией при отсутствии специальных показаний, таких как фибрилляция предсердий.

Резистентность к аспирину

Возможные проблемы, связанные с «резистентностью» к аспирину [153, 154] и клопидогрелю [155], вызывают большой интерес, однако этот вопрос остается нерешенным, а стандартный метод оценки чувствительности к аспирину отсутствует. В связи с этим необходимы дополнительные исследования, прежде чем рекомендовать какие-либо алгоритмы лечения.

Гиполипидемические препараты

Статины снижают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений в условиях как первичной, так и вторичной профилактики [156]. У больных с атеросклеротическими заболеваниями симвастатин и правастатин [157-159] вызывали снижение риска серьезных сердечно-сосудистых исходов примерно на 30%. При анализе подгрупп была продемонстрирована польза лечения статинами у больных сахарным диабетом, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и пожилых людей (старше 70 лет) [160, 161]. У больных сахарным диабетом без проявлений сосудистых заболеваний симвастатин в дозе 40 мг/сут [162] и аторвастатин в дозе 10 мг/сут [163] давали сходный эффект в первичной профилактике основных сердечно-сосудистых исходов. Снижение их частоты было также отмечено в плацебоконтролируемом исследовании ASCOT-LLA [164], в котором изучалась эффективность аторвастатина в первичной профилактике ИБС у больных артериальной гипертонией с уровнем общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л. Специальные исследования у больных стабильной стенокардией не проводились, однако они составляли значительную часть пациентов, которых включали в перечисленные выше исследования. Например, в исследовании HPS у 41% больных имелся инфаркт миокарда в анамнезе, а у 24% - другие проявления коронарной болезни сердца.

Статины эффективно снижают уровни холестерина [156], однако их благоприятные эффекты в профилактике сердечно-сосудистых осложнений могут объясняться и другими механизмами, в частности, противовоспалительными и антиромботическими свойствами. У больных стабильной стенокардией при-

менение аторвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях привело к уменьшению степени поражения миокарда, связанного с процедурой (оценивали на основании биохимических маркеров), по сравнению с плацебо [165]. Защитный эффект аторвастатина в высокой дозе может быть следствием его нелипидных эффектов. Результаты лечения статинами были сходными у больных с различными исходными сувороточными уровнями холестерина, в том числе «нормальными» [161, 163]. Таким образом, решение вопроса о лечении статинами зависит не только от уровня холестерина, но и уровня сердечно-сосудистого риска (при нормальных или умеренно повышенных уровнях холестерина). Риск, связанный с увеличением содержания холестерина, возрастает логарифмически, начиная уже с низких уровней [156], что затрудняет оценку роли гиполипидемического и других эффектов статинов.

В современных европейских руководствах рекомендуемый целевой уровень общего холестерина у больных ИБС и пациентов, относящихся к группе высокого риска (вероятность смерти от сердечно-сосудистых осложнений более 5% в течение 10 лет), составляет $< 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) и холестерина ЛПНП – 2,5 ммоль/л (96 мг/дл). Однако терапия, направленная только на достижение целевых уровней липидов, может не в полной мере использовать благоприятные эффекты статинов.

Целесообразность назначения статинов следует всегда обсуждать у больных стабильной стенокардией, учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск и пользу применения препаратов этой группы у пациентов с «нормальными» уровнями липидов [166]. Статины целесообразно назначать в дозах, в которых они снижали заболеваемость и смертность в клинических исследованиях. Если такая доза оказывается недостаточной для снижения уровней общего холестерина и ЛПНП до целевых значений, то она может быть увеличена. Суточная доза симвастатина в указанных выше исследованиях составляла 40 мг, правастатина – 40 мг и аторвастатина – 10 мг. Было показано, что аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут) снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС по сравнению с аторвастатином в дозе 10 мг [167]. Увеличение дозы аторвастатина сопровождалось 6-кратным ростом частоты (с 0,2 до 1,2%; $p < 0,001$) повышения активности печеночных ферментов без существенных изменений частоты миалгий. Терапия аторвастатином в больших дозах обоснованна только у пациентов с высоким риском.

Терапия статинами редко сопровождается нежелательными эффектами, хотя возможно поражение скелетных мышц (миалгии, повышение активности КФК

и редко рабдомиолиз). В начале лечения необходимо контролировать активность печеночных ферментов. Желудочно-кишечные нарушения могут ограничить дозы этих препаратов. Если статины в высоких дозах плохо переносятся или не позволяют добиться контроля уровня липидов, то возможно снижение дозы и присоединение ингибитора всасывания холестерина – эзетимиба [166]. Однако эффективность комбинированной терапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и смерти пока не доказана.

Для контроля тяжелой дислипидемии могут потребоваться другие гиполипидемические препараты, например, фибраты, никотиновая кислота замедленного высвобождения и их комбинации со статинами. Это прежде всего касается больных с низкими уровнями холестерина ЛПВП и высокими уровнями триглицеридов. Торцетрапид – это новый препарат, который эффективно повышал уровни ЛПВП [169]. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют дать общие рекомендации по достижению целевых уровней ЛПВП или триглицеридов у больных стенокардией. Решение о присоединении к статинам других средств следует принимать индивидуально у больных тяжелой дислипидемией, у которых сохраняется высокий риск на фоне стандартных мероприятий (сердечно-сосудистая смертность более 2% в год).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

Ингибиторы АПФ широко используются для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. В клинических исследованиях у больных сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда было отмечено снижение частоты повторного инфаркта миокарда и сердечной смертности, что послужило основанием для изучения эффективности иАПФ во вторичной профилактике у пациентов с коронарной болезнью сердца, но без сердечной недостаточности [170, 171-174].

В исследованиях HOPE и EUROPA относительный риск комбинированной первичной конечной точки снизился примерно на 20%, в то время как в исследовании PEACE достоверного снижения риска при лечении иАПФ выявлено не было. К сожалению, результаты этих 3 исследований нельзя прямо сравнивать, учитывая разницу конечных точек.

Возможными объяснениями разницы результатов исследований могут быть различия свойств 3 иАПФ и/или использованных доз. В целом в исследовании PEACE абсолютный риск у обследованных пациентов был ниже, чем в исследованиях HOPE и EUROPA. Разница исходного риска и сопутствующей терапии могла внести значительный вклад в выявленную разницу исходов. Относительные эффекты рамиприла и пе-

риндоприла на риск сердечно-сосудистых исходов были сопоставимыми у больных высокого и среднего риска, хотя абсолютное снижение риска было более значительным при высоком его уровне.

Гипотензивные эффекты рамиприла и периндоприла, вероятно, способствовали снижению риска осложнений в исследованиях HOPE и EUROPA, однако иАПФ, по-видимому, оказывают и дополнительное кардиопротективное действие [172]. Кроме того, убедительно доказана эффективность этих препаратов в лечении сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка [173], а также у больных сахарным диабетом [136]. В связи с этим целесообразно применение иАПФ у больных стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или перенесенным инфарктом миокарда. При отсутствии последних следует взвешивать ожидаемую пользу лечения (вероятное снижение абсолютного риска) и затраты/риск побочных эффектов. Целесообразно применять препараты и дозы, эффективность которых были доказаны по этому показанию.

Гормонозаместительная терапия

В эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано значительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне гормонозаместительной терапии после наступления менопаузы. Однако в адекватно спланированных двойных слепых, плацебоконтролируемых исследованиях комбинированная терапия пероральными эстрогенами/прогестинами оказалась неэффективной у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями [174, 175], а в рамках первичной профилактики повышала риск развития сердечно-сосудистых болезней, а также рака молочной железы [176]. Применение эстрогенов без прогестина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, перенесших гистерэктомию, было неэффективным [177]. В связи с этим широкое применение гормонозаместительных средств не рекомендуется [178], а женщинам, принимающим подобные препараты, целесообразно постепенно отменять их [179].

Бета-блокаторы

После инфаркта миокарда бета-блокаторы снижали риск сердечно-сосудистой смерти или повторного инфаркта миокарда примерно на 30% [180]. При регрессионном мета-анализе эффектов различных бета-блокаторов не было выявлено значительного снижения смертности в острую фазу, однако в отдаленном периоде применение этих препаратов привело к достоверному снижению относительного риска смерти на 24% [181]. Бета-блокаторы, обладающие собственной сим-

патомиметической активностью, дают менее выраженный протективный эффект. Эффективность наиболее широко используемого препарата атенолола в профилактике смерти после инфаркта миокарда убедительно не доказана [181]. На основании экстраполяции результатов применения бета-блокаторов после инфаркта миокарда был сделан вывод об их кардиопротективном действии у больных стабильной коронарной болезнью сердца. Однако это не доказано в плацебоконтролируемом исследовании. Исследования бета-блокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда, проводились до начала использования других средств вторичной профилактики, таких как статины и иАПФ, что позволяет в определенной степени подвергнуть сомнению эффективность бета-блокаторов на фоне современной терапии.

В исследованиях APSIS [7] и TIBET [6] не было выявлено разницы в частоте неблагоприятных исходов у больных стабильной стенокардией, получавших бета-блокаторы или антагонисты кальция (нифедипин или верапамил). В небольшом исследовании (около 300 человеко-лет) у больных с легкой стенокардией или без стенокардии (ASIST) частота комбинированной конечной точки, включавшей необходимость применения антиангинальных препаратов, в группе плацебо была выше, чем в группе атенолола [182]. Это исследование подтвердило антиангинальный эффект бета-блокатора, однако не позволяет судить о его влиянии на прогноз.

Кардиоселективные бета-блокаторы метопролол и бисопролол снижали риск сердечно-сосудистых осложнений у больных застойной сердечной недостаточностью [183, 184]. Карведилол, являющийся неселективным бета-блокатором и оказывающий также блокирующее действие на альфа₁-адренорецепторы, также снижал риск смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных сердечной недостаточностью [185]. Таким образом, бета-блокаторы улучшают прогноз у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда или страдающих сердечной недостаточностью. Экстраполируя результаты этих исследований, бета-блокаторы следует считать препаратами первой линии в лечении больных стенокардией при отсутствии противопоказаний.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция, снижающие частоту сердечных сокращений, могут улучшить прогноз у больных инфарктом миокарда, что было продемонстрировано при изучении верапамила в исследовании DAVIT II и дилтиазема у больных без признаков сердечной недостаточности в исследовании MDPIT [187]. В то же время коротко действующий нифедипин не снижал риск твердых конечных точек у больных с коронарной бо-

лезнью сердца, а в более высоких дозах даже увеличивал риск смерти [188]. В результате сделан вывод о нецелесообразности применения коротко действующих вазодилататоров, таких как дигидропиридиновые антагонисты кальция. При мета-анализе результатов применения нифедипина при стабильной стенокардии была продемонстрирована его безопасность [189].

В недавно опубликованном исследовании ACTION [190] сравнивали длительно действующий нифедипин и плацебо, которые применяли в течение 4,9 лет у 7665 больных стабильной стенокардией. Нифедипин не отличался от плацебо по влиянию на частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда, рефрактерную стенокардию, инсульт и сердечную недостаточность. При лечении нифедипином были отмечены тенденция к увеличению частоты реваскуляризации периферических сосудов (относительный риск 1,25; $p=0,073$) и снижение необходимости в аортокоронарном шунтировании (относительный риск 0,79; $p=0,0021$). Авторы сделали вывод о том, что лечение нифедипином является безопасным и снижает потребность во вмешательствах на коронарных артериях [190]. Однако отсутствие благоприятных эффектов нифедипина на частоту твердых конечных точек может не соответствовать требованиям к "сердечно-сосудистой безопасности". В исследовании CAMELOT [191] сравнивали результаты терапии амлодипином, эналаприлом или плацебо у 1991 больного со стабильной коронарной болезнью сердца и нормальным АД. Амлодипин и эналаприл оказывали сопоставимое гипотензивное действие и в сходной степени снижали частоту твердых конечных точек, хотя эти результаты оказались недостоверными.

Таким образом, в настоящее время нет данных, подтверждающих благоприятное влияние антагонистов кальция на прогноз у больных неосложненной стабильной стенокардией, хотя препараты этой группы, снижающие частоту сердечных сокращений, могут быть альтернативой бета-блокаторам (в случае их плохой переносимости) у больных, перенесших инфаркт миокарда и не страдающих сердечной недостаточностью.

Рекомендации по фармакотерапии, улучшающей прогноз у больных стабильной стенокардией

Класс I

- (1) Аспирин 75 мг/сут у всех больных при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на аспирин или его непереносимость) (A)
- (2) Статины у всех больных с коронарной болезнью сердца (A)

- (3) Ингибиторы АПФ при наличии дополнительных показаний, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка или сахарный диабет (А)
- (4) Бета-блокаторы внутрь больным с инфарктом миокарда в анамнезе или сердечной недостаточностью (А)

Класс IIa

- (1) Ингибиторы АПФ у всех больных со стенокардией и подтвержденным диагнозом коронарной болезни сердца (В)
- (2) Клопидогрель как альтернатива аспирину у больных стабильной стенокардией, которые не могут принимать последний, например, из-за аллергии (В)
- (3) Статины в высоких дозах при наличии высокого риска (сердечно-сосудистая смертность более 2% в год) у больных с доказанной коронарной болезнью сердца (В)

Класс IIb

- (1) Фибраты при низком уровне ЛПВП или высоком содержании триглицеридов у больных сахарным диабетом или метаболическим синдромом (В)

Симптоматическая и противоишемическая терапия

Для уменьшения стенокардии и ишемии миокарда (включая скрытую) могут быть использованы препараты, снижающие потребность миокарда в кислороде и/или увеличивающие кровоснабжение ишемизированного участка мышцы сердца. Основными антиангинальными препаратами являются бета-блокаторы, антагонисты кальция и органические нитраты.

Коротко действующие нитраты

Быстро действующие препараты нитроглицерина эффективно купируют приступы стенокардии и могут быть использованы для "ситуационной профилактики". Антиангинальный и противоишемический эффекты нитратов связаны с венодилатацией и уменьшением диастолического наполнения сердца (снижением внутрисердечного давления), которое способствует улучшению перфузии субэндокарда. Определенное значение могут иметь расширение коронарных артерий или предупреждение коронарноспазма. Толерантность к нитратам (см. ниже) приводит к ухудшению ответа на коротко действующие формы нитроглицерина, поэтому следует избегать ее развития.

Нитроглицерин вызывает дозозависимые побочные реакции, связанные с вазодилатацией (головная боль и приливы). Передозировка может привести к развитию ортостатической гипотонии и рефлекторной

активации деятельности сердца с тахикардией, которая может вызвать парадоксальную стенокардию. Если приступ стенокардии не купируется коротко действующим нитроглицерином, следует подозревать инфаркт миокарда. Больных следует тщательно проинструктировать, как пользоваться коротко действующими формами нитроглицерина. Их потребление является простым и информативным критерием эффективности лечения другими антиангинальными средствами.

Длительно действующие нитраты

Длительно действующие нитраты снижают частоту и тяжесть приступов стенокардии и могут увеличить толерантность к физической нагрузке. При изучении эффективности пролонгированных форм нитратов у больных, перенесших инфаркт миокарда, улучшения прогноза выявлено не было.

Чтобы избежать развития толерантности к нитратам пролонгированного действия, необходимо ежедневно обеспечивать "безнитратный" период путем асимметричной схемы дозирования изосорбида динитрата средней продолжительности действия или применения форм изосорбида мононитрата, обладающих соответствующими фармакокинетическими свойствами. Если больные пользуются трансдермальными формами нитроглицерина, то пластырь следует на время удалять днем или ночью.

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы эффективно уменьшают симптомы стенокардии и ишемию миокарда [40, 192-194]. Они снижают потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и сократимости, а также АД. Частота сердечных сокращений в покое и при нагрузке снижается под влиянием большинства бета-блокаторов за исключением препаратов, обладающих собственной симпатомиметической активностью, которые уменьшают только частоту сердечных сокращений при физической нагрузке. Перфузия ишемизированного миокарда может улучшиться за счет увеличения длительности диастолы (т.е. времени перфузии) и "обратного феномена обкрадывания", связанного с увеличением сопротивления сосудов в неишемизированных участках мышцы сердца.

По переносимости бета₁-селективные бета-блокаторы имеют преимущества перед неселективными препаратами, поэтому их применение предпочтительно. Широко используемыми бета-блокаторами, обладающими доказанной антиангинальной активностью, являются метопролол, атенолол и бисопролол. Для обеспечения 24-часового эффекта могут быть использованы бета₁-адреноблокаторы, обладающие длительным периодом полувыведения (бисопролол), или формы, оказывающие пролонгированное действие (метопролол CR). Ате-

нолол (период полувыведения из плазмы 6-9 ч) лучше назначать 2 раза в сутки, хотя увеличение дозы сопровождается увеличением длительности действия. Целевая доза бисопролола, в которой он проявляет полную антиангинальную активность, составляет 10 мг один раз в сутки, метопролола CR – 200 мг один раз в сутки, атенолола – 100 мг один раз в сутки (или по 50 мг 2 раза в сутки). Степень блокады бета-адренорецепторов можно оценить с помощью пробы с физической нагрузкой. Бета-блокаторы являются эффективными антиангинальными средствами, которые увеличивают толерантность к физической нагрузке и уменьшают частоту приступов стенокардии и потребность в коротко действующих нитратах. Однако у больных вазоспастической стенокардией симптомы могут ухудшиться.

К побочным эффектам бета-блокаторов относится похолодание конечностей и брадикардия, связанные с подавлением функции сердца, и нарастание симптомов астмы/ХОБЛ (реже отмечается при применении кардиоселективных бета-блокаторов). Бета-блокаторы могут вызвать утомляемость, хотя в клинических исследованиях их приходилось отменять из-за этого нежелательного эффекта только у 0,4% больных [195]. Депрессия не усиливалась у больных, получавших бета-блокаторы, а частота сексуальной дисфункции составляла всего 5 на 1000 человеко-лет (частота отмены – 2/1000) [196]. Качество жизни, которое лучше всего изучено при лечении больных артериальной гипертонией, не ухудшалось при применении бета-блокаторов [196, 197], однако этот аспект не изучался у пациентов со стабильной стенокардией [198].

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция также обладают доказанной антиангинальной активностью [40, 191-194]. Это неоднородная группа препаратов, которые расширяют коронарные и другие артерии за счет блокады входа ионов кальция через каналы L-типа. Верапамил и дилтиазем снижают сократимость миокарда, частоту сердечных сокращений и атриовентрикулярное проведение [40, 192]. Даже вазоселективные дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин и фелодипин) обладают определенной кардиодепрессивной активностью, которая нивелируется рефлекторной активацией симпатической нервной системы. Последняя сопровождается небольшим увеличением частоты сердечных сокращений, которая со временем уменьшается. Однако признаки гиперактивности симпатической нервной системы могут сохраняться даже спустя месяцы после начала лечения дигидропиридиновыми антагонистами кальция [199].

Длительно действующие антагонисты кальция (амлодипин) и пролонгированные формы коротко действующих препаратов (нифедипина, фелодипина, ве-

рапамила и дилтиазема) являются предпочтительными, так как их применение позволяет уменьшить вариабельность концентраций лекарственных средств в плазме и их действия на сердечно-сосудистую систему [200]. Побочные эффекты зависят от концентрации и в основном обусловлены дилатацией артерий (головная боль, приливы и отеки лодыжек); они более выражены при лечении дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Верапамил может вызвать запоры.

Антиангинальные эффекты антагонистов кальция связаны со снижением работы сердца за счет системной вазодилатации, а также расширения коронарных артерий и профилактики коронаростеноза [40, 192]. Антагонисты кальция особенно эффективны у больных вазоспастической стенокардией (Принцметала) [40], однако у некоторых больных они могут вызвать нарастание ишемии [201].

В плацебоконтролируемом исследовании CAMELOT [191] лечение амлодипином в течение 2 лет привело к значительному снижению частоты госпитализаций по поводу стенокардии, а также потребности в реваскуляризации миокарда. Эналаприл не оказывал сходного влияния на частоту ишемических конечных точек. В исследовании CAPE [202] лечение амлодипином в течение 7 нед по сравнению с плацебо вызывало умеренное, но достоверное уменьшение ишемии миокарда, которую оценивали с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. В течение 10 нед у больных, получавших амлодипин, выявлено более выраженное уменьшение частоты приступов стенокардии (на 70 против 44% в группе плацебо) и потребности в нитроглицерине (на 67 против 22%). Переносимость амлодипина в исследованиях CAMELOT и CAPE была хорошей. В исследовании ACTION лечение нифедипином не привело к снижению частоты первичной конечной точки (смерть, острый инфаркт миокарда, рефрактерная стенокардия, вновь развившаяся сердечная недостаточность, инсульт и реваскуляризация периферических артерий), но сопровождалось уменьшением потребности в аортокоронарном шунтировании (относительный риск 0,79; $p=0,002$) [190].

Антиангинальные и противоишемические эффекты антагонистов кальция дополняют таковые бета-блокаторов у многих, но не у всех больных. Дигидропиридиновые антагонисты кальция могут использоваться в комбинации с бета-блокаторами, которые подавляют рефлекторную активацию симпатической нервной системы. Антагонисты кальция, снижающие частоту сердечных сокращений, могут вызвать нарушения проводимости у восприимчивых пациентов, получавших бета-блокаторы. Все антагонисты кальция могут спровоцировать развитие сердечной недостаточности у восприимчивых пациентов; попытки применения дигидропиридиновых антагонистов кальция при сердеч-

ной недостаточности (в качестве вазодилататоров) не увенчались успехом. Однако амлодипин может быть использован для лечения стенокардии или артериальной гипертензии у больных с компенсированной сердечной недостаточностью при неэффективности других средств (например, нитратов или бета-блокаторов) [203].

Сравнение бета-блокаторов и антагонистов кальция у больных стенокардией

В исследовании IMAGE [204] сравнивали результаты 6-недельной терапии метопрололом CR в дозе 200 мг один раз в сутки или нифедипином SR в дозе 20 мг 2 раза в сутки у больных стабильной стенокардией (по 140 человек в каждой группе). Как метопролол, так и нифедипин вызывали увеличение длительности физической нагрузки по сравнению с исходной; более выраженным этот эффект был при лечении метопрололом ($p < 0,05$). Ответная реакция на 2 препарата была вариабельной и плохо предсказуемой. В исследовании APSIS терапия верапамилом SR в течение 1 мес по эффективности несколько превосходила терапию метопрололом CR по влиянию на толерантность к физической нагрузке [205]. Хотя ишемия при физической нагрузке позволяла предсказать нежелательные сердечно-сосудистые исходы в этом исследовании [205], тем не менее ее уменьшение под влиянием лечения не было независимым предиктором отдаленных исходов.

В исследовании TIBBS [206] были продемонстрированы противоишемические и антиангинальные эффекты как бисопролола, так и нифедипина, однако первый оказался более эффективным. В двойном слепом параллельном исследовании TIBET сравнивали влияние ателолола, нифедипина и их комбинации на ишемию при физической нагрузке. Оба препарата как отдельно, так и в комбинации друг с другом вызывали значительное улучшение толерантности к физической нагрузке и снижение числа эпизодов ишемии миокарда в дневное время по сравнению с плацебо, хотя достоверных различий между группами сравнения по изученным параметрам не выявлено. Лечение нифедипином приходилось прекращать из-за побочных эффектов значительно чаще, чем лечение ателололом или комбинированной терапии [6,207]. При мета-анализе было показано, что бета-блокаторы у больных стабильной стенокардией дают более выраженный антиангинальный эффект, чем антагонисты кальция [208], однако препараты 2 классов оказывали сопоставимое влияние на толерантность к физической нагрузке и ишемию миокарда [40,208].

Таким образом, при отсутствии перенесенного инфаркта миокарда у больных стенокардией делать выбор между бета-блокатором и антагонистом кальция

следует с учетом переносимости, сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии. При прочих равных условиях предпочтение целесообразно отдавать бета-блокаторам.

Сравнение нитратов с бета-блокаторами и антагонистами кальция

Антиангинальная и противоишемическая эффективность длительно действующих нитратов, бета-блокаторов и антагонистов кальция сравнивалась в относительно немногочисленных исследованиях, а возможное влияние нитратов на риск развития сердечно-сосудистых исходов у больных стабильной стенокардией не установлено [208]. По данным мета-анализа, терапия бета-блокаторами ассоциировалась с недостоверным снижением потребности в нитроглицерине по сравнению с таковой при лечении пролонгированными нитратами, в то время как антагонисты кальция вызывали более значительное снижение частоты приступов стенокардии в неделю [208]. Таким образом, длительно действующие нитраты не имеют терапевтических преимуществ перед бета-блокаторами или антагонистами кальция.

Открыватели калиевых каналов

Главный представитель этого класса – никорандил – обладает двойным механизмом действия. Он активирует калиевые каналы и дает нитратоподобные эффекты [209]. Для профилактики стенокардии никорандил обычно назначают в дозе 20 мг 2 раза в сутки. При хроническом применении возможно развитие толерантности, однако перекрестная толерантность с нитратами отсутствует. Полагают, что помимо антиангинальных свойств никорандил обладает кардиопротективной активностью. В плацебоконтролируемом исследовании IONA при лечении никорандилом в сочетании со стандартными средствами было отмечено значительное снижение риска развития основных сердечно-сосудистых исходов у больных стабильной стенокардией [76]. Однако этот результат был в основном связан со снижением частоты “госпитализаций по поводу стенокардии”, в то время как снижение риска сердечной смерти или инфаркта миокарда в течение 1,6 лет оказалось недостоверным [76]. В связи с этим польза препарата подвергалась сомнению [210]. Никорандил применяется не во всех странах.

Другие препараты

Ингибиторы синусового узла, такие как ивабрадин, снижают частоту сердечных сокращений как в покое, так и при физической нагрузке, обладают доказанной антиангинальной активностью и могут быть использованы в качестве альтернативы при непереносимости бета-блокаторов [171,211,212].

Препараты метаболического действия уменьшают ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Продемонстрирована антиангинальная эффективность как триметазидина [213,214], так и ранолазина [215,216]. Они могут применяться в комбинации с препаратами гемодинамического действия, так как не влияют на частоту сердечных сокращений или АД. Триметазидин используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах. Ранолазин пока не разрешен к применению Европейским агентством по экспертизе лекарств (ЕМЕА). Влияние этих препаратов на прогноз больных стабильной стенокардией не установлено. Молсидомин – это вазодилатор, который по механизму действия сходен с нитратами. В адекватных дозах он является эффективным противоишемическим и антиангинальным препаратом [217]. Молсидомин зарегистрирован не во всех странах.

Рекомендации по фармакотерапии

Антиангинальную терапию следует подбирать и мониторировать индивидуально. Для купирования приступов стенокардии всем больным необходимо рекомендовать пользоваться коротко действующими нитратами. Хотя в клинических исследованиях препараты различных классов оказывали аддитивное антиангинальное действие, однако это может оказаться не так у конкретного больного. Более интенсивная антиангинальная терапия также может привести к проблемам. Было показано, что применение 3 антиангинальных препаратов может оказаться менее эффективным, чем лечение препаратами 2 классов [218,219]. Перед назначением второго препарата следует увеличить дозу первого до оптимального уровня, а перед комбинированной терапией тремя препаратами необходимо испытать различные комбинации 2 антиангинальных средств. Низкая приверженность к лечению является одним из факторов, которые следует учитывать при отсутствии достаточного эффекта.

На схеме 2 изображен рекомендуемый алгоритм антиангинальной терапии у больных, которым показана фармакотерапия с учетом результатов клинического обследования и стратификации риска.

Рекомендации по антиангинальной и/или противоишемической терапии у больных стабильной стенокардией

Класс I

- (1) Короткодействующий нитроглицерин для купирования стенокардии и ситуационной профилактики (пациенты должны получить адекватные инструкции по применению нитроглицерина) (B).

- (2) Оценить эффективность бета-1-блокатора и титровать его дозу до полной; оценить целесообразность применения длительно действующего препарата (A).
- (3) При плохой переносимости или низкой эффективности бета-блокатора назначить монотерапию антагонистом кальция (A), длительно действующим нитратом (C) или никорандилом (C).
- (4) Если монотерапия бета-блокатором недостаточно эффективна, добавить дигидропиридиновый антагонист кальция (B).

Класс IIa

- (1) При плохой переносимости бета-блокатора назначить ингибитор синусового узла (B).
- (2) Если монотерапия антагонистом кальция или комбинированная терапия антагонистом кальция и бета-блокатором оказывается неэффективной, заменить антагонист кальция на пролонгированный нитрат или никорандил. Избегать развития толерантности к нитратам (C).

Класс IIb

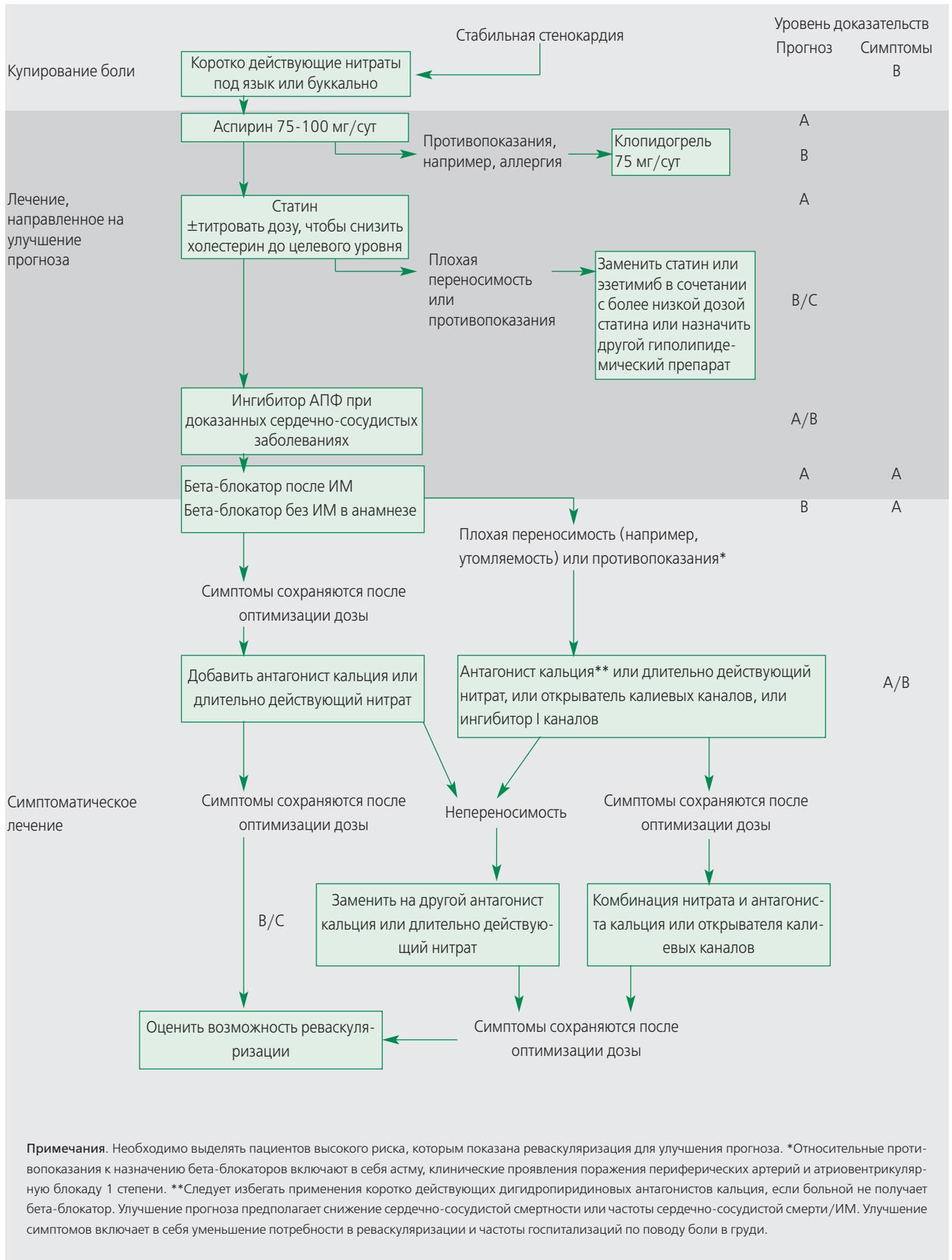
- (1) Препараты метаболического действия могут быть использованы в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы при плохой переносимости (B).

Комбинированную терапию тремя препаратами следует назначать только при недостаточной эффективности двух антиангинальных средств. При этом рекомендуется тщательно оценивать эффекты дополнительных препаратов. Если лечение двумя препаратами не позволяет добиться уменьшения симптомов, то целесообразно оценить возможность реваскуляризации. Она также оправдана, если пациенты отдадут предпочтение активному вмешательству перед фармакотерапией. Больных следует информировать о необходимости приема препаратов, улучшающих прогноз, независимо от того, выполнена реваскуляризация или нет. Несмотря на существование различных методов лечения, ведение больных с рефрактерной стенокардией остается сложной задачей (см. ниже).

Особые ситуации: синдром X и вазоспастическая стенокардия

Лечение синдрома X. Лечение является симптоматическим [220]. Нитраты эффективны примерно у половины больных, поэтому терапию целесообразно начинать с препаратов этой группы. Если симптомы сохраняются, то можно добавить антагонисты кальция или бета-блокаторы. Хотя блокада альфа-адренорецепторов вызывает увеличение резерва вазодилатации у больных с синдромом X, альфа-адреноблокаторы оказались

Схема 2. Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии



Примечания. Необходимо выделять пациентов высокого риска, которым показана реваскуляризация для улучшения прогноза. *Относительные противопоказания к назначению бета-блокаторов включают в себя астму, клинические проявления поражения периферических артерий и атриовентрикулярную блокаду 1 степени. **Следует избегать применения коротко действующих дигидропиридиновых антагонистов кальция, если больной не получает бета-блокатор. Улучшение прогноза предполагает снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты сердечно-сосудистой смерти/ИМ. Улучшение симптомов включает в себя уменьшение потребности в реваскуляризации и частоты госпитализаций по поводу боли в груди.

неэффективными у таких пациентов [221,222]. Имеются сообщения о том, что у некоторых больных эффективны другие препараты (никорандил и триметазидин).

Ингибиторы АПФ и статины помогают уменьшить эндотелиальную дисфункцию и должны активно применяться у больных с синдромом X в рамках стратегии борьбы с факторами риска. Имеются также данные о том, что иАПФ и статины у таких больных уменьшают симптомы ишемии при физической нагрузке.

Чтобы добиться стойкого терапевтического эффекта у больных с синдромом X, необходим комплексный подход [223], предполагающий анальгезию с применением имипрамина или аминофиллина, психотерапию, методы электростимуляции и физические тренировки. В некоторых исследованиях трансдермальная гормонозаместительная терапия у женщин в постменопаузе улучшала эндотелиальную функцию и уменьшала симптомы [224,225], однако в свете результатов последних исследований, в которых были продемонстрированы нежелательные сердечно-сосудистые эффекты гормонозаместительной терапии, необходимо соблюдать осторожность при назначении подобных средств.

Рекомендации по антиангинальной фармакотерапии у больных с синдромом X

Класс I

- (1) Лечение нитратами, бета-блокаторами и антагонистами кальция по отдельности или в комбинации друг с другом (B).
- (2) Статины у больных с гиперлипидемией (B).
- (3) Ингибиторы АПФ у больных артериальной гипертензией (C).

Класс IIa

- (1) Лечение в сочетании с другими антиангинальными средствами, включая никорандил и препараты метаболического действия (C).

Класс IIb

- (1) Аминофиллин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса (C).
- (2) Имипрамин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса (C).

Лечение вазоспастической стенокардии. Ключевое значение имеет устранение факторов, способствующих развитию стенокардии, таких как курение [236]. Главными компонентами терапии являются нитраты и антагонисты кальция. Хотя нитраты купируют вазоспазм, они менее эффективны в профилактике приступов стенокардии покоя [129]. Антагонисты кальция более эффективно устраняют симптомы коронар-спазма. Их целесообразно применять в высоких дозах (до 480 мг/сут верапамила, до 260 мг/сут дилтиазе-

ма, до 120 мг/сут нифедипина). Однако антагонисты кальция позволяют добиться полной ликвидации симптомов только у 38% больных [129]. У большинства больных комбинированная терапия пролонгированными нитратами и антагонистами кальция в высоких дозах приводит к уменьшению симптомов. Роль альфа-блокаторов в лечении вазоспастической стенокардии остается спорной, хотя иногда отмечали их терапевтический эффект [227]. Никорандил, являющийся активатором калиевых каналов, также может оказаться полезным у части больных рефрактерной вазоспастической стенокардией [228].

Примерно у половины больных в течение по крайней мере 1 года после начала лечения развивается ремиссия вазоспастической стенокардии [229]. В течение 6-12 мес после прекращения приступов стенокардии можно постепенно снизить дозы антиангинальных препаратов и отменить их. Если вазоспазм сочетается с выраженным стенозирующим коронарным атеросклерозом, следует выполнять рекомендации по вторичной профилактике.

Рекомендации по фармакотерапии вазоспастической стенокардии

Класс I

- (1) Лечение антагонистами кальция и, если необходимо, нитратами у больных с нормальными коронарными ангиограммами или нестенозирующим поражением коронарных артерий (B)

Реваскуляризация миокарда

Существуют 2 основных метода реваскуляризации миокарда у больных стабильной стенокардией, обусловленной коронарным атеросклерозом: аортокоронарное шунтирование (АКШ) и чрескожное вмешательство на коронарных артериях. В настоящее время они быстро совершенствуются, в частности, были предложены малоинвазивные операции, не требующие искусственного кровообращения, и стенты с лекарственным покрытием. Реваскуляризация, как и фармакотерапия, преследует 2 цели: улучшение прогноза/профилактика инфаркта миокарда и уменьшение или полная ликвидация симптомов. Основными факторами, которые определяют выбор метода лечения, являются индивидуальный сердечно-сосудистый риск и выраженность симптомов.

Аортокоронарное шунтирование

Выделяют два показания к проведению АКШ: улучшение прогноза и уменьшение симптомов. Улучшение прогноза после АКШ характеризуется, в основном, снижением сердечной смертности, в то время как возможность снижения риска развития инфаркта миокарда убедительно не доказана [230,231]. По влиянию на

прогноз АКШ не выявила преимуществ перед фармакотерапией у пациентов группы низкого риска (ежегодная смертность менее 1%) [231]. По данным мета-анализа, АКШ улучшало прогноз только в группах среднего и высокого риска, однако в группе среднего риска 5-летняя смертность на фоне медикаментозной терапии составляла 13,9%, а ежегодная смертность – 2,8%, что по современным стандартам является высоким. Результаты регистра Duke подтвердили, что хирургическое вмешательство приводит к улучшению прогноза по сравнению с фармакотерапией только в группах высокого риска [232]. При анализе исследований были установлены анатомические изменения коронарных артерий, при которых АКШ способно улучшить прогноз [104,231]. Они включают в себя следующие:

- (1) значительный стеноз главного ствола левой коронарной артерии;
- (2) значительный проксимальный стеноз 3 основных коронарных артерий;
- (3) значительный стеноз 2 основных коронарных артерий, включая выраженный стеноз проксимальной части левой передней нисходящей коронарной артерии.

Критерием значимого стеноза в этих исследованиях было сужение основных коронарных артерий $\geq 70\%$ и главного ствола левой коронарной артерии - $\geq 50\%$. Наличие нарушенной функции левого желудочка увеличивает преимущества хирургического вмешательства перед фармакотерапией во всех указанных случаях. Эта информация была получена в 2 основных рандомизированных исследованиях – European Coronary Artery и North American CASS [103,231].

Убедительно доказано, что хирургическое вмешательство уменьшает симптомы и ишемию миокарда и улучшает качество жизни больных стабильной стенокардией. Эти эффекты проявляются значительно чаще, чем улучшение прогноза [230]. Однако несмотря на улучшение результатов оперативного лечения, необходимо учитывать возможность послеоперационных осложнений, включая смерть. В связи с этим следует тщательно взвешивать риск и пользу оперативного вмешательства у пациентов группы низкого риска, у которых его целью является только уменьшение симптомов.

Периоперационная летальность при АКШ составляет в среднем 1-4% [9,234-237]. Разработаны хорошо изученные модели стратификации риска у конкретных больных [238]. За последние 20 лет стандартом стало шунтирование левой передней нисходящей артерии с помощью левой внутренней грудной артерии и использование подкожной вены для шунтирования других артерий. Остается проблемой возобновление симптомов, связанное со стенозом венозных шунтов. В крупных исследованиях показано, что использование

левой внутренней грудной артерии для АКШ улучшает выживаемость и снижает частоту позднего инфаркта миокарда, рецидивирующей стенокардии и необходимость в повторных вмешательствах на коронарных артериях [239]. Для шунтирования использовали и другие артерии, в том числе лучевую и правую желудочную. Максимальный опыт накоплен с лучевой артерией. В этом случае частота сохранения проходимости артерии превышает 90% в течение 3 лет.

Чаще всего АКШ проводят в условиях искусственного кровообращения. Однако малоинвазивные вмешательства без искусственного кровообращения могут привести к снижению периоперационной летальности и риска осложнений. В настоящее время завершены рандомизированные исследования, которые продемонстрировали отсутствие разницы исходов малоинвазивных вмешательств и стандартных операций в течение первых 1-3 лет [240,241]. Недавно Khan и соавт. [242] в рандомизированном исследовании с ангиографическим контролем через 3-6 мес выявили значительное снижение частоты сохранения проходимости шунта после малоинвазивных операций (90 против 98%). Эти исследования свидетельствуют о том, что подобные операции не являются панацеей. Их целесообразно выполнять у больных, страдающих серьезными сопутствующими заболеваниями.

Чрескожные вмешательства на коронарных артериях

Хотя первоначально чрескожную транслюминальную ангиопластику использовали для восстановления проходимости одного сосуда, в последующем роль этого метода значительно расширилась за счет накопления опыта, совершенствования оборудования (прежде всего появления стентов) и адьювантной терапии. У больных со стабильной стенокардией и подходящей анатомией коронарных артерий применение стентов и адьювантных средств позволяет опытному врачу провести дилатацию одного или нескольких сосудов с высокой вероятностью восстановления их проходимости и приемлемым риском [243]. Риск смерти после обычной ангиопластики составляет около 0,3-1%, хотя он может варьироваться в широких пределах. Чрескожное вмешательство на коронарных артериях с целью уменьшения симптомов стенокардии может быть альтернативой АКШ практически у всех больных. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по сравнению с медикаментозной терапией дилатация коронарных артерий не приводит к значительному улучшению прогноза у больных стабильной стенокардией [244].

Результаты клинических исследований показали, что чрескожные вмешательства на коронарных артериях более эффективно предупреждают различные со-

бытия, которые ухудшают качество жизни больных (стенокардия, одышка, повторные госпитализации или ограничение толерантности к физической нагрузке). В исследовании АСМЕ [245] чрескожные вмешательства имели преимущества перед медикаментозной терапией по влиянию на симптомы и переносимость физической нагрузки. Смертность и частота инфаркта миокарда были сопоставимыми в 2 группах. Однако у больных с поражением 2 сосудов не было отмечено улучшения контроля симптомов по сравнению с фармакотерапией (сходное улучшение толерантности к физической нагрузке и качества жизни и сопоставимая частота отсутствия стенокардии в течение 6 мес после начала наблюдения), которое наблюдалось у больных с поражением одной коронарной артерии [246]. Это небольшое исследование (n=328) позволяет предположить, что чрескожное вмешательство на коронарных артериях менее эффективно контролирует симптомы у больных со стенозирующим атеросклерозом 2 артерий и стабильной стенокардией по сравнению с пациентами, у которых поражена одна коронарная артерия.

Исследование RITA-2 [247] показало, что чрескожные вмешательства на коронарных артериях более эффективно контролируют симптомы и улучшают толерантность к физической нагрузке, чем медикаментозное лечение, однако сопровождаются более высокой частотой развития комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть и инфаркт миокарда. В этом исследовании были рандомизированы 1018 больных стабильной стенокардией (у 62% отмечалось поражение нескольких сосудов, у 34% - стеноз проксимального сегмента левой передней нисходящей коронарной артерии), которым проводили чрескожное вмешательство на коронарных артериях или медикаментозную терапию. Длительность наблюдения составляла в среднем 2,7 года. Если фармакотерапия оказывалась недостаточно эффективной, то больным разрешалось выполнить реваскуляризацию миокарда. В исследовании AVERT [248] был рандомизирован 341 больной со стабильной коронарной болезнью сердца, нормальной функцией левого желудочка и стенокардией I-II функционального класса. Им выполняли чрескожное вмешательство на коронарных артериях или проводили лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Через 18 мес частота ишемических осложнений у больных, получавших фармакотерапию и перенесших дилатацию коронарных артерий, составила 13 и 21% соответственно (p=0,048). Вмешательства на коронарных сосудах оказывали более выраженный антиангинальный эффект. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных стабильной коронарной болезнью сердца, относящихся к группе низкого риска, гиполипидемическая терапия не уступает

чрескожным вмешательствам на коронарных артериях в профилактике ишемических исходов. Однако последние дают более выраженный антиангинальный эффект.

Стентирование сосудов и использование стентов с лекарственным покрытием. При мета-анализе 29 исследований у 9918 больных не было выявлено различий в смертности или частоте инфаркта миокарда после стентирования коронарных артерий и стандартной баллонной ангиопластики. Однако стентирование приводит к снижению частоты рестеноза и необходимости в повторных вмешательствах на коронарных артериях [249], что позднее было подтверждено при повторном мета-анализе [250]. Однако рестеноз стента ограничивает эффективность вмешательств на коронарных артериях у больных стабильной коронарной болезнью сердца (реваскуляризацию целевого сосуда приходится проводить повторно у 5-25% больных).

Стенты с лекарственным покрытием оказались в центре внимания после исследования RAVEL [251]. В проспективных рандомизированных исследованиях положительные результаты были получены при изучении 3 препаратов (паклитакселя, сиролимуса и его производного эверолимуса). До настоящего времени в рандомизированные исследования включали только больных с поражением одной коронарной артерии и стабильной или нестабильной стенокардией. Стенты с лекарственным покрытием значительно улучшали результаты лечения и снижали риск рестеноза и неблагоприятных исходов, включая необходимость в повторной реваскуляризации целевой артерии. Частота основных сердечно-сосудистых исходов в течение 9 мес после вмешательств с использованием стентов с лекарственным покрытием и обычных металлических стентов составляла 7,1-10,3 и 13,3-18,9% соответственно. Дополнительные рекомендации по применению стентов с лекарственным покрытием содержатся в руководстве Европейского общества кардиологов по чрескожным вмешательствам на коронарных артериях.

Реваскуляризация или медикаментозная терапия

Помимо исследований, в которых сравнивали результаты чрескожных вмешательств на коронарных артериях или АКШ и медикаментозной терапии, в нескольких "гибридных" исследованиях были сопоставлены эффекты реваскуляризации (чрескожное вмешательство или АКШ) и фармакотерапии. Исследование Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [253] позволило получить дополнительную информацию о результатах сравнения медикаментозной терапии и реваскуляризации путем чрескожного вмешательства или АКШ у больных с подтвержденным диагнозом

коронарной болезни сердца и бессимптомной ишемией миокарда, выявленной с помощью стресс-тестов или амбулаторного мониторинга ЭКГ. В этом небольшом исследовании (n=558) рандомизировали пациентов с минимальными симптомами, у которых имелись признаки ишемии при пробе с физической нагрузкой и было возможно выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях или АКШ. Им проводили фармакотерапию, добиваясь уменьшения стенокардии или стенокардии/ишемии миокарда, или реваскуляризацию миокарда путем чрескожного вмешательства на коронарной артерии, или АКШ. В течение 2 лет смерть или инфаркт миокарда зарегистрировали у 4,7% больных, перенесших оперативное вмешательство, 8,8% пациентов, у которых эффективность терапии оценивали на основании динамики ишемии миокарда и у 12,1% больных, у которых целью терапии служило уменьшение стенокардии ($p < 0,01$ по сравнению с группами больных, получавших фармакотерапию). Результаты ACIP свидетельствуют о том, что в группе пациентов более высокого риска, у которых отсутствуют симптомы, но определяются признаки ишемии миокарда и значительного коронарного атеросклероза, реваскуляризация миокарда может иметь преимущества перед медикаментозной терапией.

В швейцарском исследовании (TIME) [254] рандомизировали пожилых больных (средний возраст 80 лет) с тяжелой стенокардией, которым проводили инвазивное лечение или продолжали фармакотерапию. Среди больных, рандомизированных в первую группу, у 52% было выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях, а у 21% – АКШ. Инвазивное лечение сопровождалось более выраженным симптоматическим эффектом через 6 мес, однако разница не сохранялась через 1 год, частично за счет выполнения реваскуляризации у 48% больных, у которых планировалось консервативное лечение. Частота смерти и инфаркта миокарда достоверно не отличалась между двумя группами. В исследовании MASS [255] рандомизировали больных со стабильной стенокардией и изолированным поражением левой нисходящей коронарной артерии. Им проводили консервативное лечение, чрескожное вмешательство на коронарных артериях (включая стентирование) или АКШ. Комбинированная конечная точка включала в себя сердечную смерть, инфаркт миокарда или рефрактерную стенокардию, требующую повторной реваскуляризации. В течение 3 лет частота ее составила 24% у больных, перенесших чрескожное вмешательство, 17% у пациентов, получавших медикаментозную терапию, и 3% у больных, которым было выполнено АКШ. Выживаемость достоверно не отличалась между тремя группами. Частота смерти или инфаркта миокарда

составила 2, 1,4 и 1% в 3 группах соответственно.

Чрескожное вмешательство на коронарных артериях или АКШ

В большом числе исследований сравнивали чрескожные вмешательства на коронарных артериях и АКШ как до, так и после появления стентов [236, 256, 257], в том числе у пациентов с поражением одного или нескольких сосудов. При мета-анализе исследований, выполненных до 1995 г. [258], когда стентирование проводилось редко, не было выявлено достоверной разницы частоты смерти или смерти/инфаркта миокарда между двумя стратегиями лечения. Госпитальная летальность составила 1,3 и 1% у больных, перенесших АКШ и чрескожное вмешательство на коронарных артериях. Необходимость в повторной реваскуляризации была значительно выше после чрескожных вмешательств. Хотя вероятность появления стенокардии через 1 год после АКШ была значительно ниже, чем после дилатации коронарной артерии, через 3 года разница между двумя группами утрачивала статистическую значимость. Результаты исследования BARI (самого крупного рандомизированного исследования, в котором сравнивали результаты чрескожного вмешательства на коронарных артериях и АКШ; оно не было включено в мета-анализ) подтверждали данные мета-анализа, хотя АКШ имело преимущество по влиянию на выживаемость в подгруппе больных сахарным диабетом [259].

В более поздних исследованиях, таких как ARTS [260] и SOS [256], чрескожные вмешательства на коронарных артериях предполагали применение стентов. В исследовании ARTS 1 [260] сравнивали эффективность полной реваскуляризации со стентированием нескольких артерий и АКШ у больных с поражением нескольких сосудов. Однако в это исследование включали не только больных стабильной стенокардией (их доля составляла 57 и 60% соответственно). У 37 и 35% больных в 2 группах имелась нестабильная стенокардия, а у 6 и 5% – скрытая ишемия миокарда. Через 1 год частота смерти, инсульта и инфаркта миокарда была сопоставимой в обеих группах. Однако после стентирования чаще требовалась повторная реваскуляризация.

При мета-анализе исследований с использованием стентов [234] было продемонстрировано преимущество АКШ перед ангиопластикой с точки зрения влияния на смертность. Разница определялась через 5 лет и сохранялась через 8 лет у больных с многососудистым поражением. Кроме того, после оперативного лечения реже возникала стенокардия и требовалась повторная реваскуляризация. Результаты вмешательств на коронарных артериях, предполагавших и не предполагавших установку стентов, были неоднородными. Смерть-

ность после ангиопластики без стентирования была несколько выше, чем после АКШ, в то время как после стентирования сходных различий в смертности не выявили. При мета-анализе 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали результаты стентирования и АКШ (n=3051), через 1 год не было выявлено достоверных различий в частоте первичной конечной точки, включавшей в себя смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Однако результаты 3-летнего нью-йоркского регистра (более 60 000 больных) свидетельствовали о том, что у больных со стенозом 2 и более коронарных артерий скорректированная выживаемость после АКШ была выше, чем после стентирования.

Таким образом, результаты исследований показали, что за исключением пациентов высокого риска, у которых АКШ улучшает прогноз, в остальных случаях обе стратегии инвазивного лечения являются эффективными методами симптоматической терапии. Реваскуляризация миокарда может быть рекомендована больным с подходящей анатомией коронарных артерий, которые не отвечают на медикаментозную терапию. Решение о реваскуляризации может быть также принято индивидуально независимо от возраста, если пациент стремится сохранить физическую активность (способность регулярно выполнять физические нагрузки).

У больных, не страдающих сахарным диабетом, у которых определяется поражение 1 или 2 коронарных артерий, но отсутствует выраженный стеноз проксимальной части передней нисходящей артерии, обычно предпочитают проводить чрескожное вмешательство. Доводами являются меньшая инвазивность, низкий риск, связанный с вмешательством, и отсутствие преимуществ АКШ у пациентов, относящихся к группе низкого риска. При планировании стратегии лечения необходимо тщательно оценивать индивидуальные обстоятельства и желания больного.

При отсутствии симптомов единственным показанием к чрескожному вмешательству на коронарных артериях является снижение риска развития ишемических осложнений в будущем. Однако благоприятное влияние реваскуляризации миокарда (чрескожного вмешательства или АКШ) на летальность объективно доказано только у больных с распространенной ишемией миокарда (ACIP) [253]. При наличии легкой стенокардии чрескожное вмешательство оправдано только в группе более высокого риска при выраженном коронарном атеросклерозе, если велика вероятность успеха и имеется низкий риск осложнений и смерти.

Особые ситуации

Специального обсуждения при выборе метода реваскуляризации заслуживают больные с выраженным

снижением функции левого желудочка и/или высоким риском послеоперационных осложнений, пациенты с поражением главного ствола левой коронарной артерии, больные сахарным диабетом и многососудистым коронарным атеросклерозом и пациенты, уже перенесшие АКШ.

Если риск оперативного лечения очень высокий, больным может быть выполнено чрескожное вмешательство на коронарных артериях, особенно при наличии жизнеспособного миокарда, выявленного при перфузии целевой артерии(й). Этот вопрос в настоящее время изучается в 2 крупных рандомизированных исследованиях – STICH [261] и HEART UK [262].

Хотя у больных со стенозом главного ствола левой коронарной артерии осуществимо чрескожное вмешательство (результаты регистров продемонстрировали хорошие результаты пластики с использованием стентов с лекарственным покрытием и обычных стентов) [263], тем не менее методом выбора до завершения проспективных исследований остается АКШ.

При анализе подгрупп в рандомизированных исследованиях было продемонстрировано снижение смертности после АКШ по сравнению с чрескожными вмешательствами у больных сахарным диабетом с многососудистым стенозирующим атеросклерозом [264,265]. Самым крупным из этих исследований было BARI. Только в нем различия в смертности между группами в выборке больных сахарным диабетом достигли статистической значимости [259,266]. Ограниченность этих исследований заключается в том, что они проводились до начала широкого использования стентов с лекарственным покрытием и адъювантной антитромбоцитарной терапии. В настоящее время продолжаются 2 крупных исследования, в которых изучается этот важный вопрос – BARI 2 Diabetes (BARI 2D) и FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus). Не следует широко использовать чрескожные вмешательства на коронарных артериях у больных сахарным диабетом и распространенным коронарным атеросклерозом, пока не будут завершены дополнительные исследования.

Возможные подходы к лечению больных, перенесших АКШ, в рандомизированных контролируемых исследованиях не сравнивались. Повторная операция может быть выполнена при возобновлении симптомов, если позволяет анатомия коронарных артерий. Однако риск, связанный с повторным АКШ, в 3 раза выше, чем после первичной операции, а у пациентов с функционирующим шунтом из внутренней грудной артерии существует дополнительная угроза его повреждения во время операции.

С другой стороны, чрескожное вмешательство может быть выполнено после перенесенного АКШ. При этом можно провести дилатацию венозного или арте-

риального шунта или суженных артерий. Соответственно, этот метод является полезной альтернативой вторичному АКШ.

Показания к реваскуляризации

В целом больные, у которых имеются показания к коронарной ангиографии, демонстрирующей наличие тяжелого стенозирующего коронарного атеросклероза, являются кандидатами на реваскуляризацию миокарда. Дополнительными показаниями являются следующие:

- (1) медикаментозная терапия не обеспечивает удовлетворительный контроль симптомов;
- (2) неинвазивные методы демонстрируют наличие распространенной зоны ишемии;
- (3) велика вероятность успеха и приемлем риск послеоперационных осложнений и смерти;
- (4) больной предпочитает инвазивное лечение и имеет полную информацию о риске, связанном с вмешательством.

Адекватность ответа на лечение следует оценивать индивидуально. Для некоторых пациентов приемлемы симптомы I функционального класса (стенокардия, возникающая только при большой физической нагрузке и отсутствующая при обычной физической активности), в то время как другие стремятся к полной ликвидации симптомов. Приемлемость риска осложнений и смерти также целесообразно оценивать индивидуально. В идеале инвазивное лечение не следует рекомендовать больным, у которых риск периоперационной смерти превышает расчетную ежегодную смертность. Исключением могут быть ситуации, когда имеются доказательства возможности значительного улучшения прогноза в отдаленном периоде, или симптомы оказывают существенное влияние на качество жизни, несмотря на адекватную медикаментозную терапию.

Выбор метода реваскуляризации основывается на следующих факторах.

- (1) Риск развития осложнений и смерти после вмешательства.
- (2) Вероятность успеха, включая техническую возможность выполнения ангиопластики или АКШ.
- (3) Риск рестеноза или окклюзии шунта.
- (4) Полнота реваскуляризации. При обсуждении возможности чрескожного вмешательства у больных с многососудистым поражением насколько высока вероятность того, что оно обеспечит полную реваскуляризацию или по крайней мере не будет уступать по этому критерию АКШ?
- (5) Наличие сахарного диабета.
- (6) Опыт лечебного учреждения.
- (7) Желание больного.

Противопоказания к реваскуляризации миокарда

- (1) Больные со стенозом одной или 2 коронарных артерий без выраженного сужения передней нисходящей артерии, у которых имеются легкие симптомы или отсутствуют симптомы и не проводилась адекватная медикаментозная терапия; в таких случаях инвазивное вмешательство нецелесообразно также при отсутствии признаков ишемии миокарда при неинвазивных тестах или наличии ограниченных участков ишемии/жизнеспособного миокарда.
- (2) Пограничный стеноз (50-70%) коронарных артерий (помимо главного ствола левой коронарной артерии) и отсутствие признаков ишемии миокарда при неинвазивном исследовании.
- (3) Незначимый стеноз коронарных артерий (менее 50%).
- (4) Высокий риск осложнений или смерти (возможная летальность более 10-15%) за исключением тех случаев, когда он нивелируется ожидаемым значительным улучшением выживаемости или качества жизни.

Постоянный прогресс в области чрескожных вмешательств на коронарных артериях и АКШ, а также медикаментозной терапии и вторичной профилактики стабильной стенокардии определяет необходимость проведения крупных исследований с целью сравнения различных стратегий лечения в определенных группах больных. Многие вопросы по поводу ведения больных стабильной стенокардией остаются без окончательного ответа, а совершенствование новых подходов к лечению ставит новые вопросы и определяет необходимость в постоянном пересмотре существующих рекомендаций и в анализе научной литературы.

Рекомендации по реваскуляризации миокарда с целью улучшения прогноза у больных стабильной стенокардией

Класс I

- (1) АКШ при выраженном стенозе главного ствола левой коронарной артерии или значительном сужении проксимального сегмента левой нисходящей и огибающей коронарных артерий (A).
- (2) АКШ при выраженном проксимальном стенозе 3 основных коронарных артерий, особенно у больных со сниженной функцией левого желудочка или быстро возникающей или распространенной обратимой ишемией миокарда при функциональных пробах (A).
- (3) АКШ при стенозе одной или 2 коронарных артерий в сочетании с выраженным сужением проксимальной части левой передней нисходящей артерии и обратимой ишемией миокарда при неинвазивном

исследовании (А).

- (4) АКШ при выраженном стенозе коронарных артерий в сочетании с нарушением функции левого желудочка и наличием жизнеспособного миокарда по данным неинвазивных тестов (В).

Класс IIa

- (1) АКШ при стенозе одной или 2 коронарных артерий без выраженного сужения левой передней нисходящей артерии у больных, перенесших внезапную смерть или стойкую желудочковую тахикардию (В).
- (2) АКШ при выраженном стенозе 3 коронарных артерий у больных сахарным диабетом, у которых определяются признаки обратимой ишемии миокарда при функциональных пробах (С).
- (3) Чрескожное вмешательство или АКШ у больных с признаками обратимой ишемии миокарда, выявленной с помощью функциональных проб, или частыми эпизодами ишемии при повседневной активности (С).

Рекомендации по реваскуляризации миокарда с целью уменьшения симптомов у больных стабильной стенокардией

Класс I

- (1) АКШ при многососудистом поражении (если технически возможно) у больных с умеренно выраженными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью медикаментозной терапии, если риск операции не перевешивает ее возможную пользу (А).
- (2) Чрескожное вмешательство при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с умеренно выраженными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью лекарственных средств, если риск вмешательства не перевешивает его возможную пользу (А).
- (3) Чрескожное вмешательство при многососудистом поражении (если оно технически возможно и отсутствуют анатомические факторы риска) у больных с умеренно выраженными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью лекарственных средств, если риск вмешательства не перевешивает его возможную пользу (А).

Класс IIa

- (1) Чрескожное вмешательство при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с легкими или умеренными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск вмешательства не перевешивает возможную пользу (А).

- (2) АКШ при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с умеренными или выраженными симптомами, которые не удается контролировать с помощью лекарственных средств, если риск операции не перевешивает возможную пользу (А).

- (3) АКШ при стенозе нескольких коронарных артерий (если технически возможно) у больных с легкими или умеренными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск операции не перевешивает возможную пользу (А).

- (4) Чрескожное вмешательство при стенозе нескольких коронарных артерий (если технически возможно) у больных с легкими или умеренными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск операции не перевешивает возможную пользу (А).

Класс IIb

- (1) АКШ при стенозе одной коронарной артерии (если технически возможно) у больных с легкими или умеренно выраженными симптомами, которые для них неприемлемы, если риск операции не превышает расчетную ежегодную смертность (В).

Особые подгруппы

Женщины

Обследовать женщин с болями в области сердца сложнее, чем мужчин, учитывая различия в клинических проявлениях [267] и преобладание в научной литературе данных, полученных у мужчин.

Имеются многочисленные различия в эпидемиологии и первичных проявлениях коронарной болезни сердца у мужчин и женщин. Стабильная стенокардия является самым распространенным первым симптомом ИБС у женщин, в то время как у мужчин чаще регистрируют инфаркт миокарда и внезапную смерть [3,268,269]. Хотя частота смерти от ИБС и нефатального инфаркта миокарда в любом возрасте у мужчин выше, чем у женщин, тем не менее частота стенокардии у женщин ниже в более молодом возрасте, однако после наступления менопаузы превышает таковую у мужчин. В связи с этим неудивительно, что в некоторых исследованиях частота стенокардии, которую выявляли с помощью вопросника Роуза, у женщин среднего и пожилого возраста была выше, чем у мужчин сходного возраста [270-274]. Однако в популяционных исследованиях частота смерти от ИБС у мужчин со стенокардией была выше, чем у женщин со стенокардией.

Диагностировать стенокардию у женщин труднее, чем у мужчин, по нескольким причинам. У женщин чаще встречаются атипичные симптомы. Кроме того, мужчины и женщины по-разному воспринимают сим-

птомы и описывают их [275].

Корреляция между симптомами и наличием “выраженного” стеноза коронарных артерий при ангиографии у женщин слабее, чем у мужчин. В исследовании Coronary Artery Surgery Study [276] значительный стенозирующий коронарный атеросклероз имелся у 62% женщин с типичной стенокардией, 40% женщин с атипичной стенокардией и 4% женщин с неишемической болью, что свидетельствует о более низкой частоте диагностики ангиографически подтвержденной коронарной болезни сердца у женщин с любыми формами боли в области сердца, включая типичную и атипичную стенокардию и кардиалгии.

Результаты ЭКГ с физической нагрузкой у женщин оказываются ложноположительными чаще (38-67%), чем у мужчин (7-44%) [277], в основном за счет пониженной вероятности наличия болезни [31]. Однако частота ложноотрицательных результатов пробы у женщин ниже [278]. Отрицательное предсказательное значение пробы с физической нагрузкой у женщин высокое. Это означает, что отсутствие признаков ишемии миокарда при неинвазивном обследовании позволяет надежно исключить диагноз коронарной болезни сердца. Трудности использования проб с физической нагрузкой у женщин для диагностики стенозирующего коронарного атеросклероза позволили некоторым исследователям высказать мнение о том, что предпочтительным является проведение стресс-эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда. Эти методы являются логичным дополнением к ЭКГ с нагрузкой на тредмиле. Однако чувствительность сцинтиграфии миокарда с таллием у женщин может быть ниже, чем у мужчин [279]. При интерпретации результатов исследования могут возникнуть трудности, связанные с наличием артефактов за счет ухудшения изображения под действием молочных желез. Этих проблем можно избежать при эхокардиографии, которую выполняют в условиях физической нагрузки или фармакологических проб. В многочисленных исследованиях продемонстрирована польза стресс-эхокардиографии в качестве независимого предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин с подтвержденным или предполагаемым диагнозом коронарной болезни сердца [45, 280, 281].

Несмотря на определенные ограничения, обычная ЭКГ с нагрузкой позволяет избежать дополнительных исследований без ухудшения точности диагностики. В дополнительных исследованиях нуждаются только 30% женщин, у которых не удается установить или исключить наличие коронарной болезни сердца [282]. Хотя оптимальная стратегия диагностики стенозирующего коронарного атеросклероза у женщин не определена, члены рабочей группы полагают, что в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомен-

довать замену стандартной пробы с нагрузкой стресс-эхокардиографией или сцинтиграфией миокарда у всех женщин, которым проводится обследование для исключения коронарной болезни сердца. При низкой вероятности наличия болезни у многих женщин достаточно отрицательного результата ЭКГ с нагрузкой, а проведения дополнительных неинвазивных исследований не требуется [282].

Важно подчеркнуть, что женщины с объективными признаками умеренной или выраженной ишемии миокарда, выявленной с помощью неинвазивных тестов, должны иметь такой же доступ к коронарной ангиографии, как и мужчины. Кроме того, меньшая доля женщин в клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики, не является основанием для неодинаковой трактовки рекомендаций у мужчин и женщин с установленным диагнозом ИБС.

Известно, что при инфаркте миокарда у женщин риск развития осложнений и смерти выше, чем у мужчин. По мнению некоторых специалистов, причиной пониженной выживаемости у женщин является менее активное лечение [283]. По данным анализа 27 исследований, более высокая ранняя смертность у женщин была связана с более пожилым возрастом и наличием других факторов риска [284]. При последующем анализе была выявлена взаимосвязь между полом и возрастом. Повышенная летальность у женщин была отмечена в более молодом возрасте (менее 50 лет), в то время как в более пожилом возрасте различия уменьшались [285].

Сообщения о влиянии пола на частоту использования различных методов диагностики и лечения у больных стабильной коронарной болезнью сердца неоднозначны. В голландском исследовании в течение 16 лет наблюдали 1894 больных (1526 мужчин и 368 женщин) с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом (1981-1997). С возрастом частота ангиопластики значительно увеличилась – с 11,6 до 23,2% у женщин и с 17,6 до 28,0% у мужчин, в то время как частота АКШ снизилась с 34,9 до 29,5% и с 42,6 до 30,6% соответственно [286]. Однако интерпретировать данные этого и других регистров коронарной ангиографии сложно. Данные Euro Heart Survey of Stable Angina, проведенного в 2003 г., свидетельствуют о том, что врачи реже проводят женщинам не только ангиографию, но и пробу с физической нагрузкой (даже после внесения поправки на возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть симптомов) [287]. В том же исследовании у женщин была ниже вероятность выполнения реваскуляризации миокарда и назначения эффективной вторичной профилактики. Таким образом, трудности диагностики коронарной болезни сердца у женщин и недостаток литературы, касающейся

лечения стенокардии, в сочетании с более сложными социальными аспектами привели к тому, что женщинам со стабильной стенокардией часто проводятся недостаточное обследование и лечение.

Сахарный диабет

Сахарный диабет 1 и 2 типов ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность от коронарной болезни сердца у мужчин и женщин с сахарным диабетом соответственно в 3 и 2-5 раз выше, чем у пациентов сопоставимого возраста и пола без диабета [288]. В ряде эпидемиологических исследований было показано, что у больных сахарным диабетом частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается по мере роста гликемии [289, 290].

Клинические проявления ИБС у больных сахарным диабетом сходны с таковыми у пациентов без диабета. Основные проявления включают в себя стенокардию, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. У больных сахарным диабетом симптомы обычно появляются в более молодом возрасте. Считается, что у таких пациентов выше распространенность бессимптомной ишемии миокарда. Однако учитывая вариабельность критериев включения и исключения, а также скрининговых тестов в проведенных исследованиях, трудно точно оценить частоту скрытой ишемии [291].

Отмечается растущий интерес к использованию сцинтиграфии миокарда и других методов диагностики скрытой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом [292]. Имеются данные о том, что у таких пациентов развивается субклиническая дисфункция желудочков, которая оказывает негативное влияние на переносимость физической нагрузки [293]. План обследования больных сахарным диабетом с явными признаками ишемии миокарда сходен с таковым у больных без диабета. Показания к пробе с физической нагрузкой, сцинтиграфии миокарда и коронарной ангиографии являются сопоставимыми. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности больных сахарным диабетом составляет 80% [294], поэтому следует подчеркивать важность ранней их диагностики и агрессивного лечения.

Современные подходы к лечению больных сахарным диабетом предполагают постоянные попытки достижения физиологического контроля гликемии и борьбу с другими факторами риска, такими как дислипидемия, артериальная гипертензия, нефропатия, ожирение и курение. В настоящее время убедительно доказано, что близкий к норме уровень гликемии снижает смертность и риск осложнений у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа [295].

Показания к стандартной терапии ИБС с использо-

ванием нитратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция, антитромбоцитарных агентов и реваскуляризации являются одинаковыми у больных диабетом и без него. Ингибиторы АПФ показаны пациентам с сахарным диабетом и подтвержденным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания [75]. Относительные достоинства чрескожного вмешательства на коронарных артериях и АКШ у больных сахарным диабетом обсуждаются в разделе, посвященном реваскуляризации. К сожалению, благодаря хроническому течению метаболических нарушений у больных сахарным диабетом наблюдается постоянное прогрессирование атеросклероза, которое приводит к развитию распространенной ишемии миокарда на фоне поражения нескольких коронарных артерий и определяет высокую частоту рестеноза. Следовательно, даже после успешной реваскуляризации необходимы адекватный контроль сердечно-сосудистых факторов риска и жесткий контроль гликемии [296].

Пожилые люди

После 75 лет распространенность коронарной болезни сердца одинаковая у мужчин и женщин [297]. У пожилых людей заболевание обычно более распространенное и протекает тяжелее, чаще отмечается поражение главного ствола левой коронарной артерии и 3 коронарных артерий, а также нарушение функции левого желудочка. Установить причину боли в грудной клетке у пожилых людей бывает трудно, учитывая частое наличие жалоб на дискомфорт в груди, слабость, одышку и наличие сопутствующих состояний, которые могут имитировать стенокардию. С возрастом снижается физическая активность, а пациенты хуже оценивают ишемические симптомы [298]. В крупных исследованиях у мужчин и женщин в возрасте старше 65 лет смертность от заболеваний сердца в течение 3 лет оказалась сопоставимой при наличии атипичной и типичной стенокардии [299]. Выполнение проб с физической нагрузкой у пожилых людей может оказаться затруднительным. Толерантность к нагрузке часто снижена за счет слабости мышц. Более адекватными могут быть менее интенсивные протоколы. С возрастом увеличивается также частота ишемии миокарда. Более высокая распространенность заболевания означает, что результаты пробы с физической нагрузкой чаще оказываются ложноотрицательными [300]. Ложноположительные результаты также получают чаще из-за перенесенного инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии и нарушений проводимости. Тем не менее, проба с физической нагрузкой сохраняет важное значение у пожилых людей. Члены рабочей группы полагают, что начинать обследование пожилых людей с подозрением на коронарную болезнь сердца следует с ЭКГ с физической на-

грузкой. Если больной не может выполнить нагрузку, ее следует заменить фармакологической пробой.

Важно подчеркнуть, что у пожилых людей с объективными признаками умеренно выраженной или выраженной ишемии миокарда, выявленной с помощью неинвазивных методов, доступность коронарной ангиографии не должна отличаться от пациентов более молодого возраста. Диагностическая коронарная ангиография, которая проводится в плановом порядке, у пожилых людей сопровождается относительно небольшим повышением риска по сравнению с таковым у пациентов более молодого возраста [70]. Однако возраст старше 75 лет является важным фактором риска развития нефропатии, вызванной контрастными веществами [301].

Медикаментозная терапия является более сложной у пожилых людей. При выборе дозы следует учитывать возможные изменения биодоступности, выведения лекарственных средств и чувствительности к ним [302]. Дополнительными проблемами являются взаимодействие с другими препаратами, полипрагмазия и снижение приверженности к лечению. Тем не менее, у пожилых людей антиангинальные препараты и статины не менее эффективны, чем у молодых пациентов [160]. Медикаментозная терапия, ангиопластика и АКШ оказывают сопоставимое влияние на прогноз у пожилых и молодых людей [303-305].

Хроническая рефрактерная стенокардия

Лекарственные препараты, чрескожные вмешательства на коронарных артериях и транслюминальная ангиопластика эффективны у большинства больных ишемической болезнью сердца. Однако у части пациентов стенокардия сохраняется несмотря на использование различных методов стандартного лечения. Проблема хронической рефрактерной стенокардии рассматривалась в отчете совместной рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению рефрактерной стенокардии, опубликованном в 2002 г. [306].

Стабильную рефрактерную стенокардию диагностируют при наличии симптомов стенокардии, связанной с ишемией миокарда на фоне распространенного коронарного атеросклероза, которая не контролируется путем максимальной комбинированной терапии, включающей в себя лекарственные средства, шунтирование и чрескожное вмешательство на коронарных артериях. В таких случаях целесообразно исключить другие причины боли в сердце и при необходимости назначить поведенческую терапию, психологическое

обследование и/или консультацию психиатра.

Рефрактерная стенокардия предполагает применение различных лекарственных средств в максимальных переносимых дозах. Этот вопрос подробно рассмотрен в отчете объединенной рабочей группы. За последние несколько лет изучались новые подходы к лечению, хотя не все они оказались эффективными.

- Нейромодуляция (чрескожная электрическая стимуляция нервов и спинного мозга).
- Грудная эпидуральная анестезия.
- Эндоскопическая грудная симпатэктомия.
- Блокада звездчатого ганглия.
- Трансмиокардиальная или чрескожная лазерная терапия.
- Ангиогенез.
- Внешняя контрпульсация.
- Трансплантация сердца.
- Препараты, модулирующие метаболизм.

Чрескожная электростимуляция и стимуляция спинного мозга являются хорошо изученными методами, которые используются в нескольких центрах для лечения рефрактерной стенокардии. Они дают симптоматический эффект и хорошо переносятся [307-309]. Эти методы оказывают обезболивающее действие, но не уменьшают ишемию миокарда, хотя отмечалось значительное увеличение времени нагрузки на тредмиле. Число опубликованных работ и число больных, включенных в клинические исследования, были небольшими. Необходимо также изучение отдаленных результатов этих методов лечения.

Внешняя контрпульсация является интересным нефармакологическим методом лечения. Переносимость его была хорошей при продолжении активной контрпульсации в течение 35 ч на протяжении 4-7 нед. Симптомы стенокардии уменьшились у 75-90% больных.

В нескольких исследованиях сравнивали реваскуляризацию с помощью лазерной терапии и медикаментозную терапию. В одном исследовании (275 больных стенокардией IV функционального класса) через 1 год улучшение (снижение функционального класса на I-II) было отмечено у 76% больных, перенесших лазерную терапию, и у 32% больных, получавших только медикаментозную терапию ($p < 0,001$) [310]. Смертность достоверно не отличалась между двумя группами. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения эффективности трансмиокардиальной реваскуляризации (хирургической или чрескожной) [311,312].

Заключения и рекомендации

- (1) Стенокардия, обусловленная атеросклерозом коронарных артерий, – это распространенное и инвалидизирующее заболевание, которое не всегда приводит к уменьшению продолжительности жизни, но повышает риск развития инфаркта миокарда и/или смерти. Адекватное лечение обычно позволяет контролировать симптомы и значительно улучшить прогноз.
- (2) Всем больным предполагаемой стабильной стенокардией необходимо провести адекватное обследование, чтобы подтвердить диагноз и оценить прогноз. Как минимум, целесообразно собрать анамнез и выполнить физическое обследование, оценить факторы риска и зарегистрировать ЭКГ в покое.
- (3) Для подтверждения диагноза и планирования тактики ведения в первую очередь используют неинвазивные методы, в том числе ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиографию или сцинтиграфию миокарда. Они позволяют оценить вероятность наличия и тяжесть коронарной болезни сердца у больных с легко или умеренно выраженными симптомами и стратифицировать риск. В последующем многим больным проводят коронарную ангиографию, однако инвазивное обследование без функциональных проб редко бывает обоснованным. Оно оправдано только у больных с вновь возникшими тяжелыми или неконтролируемыми симптомами.
- (4) При интерпретации результатов ЭКГ с нагрузкой оценивают гемодинамический ответ, максимальную нагрузку, клинические симптомы и изменения сегмента ST. Если ЭКГ с нагрузкой провести нельзя или интерпретация ее результатов невозможна, следует использовать альтернативные методы исследования. Они также показаны, если результаты пробы с нагрузкой оказываются неоднозначными.
- (5) Перфузионная сцинтиграфия миокарда и стресс-эхокардиография имеют важное значение не только для подтверждения диагноза, но и оценки распространенности и локализации ишемии миокарда.
- (6) Эхокардиография и другие неинвазивные методы, такие как магнитно-резонансная томография, позволяют оценить функцию желудочков.
- (7) Интерпретация боли в груди представляет собой трудную задачу у женщин молодого и среднего возраста. Классические проявления стабильной стенокардии, являющиеся надежным признаком стенозирующего коронарного атеросклероза у мужчин, отличаются от таковых у женщин. Дополнительные трудности создают повышенная распространенность коронарораспазма и синдрома Х у женщин и высокая частота ложноположительных результатов проб с физической нагрузкой. Однако эти трудности не должны быть поводом для отказа от адекватного обследования (в частности, использования неинвазивных методов для стратификации риска), лечения и вторичной профилактики у женщин.
- (8) После завершения начального обследования необходимо добиваться устранения факторов риска путем модификации образа жизни и использования лекарственных средств по мере необходимости. Всем больным с коронарной болезнью сердца рекомендуются жесткий контроль гликемии, снижение массы тела и прекращение курения, а также лечение артериальной гипертонии. Успешная коррекция факторов риска может привести к модификации риска.
- (9) Для купирования симптомов используют коротко действующие нитраты (если переносятся). При отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости больным стабильной стенокардией назначают аспирин в дозе 75 мг/сут и статины. В качестве препарата выбора следует применять бета-блокаторы. Альтернативой им могут служить антагонисты кальция или длительно действующие нитраты. Ингибиторы АПФ показаны при наличии сопутствующей дисфункции желудочков, артериальной гипертонии и сахарного диабета, а также других факторов, определяющих высокий риск. Бета-блокаторы следует рекомендовать всем больным, перенесшим инфаркт миокарда и страдающим дисфункцией левого желудочка (при отсутствии противопоказаний).
- (10) Антиангинальную терапию подбирают и контролируют индивидуально. Перед присоединением второго препарата следует повысить дозу первого до оптимального уровня. Перед назначением трехкомпонентной схемы целесообразно попытаться применять разные комбинации 2 препаратов.

- (11) Если коронарная ангиография не была выполнена ранее для оценки прогноза, ее следует проводить при наличии симптомов, которые не контролируются с помощью лекарственных средств, для определения возможности реваскуляризации.
- (12) Чрескожное вмешательство на коронарных артериях является эффективным методом лечения стабильной стенокардии. Оно показано при наличии соответствующей анатомии коронарного атеросклероза при недостаточной эффективности антиангинальной терапии. Остается проблемой рестеноз после вмешательства, хотя его частоту удалось снизить путем использования стентов. Сведений о том, что чрескожное вмешательство на коронарных артериях снижает риск смерти у больных стабильной стенокардией (по сравнению с медикаментозной терапией или АКШ), нет.
- (13) АКШ эффективно устраняет симптомы стабильной стенокардии и снижает риск смерти в определенных подгруппах больных, в том числе со стенозом главного ствола коронарной артерии, стенозом проксимальной части передней нисходящей артерии и поражением 3 сосудов, особенно при нарушении функции левого желудочка.
- (14) В клинической практике ведение больных стабильной стенокардией не всегда является оптимальным. В частности, многим пациентам не проводят функциональные пробы для подтверждения диагноза и определения прогноза. Не всем пациентам назначают статины и аспирин. Учитывая вариабельность тактики ведения больных стенокардией, необходимо проводить контроль оказываемой им помощи. Целесообразно создание регистров чрескожных вмешательств на коронарных артериях и АКШ на региональном и национальном уровнях.

Литература

- Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18:394-413.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
- Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29: 154-163.
- Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-2555.
- Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340: 1421-1425.
- Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:104-112.
- Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-1170.
- Brunelli C, Cristofani R, LTAbbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989;10:292-303.
- Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575.
- Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522-523.
- Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651-654.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:333-341.
- Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43-49.
- Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250.
- Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-141.
- Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-1643.
- Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614-618.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466.
- Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
- Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-892.
- Bogaty PBJ, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-226.
- Kragelund CGB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *NEJM* 2005;352:666-675.
- Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005;111:1855-1863.
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
- Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-666.
- Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:536-546.
- Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-1597.
- Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG. Non-invasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:8-16.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
- Lauer SM. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001;19:401-414.
- Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker W, Mary DA, Linden RJ. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982;48:311-320.
- Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:457-481.
- Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981;644:43-45.
- ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993;14:969-988.
- Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, DTHooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G, Claus P, Rademakers F, Herregods MC, Fraser AG, Pierard LA, Bijnens B, Sutherland GR. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:299-308.
- Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, Lewis RP, Pearlman AS, Philbrick JT, Shah PM, Williams RG, Ritchie JL, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Gibbons RJ, O'Rourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardi-

- ology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-879.
39. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411-426.
 40. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2197.
 41. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
 42. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, Kuecherer H. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004;94:1225-1231.
 43. Madler CF, Payne N, Wilkeshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA, Engvall J, Brodin LA, Sutherland GR, Fraser AG. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24:1584-1594.
 44. Marwick TH, Case C, Leano R, Short L, Baglin T, Cain P, Garrahy P. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;93:142-146.
 45. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521-547.
 46. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;31:261-291.
 47. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;106:172-178.
 48. Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. *Cardiol Rev* 2000;8:65-74.
 49. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Valkema R, Geleijnse ML, Kasprzak JD, Liqui-Lung AF, Cornel JH, Roelandt JR. Dobutamine-atropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *J Nucl Cardiol* 1998;5:491-497.
 50. Shapira I, Heller I, Kornizky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001;32:271-282.
 51. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:815-836.
 52. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E, Dreyse A, Fleck S. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763-770.
 53. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940-1965.
 54. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993;106:54-56.
 55. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-130.
 56. Motttram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005;91:681-695.
 57. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1334-1342.
 58. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallin EF, Tomlinson CW, Gent M. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65-70.
 59. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277.
 60. Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C, Clarke D, Purcell H, Sutton G, Fox K. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995;16:317-324.
 61. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
 62. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-340.
 63. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002;23:1562-1565.
 64. de Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1238-1240.
 65. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471-2478.
 66. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-557.
 67. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482-1487.
 68. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633.
 69. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE, Schalij MJ. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003;91:785-789.
 70. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83.
 71. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.

72. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007-1019.
73. Hense WH. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003;327:1238-1239.
74. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
75. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
76. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
77. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772-779.
78. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60:1259-1269.
79. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430.
80. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20-26.
81. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984;54:988-993.
82. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118:81-90.
83. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122:1423-1431.
84. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-853.
85. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982; 65:452-456.
86. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisser JA, Peter RH, Kong Y, Behar VS, Wallace AG, McCants CB, Rosati RA. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70.
87. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, Kawaguchi T, Lehmann K, Ribisl PM, Thomas R et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:689-695.
88. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793-800.
89. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, Atwood JE. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from .6000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001; 120: 1003-1013.
90. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90.
91. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, Reijns AE, Roelandt JR, Fioretti PM. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;96:137-147.
92. Olmos LJ, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 2679-2686.
93. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
94. Brown AK. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83: 363-381.
95. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T III. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66:562-568.
96. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
97. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829-833.
98. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422-1429.
99. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.
100. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-540.
101. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-1314.
102. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
103. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-1180.
104. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-2025.
105. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. *Circulation* 1982;66:III16-III23.
106. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-376.
107. Cosin-Sales JC, Pizzi S, Brown JC, Kaski. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468-1474.
108. Cannon RO III, Epstein SE. CMicrovascular anginaT as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-1343.
109. Luscher FT. The endothelium and cardiovascular disease-a complex relation. *N Engl J Med* 1994;330:1081-1083.
110. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiroy Y, Abe M, Onose Y, Iuchi A, Ito S. Left ventricular diastolic properties of hypertensive

- patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1106-1112.
111. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;28:191-202.
 112. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431-1437.
 113. Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:255-259.
 114. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-814.
 115. Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999; 22:283-290.
 116. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with CnormalT coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
 117. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, den Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S, Forder JR, Kelsey SF, Pohost GM. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-2999.
 118. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-2523.
 119. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-388.
 120. MacAlpin NR. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1011-1017.
 121. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; 17:1015-1021.
 122. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N, Sumiyoshi T, Fukami K, Haze K, Kitakaze M, Nonogi H, Tomoike H. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003; 67:1029-1035.
 123. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coronary Artery Dis* 1997; 8: 525-535.
 124. Koh KK, Moon TH, Song JH, Park GS, Lee KH, Cho SK, Kim SS. Comparison of clinical and laboratory findings between patients with diffuse threevessel coronary artery spasm and other types of coronary artery spasm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:132-139.
 125. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, Ochi T, Uraoka T. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coronary Artery Dis* 2002;13:231-236.
 126. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, Suzuki S, Kawamura K. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24 h 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:38-44.
 127. Sueda S, Saeki H, Otani T, Ochi N, Kukita H, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. *Jpn Circ J* 1999;63:85-90.
 128. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;74:955-963.
 129. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;123:380-386.
 130. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004;55:403-411.
 131. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70-76.
 132. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur Heart J* 1997;18:23-25.
 133. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
 134. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e20-e30.
 135. He K, Song Y, Davi GL, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109: 2705-2711.
 136. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diab Care* 2003;26(Suppl. 1):s33-s50.
 137. Inzucchi SE, Amatrudda JM. Lipid management in patients with diabetes: translating guidelines into action. *Diab Care* 2003; 26: 1309-1311.
 138. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
 139. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
 140. Fox KM, Thadani U, Ma PT, Nash SD, Keating Z, Czorniak MA, Gillies H, Keltai M. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:2206-2212.
 141. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):234S-264S.
 142. Antithrombotic TrialistsT 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: 71-86.
 143. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies (Abstract). *Stroke* 2000;31:2869.
 144. Antiplatelet TrialistsT Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
 145. Fitzgerald AG. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-1711.
 146. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
 147. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk

- of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-2029.
148. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111:1713-1716.
 149. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol* 1984;33:155-159.
 150. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 151. Chan KF. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:937-952.
 152. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel vs. aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
 153. McKee SA, Sane DC, Deliarogiris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002;88:711-715.
 154. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003;1:1710-1713.
 155. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064-3067.
 156. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732.
 157. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1389.
 158. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102:1893-1900.
 159. 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.
 160. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
 161. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 162. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
 163. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 164. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
 165. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674-678.
 166. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
 167. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
 168. Wierzbicki SA. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2003;57:653-655.
 169. Brousseau ME, Schaefer E, Wolfe ML, Blodon LT, Digenio AG, Clark RW, Manuscu JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350:1491-1494.
 170. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. 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: 145-153.
 171. Fox MK. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
 172. Fagiotto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999;34:987-996.
 173. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-2069.
 174. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613.
 175. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
 176. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
 177. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
 178. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-693.
 179. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
 180. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-2093.
 181. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs FD. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:243-250.

182. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762-768.
183. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
184. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
185. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
186. The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:779-785.
187. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
188. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-1331.
189. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, Whiting GW, Caubet JF, Cory D, Luo D, Ross SD, Chalmers TC. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999;33:24-31.
190. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.
191. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
192. Kerins DM. Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. McGraw-Hill; 2001.
193. Savonitto S, Ardissino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:197-210.
194. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:349-358.
195. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-357.
196. Hjemdahl P, Wiklund IK. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992;10:1437-1446.
197. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R et al. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;270:713-724.
198. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. 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). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-168.
199. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl. A):A36-A50.
200. Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, Nilsson JE, Olsson G. Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:501-506.
201. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991;84:2598-2600.
202. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1460-1467.
203. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
204. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, Schjelderup-Mathiesen PM, Marraccini P, Merlini PA, Wahlqvist I et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1516-1521.
205. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Bjorkander I, Eriksson SV, Brodin U, Rehnqvist N. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APISIS). *Eur Heart J* 2000;21:901-910.
206. Arnim Tv. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischaemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231-238.
207. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96-103.
208. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936.
209. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000;60:955-974.
210. Nicorandil for angina-an update. *Drug Ther Bull* 2003;41:86-88.
211. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-823.
212. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
213. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Dis* 2003;14:171-179.
214. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumianteva EG, Fitileva TB. Trimetazidine in Angina Combination Therapy-the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12:35-42.
215. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-1382.
216. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316.
217. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP, Gecky J. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005;98:79-89.
218. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL. CMaximalT drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1051-1057.
219. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same

- as optimal medical therapy. *Int J Clin Pract* 2000;54:351.
220. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001;22:283-293.
 221. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82:1352-1356.
 222. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989;64:264-269.
 223. Kaski C, J. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004;109:568-572.
 224. Sitges M, Heras M, Roig E, Duran M, Masotti M, Zurbano MJ, Roque M, Sanz G. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in postmenopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2001;22:2116-2124.
 225. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson PA. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1500-1505.
 226. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G, Isaaz K, Denis B, Touboul P. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:57-61.
 227. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1979;43:1073-1079.
 228. Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, Quandalle P, Bertrand ME. Potassium channel activators in vasospastic angina. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl. B):22-24.
 229. Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:195-199.
 230. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439-2445.
 231. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. Effect of coronary artery graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.
 232. Jones RH, Kesler K, Phillips HR III, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013-1025.
 233. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984;310:750-758.
 234. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to 8 year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-1304.
 235. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331:1037-1043.
 236. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, Navia J, Delacasa A, Vogel D, Oliveri R, Fernandez Pereira C, Bernardi V, OTNeill W, Palacios IF. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart* 2003;89:184-188.
 237. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC, Hurni M, Stumpe F, Ruchat P, von Segesser L, Urban P, Kappenbergler L. 5 year outcome in patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty or left internal mammary artery grafting. A prospective trial. *Circulation* 1999;99:3255-3259.
 238. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1235-1239; discussion 1239-1240.
 239. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts: effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216-219.
 240. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, Borst C, Buskens E, Grobbee DE, Robles De Medina EO, de Jaegere PP. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-1766.
 241. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359:1194-1199.
 242. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-28.
 243. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-2239.
 244. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-77.
 245. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10-16.
 246. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME InvestigatorS. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1505-1511.
 247. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461-468.
 248. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
 249. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777-786.
 250. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004;147:815-822.
 251. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.
 252. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.

253. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-2043.
254. Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, Burckhardt D, Burkart F. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:309-311.
255. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-1605.
256. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-970.
257. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T, Gaspardone A, Burnand B, Meier B, Versaci F, Tomai F, Bertel O, Pieper M, de Benedictis M, Eeckhout E. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting versus Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1116-1123.
258. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB III, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-1189.
259. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-225.
260. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-1124.
261. Joyce D, Loebe M, Noon GP, McRee S, Southard R, Thompson L, Skrabal C, Youker K, Torre-Amione G. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischaemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:454-457.
262. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG, Bonser RS, Camici P, Chattopadhyay S, Dutka D, Eastaugh J, Hampton J, Large S, Norell MS, Pennell DJ, Pepper J, Sanda S, Senior R, Smith D. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003;5:295-303.
263. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:351-356.
264. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005;293:1501-1508.
265. Brooks RC, Detre KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetics. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:287-292.
266. The BARI Investigators. 7 year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-1129.
267. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311-1315.
268. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-390.
269. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985;218:19-26.
270. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, Clark EC, Crombie IK. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1990;64:295-298.
271. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, Fried LP, Borhani NO, Tracy RP, Gardin JM, O'Leary DH. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:311-317.
272. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart-disease among American adults. *Am Heart J* 2000;139:371-377.
273. Campbell MJ, Elwood PC, Abbas S, Waters WE. Chest pain in women: a study of prevalence and mortality follow up in south Wales. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:17-20.
274. Shaper AG, Cook DG, Walker M, Macfarlane PW. Prevalence of ischaemic heart disease in middle aged British men. *Br Heart J* 1984;51:595-605.
275. Philpott S, Boynton PM, Feder G, Hemingway H. Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. *Soc Sci Med* 2001;52:1565-1575.
276. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, Kennedy JW, Fisher L, Judkins MP, Mock MB, Killip T. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981;64:360-367.
277. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-1540.
278. Villareal RP, Wilansky WJ. Noninvasive diagnostic testing. In: Wilansky WJ (ed.), *Heart Disease in Women*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. 149-157.
279. Osbakken MD, Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: an analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:272-283.
280. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, Olivetto I, Azzarelli A, Nannini E. The incremental prognostic value of pharmacological stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. *Eur Heart J* 2001;22:145-152.
281. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1975-1981.
282. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De Coster P, Brasseur LA, Beckers C, Detry JM. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71:535-542.
283. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994;309:563-566.
284. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995;91:1861-1871.
285. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-181.
286. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HW, Westerveld HE, Plokker HW, Voors AA, Brusckhe AV, van der Wall EE. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:911-918.
287. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Gender differences in the presentation and management of stable angina from the Euro Heart Survey. *Circulation* 2006;113:490-498.
288. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040-1042.
289. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-828.

290. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diab Care* 1998;21:1167-1172.
291. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. *Curr Diab Rep* 2003;3:19-27.
292. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* Published online ahead of print August 8, 2005; doi: 10.1093/eurheartj/ehi441.
293. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2005;28:1643-1648.
294. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE System of intensive diabetes self-management-2002 update. *Endocr Pract Suppl*; 8(suppl.):40-82.
295. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
296. Blendea MC, McFarlane SI, Isenovic ER, Gick G, Sowers JR. Heart disease in diabetic patients. *Curr Diab Rep* 2003;3:223-229.
297. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing* 1990;19:297-303.
298. Kurita A, Takase B, Uehata A, Maruyama T, Nishioka T, Sugahara H, Mizuno K, Isojima K, Satomura K. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. *Clin Cardiol* 1991; 14:886-890.
299. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Ostfeld AM, Hennekens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation* 1990;81:437-446.
300. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 1969;39:759-774.
301. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-1399.
302. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989;321:303-309.
303. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, Ronnevik PK. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. Prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. *Circulation* 1982;66: 1179-1184.
304. Metzger JP, Tabone X, Georges JL, Gueniche C, Detienne JP, Le Feuvre C, Vacheron A. Coronary angioplasty in patients 75 years and older; comparison with coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1994;15: 213-217.
305. Bonnier H, de Vries C, Michels R, el Gamal M. Initial and long-term results of coronary angioplasty and coronary bypass surgery in patients of 75 or older. *Br Heart J* 1993;70:122-125.
306. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Luscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002;23:355-370.
307. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1284-1292.
308. Faircloth ME, Redwood SR, Marber MS. Strategies for refractory angina-electric not eclectic? *Int J Clin Pract* 2004;58:650-652.
309. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:923-934.
310. Allen KB, Dowling RD, Angell WW, Gangahar DM, Fudge TL, Richenbacher W, Selinger SL, Petracek MR, Murphy D. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1228-1234.
311. Schneider J, Diegeler A, Krakor R, Walther T, Kluge R, Mohr FW. Transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:164-169.
312. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:519-524.

КОММЕНТАРИИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ (2006)

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

В этом номере мы публикуем вторую, заключительную часть важнейшего для практического врача документа – Рекомендаций по лечению больного стабильной стенокардией напряжения. Еще раз следует напомнить, что, как и все документы подобного рода, данные Рекомендации построены исключительно на принципах доказательной медицины. Во всех рекомендациях обязательно присутствует класс этих рекомендаций (для того чтобы уточнить, что обозначает каждый класс, врач всегда может обратиться к таблице, расположенной во введении), а также уровень доказательства. Знание класса рекомендаций всегда позволит практическому врачу оценить истинную роль выбираемого метода диагностики или лечения, а также конкретного лекарственного препарата.

Еще раз следует подчеркнуть, что в Рекомендациях содержатся данные о естественном течении заболевания у больного со стабильной стенокардией напряжения и отмечается, что прогноз жизни может отличаться в 10 раз (!), в зависимости от исходных клинических функциональных и анатомических факторов. Отсюда следует важнейшая задача практического врача – на всех этапах лечения пытаться максимально оценить риск осложнений и стратифицировать больных в разные группы риска (надо сказать, что задача эта на практике из рук вон плохо выполняется врачами и нередко больные невысокого риска получают огромный набор в большинстве своем ненужных им лекарств, в то время как больным очень высокого риска иногда забывают назначить даже аспирин и статины).

Публикуемые Рекомендации содержат очень четкий алгоритм оценки риска больного стабильной стенокардией напряжения, причем подсказки для оценки риска даются уже с первых минут обследования больного (сбор анамнеза, оценка физикальных данных, анализ данных ЭКГ, снятой в покое). Еще раз дается описание того, что называется типичной стенокардией напряжения, и подчеркивается, что диагноз может быть установлен только при наличии всех трех ее классических признаков (в противном случае стенокардия не может считаться типичной). Не лишним является и описание функциональных классов стенокардии, диагностика которых, с одной стороны, предельно кон-

кретна, с другой стороны, на практике используется очень формально и нередко дезориентирует врача.

Важно, что приводятся конкретные данные, свидетельствующие о повышенном риске, полученные при анализе ЭКГ, снятой в покое. Хотелось бы надеяться, что знакомство с этими признаками навсегда заставит отказаться от практикуемых сегодня терминов наподобие «нарушение питания миокарда», «признаки ухудшения коронарного кровоснабжения», «признаки метаболических нарушений миокарда» и т.д.

Наиболее простым и доступным методом оценки риска осложнений у больного стабильной стенокардией напряжения является проведение пробы с физической нагрузкой на тредмиле, метод, к сожалению, также весьма редко используемый отечественными кардиологами. В Рекомендациях приводится формула индекса Дьюка, позволяющая предсказать ежегодную смертность больных и соответственно поделить их на разные группы риска. Наиболее четкое впечатление о прогнозе болезни могут дать данные коронароангиографии, однако к этому методу рекомендуют прибегать лишь при наличии специальных показаний (они в Рекомендациях указаны).

Говоря о лечении, следует подчеркнуть, что в Рекомендациях впервые цели лечения четко разделяются на две основные: 1) улучшение прогноза жизни больного путем предупреждения инфаркта миокарда и смерти; 2) улучшение самочувствия больного в первую очередь за счет устранения основного симптома болезни – приступов стенокардии. Для решения каждой из этих целей приводится специальный алгоритм. Абсолютно необходимыми для улучшения прогноза жизни больного ИБС Рекомендации рассматривают:

аспирин (при отсутствии противопоказаний);

статины (независимо от исходного уровня холестерина !!!);

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в тех случаях, если у больного есть артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда или признаки нарушений функции левого желудочка, сахарный диабет;

бета-адреноблокаторы в тех случаях, когда больной перенес инфаркт миокарда или когда у него есть сердечная недостаточность.

Назначение ингибиторов АПФ всем больным ИБС с точки зрения Рекомендаций возможно, но класс рекомендаций такого подхода уже ниже (IIa). То же говорится о назначении клопидогреля вместо аспирина (это рекомендуется лишь в тех случаях, когда больные не могут принимать аспирин). Назначение статинов в высоких дозах рекомендуется лишь для больных с высоким риском осложнений (смертность более 2% в год), класс таких рекомендаций рассматривается как IIa.

В терапии, направленной на улучшение симптомов, к рекомендациям класса 1 относят назначение нитроглицерина под язык для купирования приступа стенокардии, высокоселективных бета-блокаторов в максимально переносимой дозе, обеспечивающих контроль ишемии в течение 24 ч. Лишь в случае непереносимости или недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов к ним рекомендуют добавлять нитраты пролонгированного действия или дигидропиридиновые антагонисты кальция.

Препараты нового поколения (ингибиторы синусового узла) рекомендуют использовать лишь при непереносимости бета-адреноблокаторов (класс рекомендаций IIa). Рекомендации считают возможным ис-

пользовать и препараты метаболического действия (либо как добавление к стандартной терапии, либо как замену ей при ее плохой переносимости), однако класс этих рекомендаций не высок (IIb).

В Рекомендациях подробно рассматриваются особенности применения методов реваскуляризации миокарда: коронарной ангиопластики и операций аорто-коронарного шунтирования. При решении вопроса о целесообразности выполнения каждой из этих процедур врач опять же должен в первую очередь исходить из степени риска осложнений ИБС у конкретного больного и рекомендовать выполнение этих процедур в первую очередь тогда, когда есть основания полагать, что они улучшат прогноз жизни больного.

В заключение хотелось бы выразить надежду, что публикация Рекомендаций по лечению больного стабильной стенокардией напряжения Европейского общества кардиологов позволит отечественным клиницистам ближе познакомиться с существующими международными стандартами лечения ишемической болезни сердца и напрямую использовать их в своей практической деятельности.



К юбилею академика М.М. Миррахимова

27 марта 2007 года исполняется 80 лет академику Российской Академии медицинских наук и Национальной Академии наук Кыргызской Республики Мирсаиду Мирхамидовичу Миррахимову.

Мирсаид Мирхамидович Миррахимов является выдающимся представителем интеллигенции Кыргызстана и одним из самых известных людей страны. Известный ученый-кардиолог, клинический физиолог, он создал оригинальную структурную ячейку в медицинской науке – направление горной медицины и является основоположником высокогорной кардиологии.

В 1967 г. по инициативе М.М. Миррахимова создается проблемная лаборатория «Физиология и патология организма человека в условиях высокогорья». В последующем организуется уникальная научно-клиническая база, расположенная на перевале Туя-Ашу (3 200 м над уровнем моря), проводятся многочисленные научно-практические экспедиции в высокогорье Памира и Тянь-Шаня.

Глубокие фундаментальные исследования процессов адаптации человека к условиям высокогорья наряду с клиническим изучением развития и течения различных заболеваний в горах позволили М.М. Миррахимову впервые в мировой практике разработать основные положения адаптации человека к экстремальным условиям гор. Впервые были изучены комплексные механизмы адаптации человека к экстремальным условиям высокогорья, разработаны критерии, выделены фазы адаптированности, описаны условия перехода физиологических смещений в патологические, предложена классификация вертикальной поясности гор, определены границы экстремальных высотных регионов, выше которых выявляются первые признаки вовлечения правого желудочка сердца как органа-мишени, выявлены индивидуальные характеристики особенностей приспособления к естественной гипоксии.

Существенный вклад был внесен М.М. Миррахимовым и в изучение перестройки кроветворной системы у человека в процессе приспособления к высотной гипоксии.

Открытые закономерности высокогорной физиологии он активно связал с клиническими исследованиями в кардиологии, пульмонологии, гематологии.

М.М. Миррахимовым впервые описаны клиника, диагностика, лечение и профилактика болезней высокогорья (острой горной болезни, высокогорного отека лёгких, высокогорного острого отека мозга, острого утомления миокарда, высотной лёгочной гипертензии), выявлено модифицирующее влияние горного климата на течение ряда внутренних болезней (коронарной болезни сердца, эссенциальной гипертензии, бронхиальной астмы, хронического бронхита, некоторых заболеваний крови и др.).

Изученные им механизмы адаптированных сдвигов в условиях высотной гипоксии позволили рекомендовать высокогорную адаптацию для повышения толерантности организма к разнообразным экстремальным факторам (гипоксия, высокая внешняя температура, гиподинамия, ускорение и др.), эффективно использовать её на практике для лечения различных заболеваний сердца, легких, крови, а также рекомендовать для успешных тренировок спортсменов, военных, космонавтов и других лиц, работа и проживание которых были связаны с высокогорьем.

Открытие основных биолого-физиологических закономерностей адаптации организма к горам, разработка методов ее оптимизации, описание и классификация высокогорных болезней, внедрение методов их лечения и профилактики, разработка критериев медицинского отбора людей для работы и проживания в высокогорных районах – все это существенным образом обогатило отечественную и мировую науку. Не меньшее значение имело и открытие модифицирующего влияния горного климата на течение и клинико-функциональные проявления различных форм патологии человека, а также терапевтических эффектов высокогорного климата для ряда внутренних болезней.

Высокий уровень научных исследований М.М. Миррахимова неоднократно подтверждался в ходе международного сотрудничества в научных программах с такими ведущими зарубежными научными центрами, как Институт медико-биологических проблем МЗ СССР, Национальный институт сердца, лёгких и крови США, Денверский университет штата Колорадо США, Кембриджский университет и Имперский колледж медицины Великобритании, Парижский университет Франции,

Брюссельский Свободный университет Бельгии, Клиника Франца Вольхарда университета Гумбольдта Германии, Институт физиологии и смежных наук Министерства обороны Индии, Варшавский институт туберкулеза и болезней легких Польши и др.

Академик М.М.Миррахимов – инициатор создания и совершенствования кардиологической службы в Кыргызской Республике (организация сети кардиологических отделений, кабинетов, реабилитационных центров, открытие в 1977 г. НИИ кардиологии, внедрение новых технологий диагностики, лечения и профилактики основных болезней сердца). НИИ кардиологии, ныне Национальный центр кардиологии и терапии (НЦКТ), основанный и возглавляемый по сей день М.М.Миррахимовым, за короткое время превратился в крупнейший национальный терапевтический центр. Оснащенный современным оборудованием и укомплектованный высококвалифицированными кадрами, НЦКТ сегодня – это научный центр международного уровня, высшее научно-лечебное учебно-производственное медицинское учреждение Кыргызской Республики в области кардиологии, внутренней и горной медицины, сердечно-сосудистой хирургии и молекулярной биологии. В НЦКТ созданы также отделения пульмонологии, нефрологии, ревматологии, гастроэнтерологии, эндокринологии.

М.М. Миррахимов внёс значительный вклад в развитие медицинского образования и подготовку медицинских кадров. Мудрый педагог, он очень чутко и заботливо относится к молодежи, уделяя много времени и внимания подготовке, творческому и профессиональному росту молодых специалистов. Руководимые М.М.Миррахимовым кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии и терапевтических дисциплин Кыргызско-Российского-Славянского университета являются одними из лучших среди подобного рода кафедр в СНГ. Его лекции – доходчивые и увлекательные, всегда отличаются блестящей формой подачи материала, простотой и доходчивостью изложения, новизной и многоплановостью материала. Свой богатейший опыт он щедро передает многочисленным ученикам. Им подготовлено более 100 докторов и кандидатов наук, создана школа кардиологов, включая специалистов по горной медицине. Его перу принадлежат более 700 научных трудов, из которых 30 – монографии. Он – автор 19 изобретений.

М.М.Миррахимов – активный общественный деятель. Он – первый президент Ассоциации кардиологов Центральной Азии, с 1995 г – элект-президент Ассоциации кардиологов СНГ, председатель общества терапевтов и кардиологов Кыргызской Республики, президент Ассоциации специализированных медицинских обществ Кыргызстана, член президиума ряда обществ

по медицине России, член редколлегии и редакционных советов 10 ведущих медицинских журналов, в том числе международных, главный редактор Центрально-Азиатского медицинского журнала, зам. главного редактора журнала «Кардиология СНГ», руководитель движения «Врачи за предотвращение ядерной войны». Неоднократно избирался депутатом Фрунзенского городского и Верховного Советов Кыргызской Республики и СССР. М.М.Миррахимову присвоено звание Почётного профессора Государственной медицинской академии г. Астана, Карагандинской государственной медицинской академии и Андижанского мединститута. Он член международных ассоциаций «Биология человека», «Хеморецепторы», «Горная медицина», а также член президиума Ассоциации народов Кыргызстана, активный сторонник сближения наций и народов.

Многолетний плодотворный труд М.М.Миррахимова отмечен многими высокими государственными наградами и премиями. Он награжден орденами: «Знак Почета» (1961, 1971), Октябрьской Революции (1976), В.И.Ленина (1981, 1987), Дружбы народов (1995), Манаса III степени (1997), Манаса I степени (2003); медалями «Золотая медаль Героя Социалистического Труда» (1987), 1000-летия Манаса (1996), Золотая медаль им. Е.И.Чазова «За выдающийся вклад в кардиологию» (1999), Золотая медаль «За защиту мира», Почетная золотая медаль Президента Кыргызской Республики «За выдающиеся научные достижения в XX столетии» (2001); серебряными медалями ВДНХ СССР, С.И. Вавилова, С.П.Боткина; медалью и дипломом «Человек 2000 года» (Американского биографического института); 4 Почетными Грамотами Верховного Совета КР. Удостоен почетных званий «Заслуженный врач КР» (1962), «Заслуженный деятель науки и техники КР» (1972), Лауреат Госпремии в области науки и техники КР (1978, 1984) и СССР (1981). В 2003 году удостоен международной премии «Даанышман» за беззаветное служение своей Родине, огромный вклад в отечественную медицину и благотворительную деятельность в поддержку детства и материнства.

Вся его деятельность отличается целенаправленным движением вперед, динамичностью, стремлением к развитию даже в самых трудных ситуациях.

Высокая внутренняя культура, доброжелательность, широкая эрудиция, активная жизненная позиция, чувство ответственности за судьбы людей позволяют М.М.Миррахимову и сегодня, в сложное время переходной экономики, оставаться признанным лидером своего коллектива, продолжать творческую деятельность, воспитывать учеников, направляя их усилия на поиск новых знаний и решение актуальных задач здравоохранения.

ИНФОРМАЦИЯ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ Министерства образования и науки Российской Федерации

О Перечне ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 20 апреля 2006г. N 227 в Положение о порядке присуждения учёных степеней внесены изменения, существенно повышающие уровень требований к материалам, выносимым на защиту докторской и кандидатской диссертации. Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации сформирован новый Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (далее - Перечень).

Перечень помимо изданий, выпускаемых в Российской Федерации, содержит раздел зарубежных изданий.

Для каждого российского издания указан его индекс в одном из общероссийских каталогов (ОАО "Роспечать", Объединенный каталог "Пресса России" или Общероссийский каталог "Почта России"), а также по рекомендации соответствующего экспертного совета приведено уточнение тематической направленности конкретного издания, в рамках которой будут учитываться публикации кандидатских и докторских исследований.

Отечественные издания, рекомендованные для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, отмечены в Перечне звездочками (*). Публикации результатов научных исследований соискателей ученой степени кандидата наук размещаются в любом издании указанного Перечня.

Все реквизиты зарубежных изданий, включенных в Перечень, можно узнать на соответствующих сайтах в Интернете.

Новый Перечень вводится в действие с 01 января 2007 года. Однако работы соискателей, опубликованные или принятые к печати до 31 декабря 2006 года изданиями, входившими в предыдущий Перечень, но не вошедшими в новый Перечень, после выхода

публикаций в свет учитываются при приёме и защите диссертаций.

Высшая аттестационная комиссия Министерства образования и науки Российской Федерации обращает внимание редакционных советов и лично редакторов отечественных журналов и изданий, включённых в Перечень, на необходимость оказания оперативной и бескорыстной поддержки аспирантам и соискателям в опубликовании научных материалов.

Ниже приводится сокращённый вариант Перечня, касающийся только отечественных медицинских журналов, рекомендованных ВАК. Полный вариант Перечня, а также Перечень зарубежных журналов, рекомендованных ВАК, можно найти на сайте ВАК: <http://vak.ed.gov.ru>

ПЕРЕЧЕНЬ

ведущих рецензируемых научных журналов и изданий по медицине, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (2006 г.)

(Утвержден Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации 30.11.2006)

- Акушерство и гинекология *
- Аллергология
- Аллергология и иммунология *
- Ангиология и сосудистая хирургия *
- Анестезиология и реаниматология *
- Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии *
- Анналы хирургии *
- Архив патологии *
- Биохимия *
- Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» *
- Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
- Бюллетень экспериментальной биологии и медицины *
- Вестник Волгоградского государственного медицинского университета *
- Вестник восстановительной медицины *

- Вестник дерматологии и венерологии *
- Вестник новых медицинских технологий
- Вестник оториноларингологии *
- Вестник офтальмологии *
- Вестник рентгенологии и радиологии*
- Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина *
- Вестник Российской академии медицинских наук *
- Вестник Санкт-Петербургского университета
Серия 11. Медицина *
- Вестник Санкт-Петербургской государственной
медицинской академии
- Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова *
- Вестник хирургии им. И.И. Грекова *
- Водоснабжение и санитарная техника *
- Военно-медицинский журнал *
- Вопросы биологической, медицинской
и фармацевтической химии *
- Вопросы вирусологии *
- Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии *
- Вопросы детской диетологии *
- Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной
физической культуры
- Вопросы наркологии *
- Вопросы онкологии *
- Вопросы питания *
- Вопросы практической педиатрии *
- Вопросы современной педиатрии *
- Врач *
- Гематология и трансфузиология *
- Гигиена и санитария *
- Дезинфекционное дело *
- Детская и подростковая реабилитация
- Детская онкология *
- Детская хирургия *
- Журнал акушерства и женских болезней *
- Журнал микробиологии, эпидемиологии
и иммунологии *
- Журнал неврологии и психиатрии
им. С.С. Корсакова + Stroke *
- Здоровье населения и среда обитания
- Здравоохранение Российской Федерации *
- Иммунология *
- Институт стоматологии *
- Инфекционные болезни *
- Казанский медицинский журнал *
- Кардиология *
- Клеточная трансплантология и тканевая инженерия *
- Клеточные технологии в биологии и медицине *
- Клиническая лабораторная диагностика *
- Клиническая медицина *
- Клиническая микробиология и антимикробная
химиотерапия
- Клиническая стоматология *
- Клиническая фармакология и терапия *
- Клинические перспективы гастроэнтерологии,
гепатологии *
- Кремлевская медицина. Клинический вестник
- Медико-социальная экспертиза и реабилитация *
- Медицина катастроф
- Медицина труда и промышленная экология *
- Медицинская иммунология *
- Медицинская наука и образование Урала
- Медицинская паразитология и паразитарные болезни *
- Медицинская радиология и радиационная
безопасность *
- Медицинское право
- Микология и фитопатология
- Молекулярная биология
- Молекулярная медицина *
- Морфологические ведомости *
- Морфология *
- Наркология *
- Неврологический вестник (журнал им. В.М. Бехтерева) *
- Неврологический журнал *
- Общая реаниматология *
- Общественное здоровье и здравоохранение *
- Онкоурология
- Офтальмохирургия *
- Паллиативная медицина и реабилитация *
- Патофизиология и экспериментальная терапия *
- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского *
- Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций
- Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории
медицины *
- Проблемы туберкулеза и болезней легких *
- Проблемы эндокринологии *
- Пульмонология *
- Рациональная фармакотерапия в кардиологии *
- Российская оториноларингология *
- Российский аллергологический журнал *
- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии
и колопроктологии *
- Российский журнал кожных и венерических болезней *
- Российский медико-биологический вестник
им. академика И.П. Павлова *
- Российский медицинский журнал
- Российский онкологический журнал *
- Российский педиатрический журнал *
- Российский психиатрический журнал *
- Российский стоматологический журнал *
- Российский физиологический журнал
им. И.М. Сеченова *
- Сахарный диабет *
- Сердечная недостаточность *
- Сибирский вестник психиатрии и наркологии *
- Сибирский медицинский журнал
- Сибирский онкологический журнал *
- Социология медицины
- Стоматология *
- Стоматология детского возраста и профилактика *
- Судебно-медицинская экспертиза
- Терапевтический архив *
- Травматология и ортопедия России *
- Уральский медицинский журнал
- Урология *
- Успехи геронтологии *
- Успехи современной биологии *
- Фармация
- Хирургия позвоночника*
- Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова *
- Эндоскопическая хирургия *
- Эпидемиология и инфекционные болезни *

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Ассоциация кардиологов стран СНГ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ И КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ

9-11 октября 2007 г., г. Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенном Российском национальном конгрессе кардиологов и Конгрессе кардиологов стран СНГ, который состоится 9-11 октября 2007 года в Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук (Ленинский проспект, 32А, проезд: ст. метро «Ленинский проспект»).

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. **Организационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) до 1 сентября 2007 г. – 1200 руб., с 1 сентября 2007 г. – 1400 руб. **Опубликование тезисов** (одна работа) – 300 руб. (Сумма не включает стоимость сборника тезисов).

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, Ассоциации кардиологов стран СНГ, председатели симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу
emanoshkina@gnicpm.ru
и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 в Отделении 2 Московского ГТУ

Банка России, ИНН 7744000599, КПП 775001001
Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2007; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2007.

Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 апреля 2007 г.

Убедительная просьба, заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт, через 1 интервал.

Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты,

выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: **emanoshkina@gnicpm.ru**, либо по почте в конверте на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла дается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (пример: Тезисы ИвановИИМосква2, Тезисы РНЦХМосква10).

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росздрави, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (Название тезиса, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта) .

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:
ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)
Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.
ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрави», Москва, Россия;
ЛГМУ, Луганск, Украина (точку не ставить)

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 10 апреля 2007 г., с пометкой "На конкурс" в 2 экземплярах следующие документы:

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),
- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),
- направление от учреждения,
- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.cardiosite.ru> после 20 августа 2007 г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 мин).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Доклады в рамках научной программы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Орленок» и «Академическая». По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии тел. (495) 730-61-18, факс (495) 956-89-34, e-mail: j.polyanskaya@intourist.ru Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г.Москва, Петроверигский пер. 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрави»

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактный тел./факс: (495) 624 45 93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме)

emanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы)

Официальный сайт:

<http://www.cardiosite.ru>
(информация по Конгрессу)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
участника объединенного Российского национального конгресса
кардиологов и Конгресса кардиологов стран СНГ

Москва, 9-11 октября 2007 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____

домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет
до 1 сентября 2007 года на электронный адрес:
emanoshkina@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93.
Зарегистрироваться можно и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

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. **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. **Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий.** В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
10. К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
11. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
12. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
13. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
14. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту.
15. В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
16. В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.».
17. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
18. Редколлегия имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (научного редактирования). Заключение и рекомендации научного редактора могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции, редколлегия может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
19. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статью, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
20. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
21. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
22. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

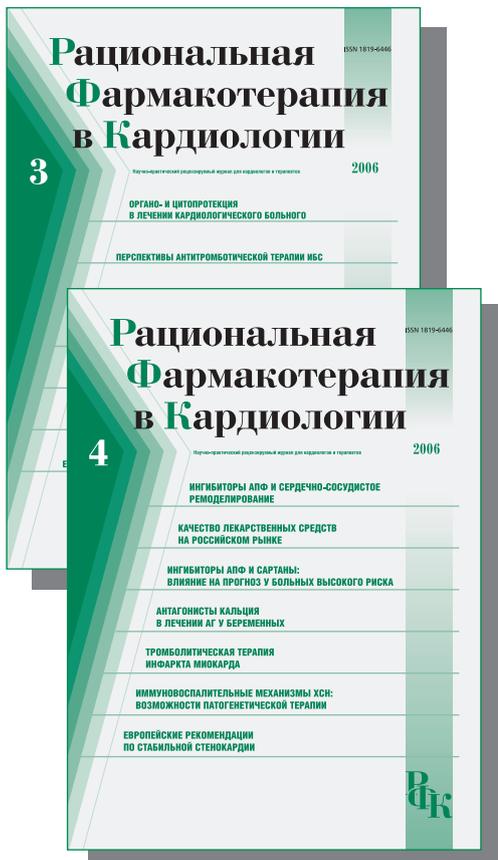
Статьи следует направлять по адресу:

Адрес редакции:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119

тел.: (495) 625-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru rpc@sticom.ru



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169), Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2007 года через издательство.

Вид подписки	Стоимость подписки на 2 полугодие 2007 года (3 номера)
Для индивидуальных подписчиков	360 руб
Для предприятий и организаций	630 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

2007

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Плательщик (подпись)

Кассир

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Плательщик (подпись)

Квитанция

Кассир



