

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446

2

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2007

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
РЕАКЦИИ ПРИ ИБС**

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО
ПРЕПАРАТА И ПРЕПАРАТА-ДЖЕНЕРИКА**

**СИМПАТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ У МОЛОДЫХ**

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ
И АЛГОРИТМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ
АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

РФК

Индап®

Индапамид, капс. 2,5 мг

Победитель во всех номинациях



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

КАЧЕСТВО

ЦЕНА



Индап
включен
в Федеральный
льготный
список
(ДЛО)*

Эффективная терапия артериальной гипертензии

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

PRO.MED.CS
Praha a.s.

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

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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрав



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, №2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Ольбинская Л.И.

Шальнова С.А.

Ответственный секретарь

Кутишенко Н.П.

Научный редактор

Аничков Д.А.

Александров Ан. А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Задонченко 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, Стромьнка, 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

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

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации (<http://vak.ed.gov.ru>) от 30.11.2006 утвержден новый (вступивший 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.

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: 5 раз в год.

Подписной индекс Роспечати: 20168 - для индивидуальных подписчиков, 20169 - для предприятий и учреждений

ЭНАМ[®] 
Эналаприла Малеат

2.5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

В гармонии с Вашим сердцем

Осуществляет эффективный контроль АД в течение суток

Защита органов-мишеней: сердца, сосудов, почек

Оказывает благоприятный эффект при метаболических нарушениях

Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений



СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА	5
--------------------	---

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Разрывы сердца при инфаркте миокарда: частота и предрасполагающие факторы (15-летнее наблюдение)

В.А.Шульман, С.Е.Головенкин, В.В.Радионова, Т.М.Парфенова, Г.В.Матюшин	6
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения

Ю. В. Гаврилов, В. А. Сулимов, В. И. Маколкин	11
---	----

Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца

Н.Э.Закирова, Н.Х.Хафизов, И.М.Карамова, А.Н.Закирова, Р.Г.Оганов	16
---	----

Опыт применения молсидомина у больных стабильной стенокардией

И.И. Синицина, В.А. Орлов, Г.Ю. Захарова, Т.А. Гембицкая	20
--	----

Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования

Н.П. Кутишенко, В.В.Якусевич, А.Д.Деев, С.Ю.Марцевич	26
--	----

Экологический стресс и его вклад в формирование гипертонической болезни и хронического обструктивного бронхита у жителей Ростова-на-Дону

Л. И. Кательницкая, С.А. Шальнова, Л. А. Хаишева, С. Е. Глова, Л. В. Суслова	31
--	----

Результаты амбулаторной программы эффективного лечения рефрактерной артериальной гипертензии

М.М. Батюшин, И.В. Деревянкина, М.З. Гасанов, О.В. Аюпова, К.И. Бабян, Ю.Н. Бойченко, Н.В. Васильченко, Т.А. Габызян, С.Х. Гайборян, И.С. Головатенко, Н.М. Демкова, Д.О. Дмитриев, Е.В. Киртава, О.Л. Котянкова, Г.В. Луданова, С.А. Ляшенко, А.Е. Малыгина, О.И. Порошенко, А.В. Свечникова, И.Ю. Сидоров, Е.В. Соляникова, И.Д. Ташеян, Е.А. Хейгетян, С.Е. Явруян	38
---	----

Артериальная гипертензия у молодых: эффективность симпатолитической терапии

Н.Н. Никитина, А.Г. Автандилов, К.Р. Петросян, С.Л. Петросов	43
--	----

Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II

В.С. Задионченко, Н.Б. Холодкова, О.И. Нестеренко, И.В. Погонченкова, А.М. Щикота, Ю.В. Игнатова, И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина, С.В. Круглов, Д.А. Покидышев, О.А. Земнина	48
---	----

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Оксидативный стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

К.С. Лексина, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, К.А. Алдушина	53
---	----

Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии

Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин, Н.А. Гасанов, В.Г. Кулес	59
---	----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Антагонисты кальция в клинической практике: фокус на метаболические и сосудистые эффекты

Д.В.Небиридзе	67
---------------------	----

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов (2006) по ведению больных с фибрилляцией предсердий

Отчет рабочей группы Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по практическим рекомендациям и комитета Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям	72
--	----

Комментарии к Рекомендациям Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов (2006 г.) по ведению больных с фибрилляцией предсердий

С.Р. Гиляревский	98
------------------------	----

НОВОСТИ, ИНФОРМАЦИЯ

Информация ВАК	100
----------------------	-----

Вниманию авторов	102
------------------------	-----

Подписка на журнал	103
--------------------------	-----

Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; v.3, N 2

CONTENTS

EDITORIAL	5
-----------------	---

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

Cardiac rupture in myocardial infarction: incidence and predisposing factors (15 year follow-up)

V.A. Shulman, S.E. Golovenkin, V.V. Radionov, T.M. Parfenova, G.V. Matyushin	6
--	---

ORIGINAL STUDIES

Nebivolol in treatment of stable exertional angina pectoris

Y.V. Gavrilov, V.A. Sulimov, V.I. Makolkin	11
--	----

Immuno-inflammatory response in ischemic heart disease

N.E.Zakirova, N.Kh.Khafizova, I.M.Karamova, A.N.Zakirova, R.G.Oganov	16
--	----

The experience of molsidomine usage in patients with stable angina pectoris

I.I. Sinitsina, V.A. Orlov, G.U. Zacharova, T.A. Gembitskaya	20
--	----

Assessment of therapeutical equivalency of original and generic indapamide in hypertensive patients by randomized cross-over study

N.P. Kutishenko, V.V. Yakusevich, A.D. Deev, S.Y. Martsevich	26
--	----

Ecological stress and its effects on essential hypertension and chronic obstructive bronchitis development in Rostov-on-Don inhabitants

L.I. Katelnitskaya, S.A. Shalnova, L.A. Haisheva, S.E. Glova, L.V. Suslova	31
--	----

Results of outpatient program on effective therapy of refractory arterial hypertension

M.M. Batyushin, I.V. Derevyankina, M.Z. Gasanov, O.V. Akopova, K. I. Babiyan, Y.N. Boychenko, N.V. Vasilchenko, T.A. Gabysyan, S.Ch. Gayboryan, I.S. Golovatenko, N.M. Demkova, D.O. Dmitriev, E.V. Kirtava, O.L. Kotyankova, G.V. Ludanova, S.A. Lyashenko, A.E. Malichina, O.I. Poroshenko, A.V.Svechnikova, I.Y. Sidorov, E.V. Solyannikova, I.D. Tascheyen, E.A. Heygetyan, S.E. Evruyan	38
--	----

Arterial hypertension in young people: efficacy of sympatholytic therapy

N.N. Nikitina, A.G. Avtandilov, K.R. Petrosyan, S.L. Petrosov	43
---	----

Correction of endothelial dysfunction in patients with chronic cor pulmonale by angiotensin II receptors antagonists

V.S. Zadionchenko, N.B. Holodkova, O.I. Nesterenko, I.V. Pogonchenkova, A.M. Shchikota, Y.V. Ignatova, I.Y. Malyshev, E.B. Manukhina, S.V. Kruglov, D.A. Pokidyshev, O.A. Zemina	48
--	----

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Oxidative stress and possibility to correct it with angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with myocardial infarction associated with diabetes mellitus type 2

K.S. Lexina, N.Y. Timofeeva, V.S. Zadionchenko, G.G. Shehian, K.A. Aldushina	53
--	----

Varfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy

D.A. Sychev, I.M. Antonov, S.V. Zagrebin, N.A. Gasanov, V.G. Kukes	59
--	----

POINT OF VIEW

Calcium antagonists in clinical practice: focus on metabolic and vascular effects

D.V. Nebieridze	67
-----------------------	----

THERAPY GUIDELINES

American College of Cardiology, American Heart Association and European Society of Cardiology (2006) Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation

A report of the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines.	72
---	----

Comments on Guidelines of American College of Cardiology, American Heart Association and European Society of Cardiology (2006) for the management of patients with atrial fibrillation

S.R. Gilyarevskiy	98
-------------------------	----

NEWS, INFORMATION

Higher Certifying Commission News	100
---	-----

To author's attention	102
-----------------------------	-----

Subscription to the journal	103
-----------------------------------	-----



ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

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

Открывает номер статья В.А. Шульмана и соавторов, посвященная проблеме разрывов сердца при инфаркте миокарда. Представлены результаты 15-летних наблюдений; показано, что адекватный контроль АД и ЧСС имеет большое значение для профилактики разрывов сердца.

Оригинальные исследования в основном посвящены ИБС и артериальной гипертензии. Ю.В. Гаврилов и соавторы провели сравнительное исследование антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола у больных стабильной стенокардией. Обнаружено, что небиволол более эффективно, по сравнению с метопрололом, уменьшает количество эпизодов «немой» ишемии миокарда. И.И. Синицина с соавторами изучили антиангинальную и антиишемическую активность молсидомина при стабильной стенокардии II-III функционального класса. Показано, что молсидомин уменьшает частоту приступов стенокардии и повышает толерантность к физической нагрузке у больных стенокардией.

Н.Э. Закирова и коллеги продемонстрировали взаимосвязь выраженности иммуновоспалительных реакций от тяжести функционального класса стенокардии у больных ИБС.

Н.П. Кутишенко и соавторы оценили терапевтическую эквивалентность оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертензией. Проведено рандомизированное перекрестное исследование. Оказалось, что статистически значимых различий в эффективности и безопасности препаратов нет.

Л.И. Кательническая и коллеги продемонстрировали взаимосвязь неблагоприятной экологической обстановки в Ростове-на-Дону с развитием гипертонической болезни и хронического обструктивного бронхита. М.М. Батюшин и соавторы на основании собственных данных представляют возможности повышения эффективности терапии больных с рефрактерной артериальной гипертензией. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем с помощью антагонистов рецепторов ангиотензина II – предмет исследования В.С. Задионченко и соавторов.

Актуальная проблема – артериальная гипертензия в сочетании с ожирением – рассмотрена в статье Н. Н. Никитиной и соавторов. Авторы оценили влияние агониста имидазолиновых рецепторов рилменидина на суточный профиль АД и активность симпатической нервной системы у молодых больных с артериальной гипертензией и обнаружили, что рилменидин наиболее эффективен у пациентов с сопутствующим ожирением.

Рубрику «Актуальные вопросы клинической фармакологии» открывает обзор К.С. Лексиной и соавторов, в котором представлены данные о роли оксидативного стресса в развитии ишемии миокарда, реперфузионного синдрома, эндотелиальной дисфункции, атерогенеза у больных сахарным диабетом 2 типа.

Статья Д.А. Сычева и коллег, посвящена принципиально новому методу дозирования варфарина – фармакогенетическому тестированию. Авторы анализируют алгоритмы дозирования варфарина, разработанные на основе этого метода.

В рубрике «Точка зрения» представлена статья Д.В. Небиеридзе, посвященная метаболическим и сосудистым эффектам антагонистов кальция. Особое внимание автор уделяет урежающим ритм антагонистам кальция, их влиянию на функцию эндотелия.

В этом номере журнала публикуются рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов по ведению больных с фибрилляцией предсердий. Комментарий к рекомендациям написал эксперт в этой области, профессор С.Р. Гиляревский.

В заключение хотел бы призвать авторов к активному сотрудничеству с журналом «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор П.Г. Оганов

РАЗРЫВЫ СЕРДЦА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ЧАСТОТА И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ (15-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В.А.Шульман, С.Е.Головенкин, В.В.Радионов, Т.М.Парфенова, Г.В.Матюшин

Красноярская государственная медицинская академия

Разрывы сердца при инфаркте миокарда: частота и predisposing факторы (15-летнее наблюдение)

В.А.Шульман, С.Е.Головенкин, В.В.Радионов, Т.М.Парфенова, Г.В.Матюшин

Красноярская государственная медицинская академия

Цель. Изучить частоту возникновения разрыва сердца (РС) у больных острым инфарктом миокарда (ИМ), а также факторов, способствующих его возникновению, за последние 15 лет.

Материал и методы. Проанализировано 1453 случая острого ИМ у больных, проходивших лечение в Красноярском городском кардиологическом центре. В группу I было включено 447 больных, лечившихся в 1989 г., в группу II – 475 пациентов, лечившихся в 1993 г., и в группу III – 531 пациент, проходивший лечение в 2003 г. Больные в группах не различались по полу, локализации и глубине ИМ, наличию в анамнезе ИМ, аритмий, сердечной недостаточности, сахарного диабета.

Результаты. В 1989 г. РС произошли у 4% больных ИМ, в 1993 г. – у 3,4%, в 2003 г. – у 1,9% ($p_{1,3} < 0,05$). Частота РС достоверно снижалась у женщин (7,2%; 5,7% и 1,6%), но не у мужчин. В 1989 и 1993 г. среднее артериальное давление (АД) в первые сутки ИМ у женщин было достоверно выше, чем у мужчин. В 2003 г. достоверных различий среднего АД у мужчин и женщин не выявлено. В 1989 г. средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в первые сутки ИМ у женщин была достоверно выше, чем у мужчин. В 1993 и 2003 г. таких различий не выявлено. В 2003 г. достоверно чаще, чем раньше, назначались таблетированные и инъекционные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), инъекционные нитраты, антикоагулянты, статины, тромболитические средства.

Заключение. Одним из наиболее эффективных путей профилактики РС у больных ИМ является адекватный контроль АД и ЧСС.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, разрыв сердца, прогноз

РФК 2007; 2:6-10

Cardiac rupture in myocardial infarction: incidence and predisposing factors (15 year follow-up)

V.A. Shulman, S.E. Golovenkin, V.V. Radionov, T.M. Parfenova, G.V. Matyushin

Krasnoyarsk State medical Academy

Aim. To evaluate the incidence of cardiac rupture (CR) in patients with acute myocardial infarction (MI) as well as predisposing factors during 15-year follow-up.

Material and methods. 1453 patients with acute MI who were admitted to Krasnoyarsk cardiological center during 1989, 1993 and 2003 years were studied. All patients were divided into three groups: group I - 447 patients, who were on treatment in 1989, group II - 475 patients of 1993, and group III - 531 patients of 2003. There were no differences in groups on patient sex, location and depth of MI, previous MI, arrhythmias, heart failure and diabetes mellitus.

Results. CR was found in 18 of 447 patients (4%) of group I (1989), in 16 of 475 patients (3,4%) of group II (1993) and in 10 of 531 patients (1,9%) of group III (2003), ($p_{1,3} < 0,05$). Incidence of CR significantly decreased from 1989 to 2003 in female patients (7,2%; 5,7% and 1,6% in 1989, 1993 and 2003, respectively; $p_{1,3} < 0,01$, $p_{2,3} < 0,05$). Incidence of CR in male patients didn't changed (2,5%, 1,8% and 2,1%, respectively). The average blood pressure (BP) during the first day of MI in female patients was higher than this in male ones in 1989 and 1993. There were no significant differences in BP between women and men in 2003. Heart rate (HR) during the first day of MI in female patients was higher than this in male patients in 1989. However in 1993 and 2003 there were no differences in HR between women and men. MI therapy more often included beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, intravenous nitrates, statins, thrombolytics and anticoagulants in 2003 than in 1989 and 1993.

Conclusion. Effective BP and HR control is the most effective way to prevent CR in patients with MI.

Key words: myocardial infarction, cardiac rupture, prognosis

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:6-10

Введение

Разрыв сердца (РС) - грозное осложнение инфаркта миокарда (ИМ), наблюдающееся у 2-5% пациентов [1-5]. Во второй половине XX в. были выявлены особенности течения ИМ, осложненного РС, разработаны критерии прогнозирования этого тяжелого осложнения [6-9]. Однако исследования динамики частоты возникновения РС и факторов, predisposing к их возникновению, за последние два десятилетия отсутствуют. Между тем за этот период в значительной мере изменилась тактика ведения больных

ИМ. Значительно более широко стали использоваться таблетированные и инъекционные β -адреноблокаторы, жидкие нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и другие препараты. Логично предположить, что это должно было способствовать снижению частоты РС, уменьшению их доли в структуре смертности больных ИМ. Цель нашего исследования заключалась в изучении частоты возникновения РС, а также факторов, способствующих их возникновению, в динамике за последние 15 лет.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 1453 больных ИМ, проходивших лечение в Красноярском городском кардиологическом центре в 1989, 1993 и 2003 гг. (в 1989 г. – 447; в 1993 г. – 475 и в 2003 г. – 531 пациент). Больные этих 3 групп существенно не различались по полу, локализации и глубине ИМ, наличию в анамнезе ИМ, аритмий, сердечной недостаточности, сахарного диабета. В более поздние годы пациенты были несколько старше, у них чаще регистрировалась артериальная гипертония (табл. 1).

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов SAS 6.12, STATISTICA 5.0 и EXCEL 7.0. Достоверность различий показателей при нормальном распределении оценивали по t-тесту Стьюдента для сопряженных и несопряженных совокупностей, а при отсутствии нормального распределения – по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Использовали также корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение

В 1989 г. РС произошли у 18 из 447 больных ИМ (4,0%), в 1993 г. – у 16 из 475 (3,4%) и в 2003 г. – у 10 из 531 (1,9%). Снижение частоты РС в 2003 г. по сравнению с 1989 г. было статистически значимым. При раздельном анализе частоты РС в зависимости от пола оказалось, что в 1989 и в 1993 гг. частота этого осложнения у женщин превышала таковую у мужчин. В 2003 г. это различие практически исчезло за счет резкого снижения частоты РС у женщин. У мужчин также имело место снижение частоты РС в 2003 г., но оно было значительно меньшим, чем у женщин (табл. 2).

Согласно данным литературы, одним из важнейших факторов риска РС при ИМ является повышенное артериальное давление (АД), при котором возрастает внутрижелудочковое давление и, соответственно, давление на инфарктированный участок миокарда [10]. Мы сравнили величину систолического и диастолического АД в 1-е сутки ИМ у мужчин и женщин в разные годы (рис. 1, 2). В 1989 и 1993 гг. среднее систолическое и диастолическое АД в 1-е сутки ИМ у женщин было достоверно выше, чем у мужчин. В 2003 г. эти показатели практически сравнялись за счет большего снижения исходного АД у женщин по сравнению с мужчинами. В результате в 2003 г. средние величины АД как у мужчин, так и у женщин оказались в пределах нормальных значений.

Важным фактором риска РС при ИМ является синусовая тахикардия [11–12]. В 1989 г. исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) у женщин была достоверно выше, чем у мужчин. В 2003 г. эти величины сравнялись за счет снижения ЧСС у женщин (табл. 3).

Значительное снижение показателей систоличе-

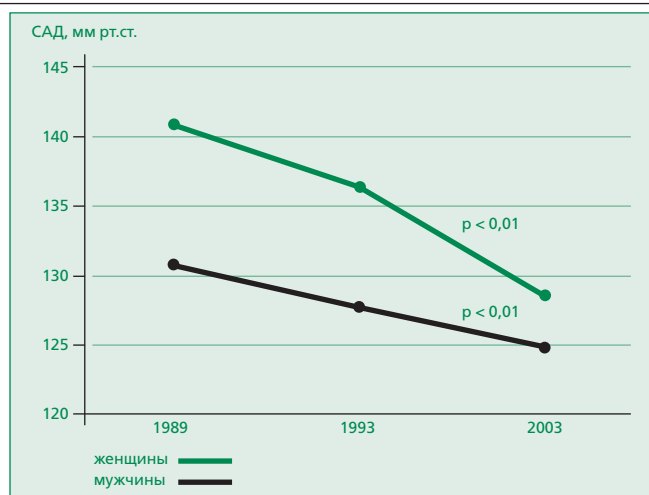


Рис. 1. Среднее систолическое АД в первые сутки госпитального периода у больных ОИМ



Рис. 2. Среднее диастолическое АД в первые сутки госпитального периода у больных ОИМ

ского и диастолического АД, а также ЧСС и приближение их к нормальным значениям может быть связано с более эффективной терапией ИМ в 2003 г. по сравнению с предыдущими годами (как на этапе скорой медицинской помощи, так и в стационаре). Сравнительная характеристика медикаментозной терапии в 1989, 1993 и 2003 гг. представлена в табл. 4.

Можно видеть, что за прошедшие 15 лет характер лечения ИМ изменился кардинально. Особого внимания заслуживает тот факт, что в 1989 г. ингибиторы АПФ и жидкие нитраты не назначались ни одному больному. В 2003 г. эти препараты получало большинство госпитализированных больных. Достоверно чаще стали применяться β -адреноблокаторы (таблетированные и инъекционные). Все это, несомненно, способствовало уменьшению внутрижелудочкового давления, снижению нагрузки на стенки левого желудочка и соответственно уменьшению частоты РС.

Полученные данные были подвергнуты корреляционному анализу. Во всех группах (1989, 1993 и 2003

Таблица 1. Характеристика больных инфарктом миокарда, проходивших лечение в 1989, 1993 и 2003 гг.

Показатель	1989 (1) n = 447	1993 (2) n = 475	2003 (3) n = 513	p
Возраст, лет	59,8±0,6	61,4±0,4	62,8±0,5	p _{1,3} < 0,05 p _{1,2} < 0,05 p _{2,3} < 0,05
Женский пол, n	153 (34,2%)	193 (40,6%)	185 (36,1%)	–
Инфаркт миокарда с волной Q, n	300 (67,1%)	300 (63,2%)	354 (69,0%)	–
Поражение передней и передне-боковой стенки левого желудочка, n	212 (47,4%)	244 (51,3%)	238 (46,4%)	–
ИМ в анамнезе, n	151 (33,8%)	172 (36,2%)	166 (32,4%)	–
Артериальная гипертензия, n	198 (44,3%)	318 (66,9%)	369 (71,9%)	p _{1,3} < 0,001 p _{1,2} < 0,001
Сахарный диабет, n	46 (10,3%)	57 (12,0%)	66 (12,9%)	–
Время от начала ИМ до госпитализации, ч	6,2±0,3	7,3±0,5	6,2±0,4	–

Таблица 2. Частота разрывов сердца у больных инфарктом миокарда (1989, 1993 и 2003 гг.)

Показатель	1989 (1)		1993 (2)		2003 (3)		p
Частота разрывов сердца у женщин	7,2% (у 11 из 153)	p<0,05	5,7% (у 11 из 193)	p<0,05	1,6% (у 3 из 188)	нд*	p _{1,3} < 0,01 p _{2,3} < 0,05
Частота разрывов сердца у мужчин	2,5% (у 7 из 276)		1,8% (у 5 из 282)		2,1% (у 7 из 343)		–
Всего	4,0% (у 18 из 447)		3,4% (у 16 из 475)		1,9% (у 10 из 531)		p _{1,3} < 0,05

* нд - различия недостоверны

Таблица 3. Средняя частота сердечных сокращений (в мин) в первые сутки острого инфаркта миокарда

Год	Женщины	Мужчины	p
1989	86,0±1,5	81,7±1,1	< 0,05
1993	85,0±1,3	85,1±1,9	–
2003	81,0±1,7	80,0±1,2	–

гг.) выявлена достоверная прямая корреляция между РС и возрастом, передней и передне-боковой локализацией ИМ, глубиной ИМ, нарушениями сердечного ритма. Обратная корреляция зарегистрирована между РС и назначением в составе комплексной терапии β-адреноблокаторов, антикоагулянтов (гепарина), антиагрегантов (аспирина), таблетированных нитратов, ингибиторов АПФ (табл. 5).

Корреляционный анализа, проведенный для мужчин и женщин отдельно, позволил выявить влияние на РС некоторых параметров, которые до разделения по полу достоверно не были связаны с этим осложнени-

ем. (табл. 6). Так, у женщин в 1989 и 1993 гг. наблюдалась достоверная корреляция между РС и средним систолическим и диастолическим АД в первые сутки заболевания. В 2003 г. у женщин эти параметры уже не были связаны друг с другом. У мужчин во все годы наблюдения корреляция между этими параметрами отсутствовала (табл. 7).

Снижение средней ЧСС у женщин в 2003 г. по сравнению с предыдущими годами привело к уменьшению коэффициентов корреляции между этим показателем и РС (см. табл. 6).

Таблица 4. Лечение больных инфарктом миокарда в 1989, 1993 и 2003 гг.

Вид терапии	1989 (1) n = 447	1993 (2) n = 475	2003 (3) n = 513	p
Тромболитическая терапия, n	21 (4,7%)	49 (10,3%)	125 (24,4%)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Инъекционные β -блокаторы, n	4 (0,89%)	3 (0,63%)	84 (16,4%)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Таблетированные β -блокаторы, n	220 (49,2%)	88 (18,5%)	371 (72,3%)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Инъекционные нитраты, n	0	26 (5,5%)	314 (61,2%)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
В/в нефракционированный гепарин, n	126 (28,2%)	168 (35,4%)	313 (61,0%)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
П/к низкомолекулярный гепарин, n	0	1 (0,21%)	319 (62,2%)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Ингибиторы АПФ, n	0	81 (17,1%)	396 (77,2%)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между частотой разрывов сердца и клинико-анамнестическими данными больных инфарктом миокарда

Показатель	1989 (1)		1993 (2)		2003 (3)	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	0,14	<0,01	0,16	<0,001	0,11	<0,05
Пол	- 0,12	<0,05	- 0,11	<0,05	0,00	–
Наличие ИМ в анамнезе	- 0,12	<0,01	- 0,09	<0,05	0,02	–
Сахарный диабет	0,01	–	0,11	<0,05	0,02	–
ИМ с волной Q	0,09	<0,05	0,10	<0,05	0,09	<0,05
Передняя/передне-боковая локализация ИМ	0,12	<0,01	0,16	<0,001	0,09	<0,05
Систолическое АД в первые сутки ИМ	0,07	–	0,06	–	- 0,07	–
Диастолическое АД в первые сутки ИМ	0,07	–	0,06	–	-0,06	–
Применение таблетированных β -адреноблокаторов	- 0,11	<0,05	- 0,09	<0,05	- 0,12	<0,01
Применение таблетированных нитратов	- 0,30	<0,001	- 0,27	<0,001	- 0,31	<0,001
Применение гепарина в/в	- 0,10	<0,05	- 0,20	<0,001	- 0,07	<0,05
Применение аспирина	- 0,23	<0,001	- 0,20	<0,001	- 0,25	<0,001
Применение ингибиторов АПФ	0,00	–	0,01	–	- 0,17	<0,001

Таблица 6. Коэффициенты корреляции между разрывом сердца и показателями гемодинамики у женщин в первые сутки инфаркта миокарда

Показатель	1989		1993		2003	
	r	p	r	p	r	p
Систолическое АД	0,17	<0,05	0,14	<0,05	0,01	–
Диастолическое АД	0,18	<0,05	0,15	<0,05	0,02	–
ЧСС	0,16	<0,05	0,07	–	0,01	–

Таблица 7. Коэффициенты корреляции между разрывом сердца и показателями гемодинамики у мужчин в первые сутки инфаркта миокарда

Показатель	1989		1993		2003	
	r	p	r	p	r	p
Систолическое АД	0,02	–	0,01	–	0,00	–
Диастолическое АД	0,03	–	0,00	–	0,01	–
ЧСС	0,03	–	0,10	–	0,01	–

Заключение

Корреляционный анализ обнаруживает прямую связь между показателями гемодинамики (АД, ЧСС) и частотой РС и обратную зависимость между частотой РС и назначением таких препаратов, как ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, жидкие нитраты. Эти данные подтверждают тот факт, что один из наиболее эффективных путей профилактики РС у больных ИМ - это адекватный контроль за показателями гемодинамики (АД, ЧСС). Снижение частоты РС у больных ИМ за последние 15 лет связано прежде всего с более активным назначением этим больным препаратов, положительно влияющих на гемодинамику.

Литература

1. Трофимов Г.А., Ардашев В.Н., Серова Л.С. и др. Разрыв сердца в остром периоде инфаркта миокарда, прогнозирование и пути профилактики. Клин мед 1994; 72(6):22-5.
2. Трофимов Г.А., Ардашев В.Н., Минин П.П. Прогнозирование и профилактика разрывов сердечной мышцы при инфаркте миокарда. Воен-мед журн 1993;(3):16-8.
3. Белова Е.О. Разрывы сердца при инфаркте миокарда в стационаре и на догоспитальном этапе. Дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 1995.
4. Голиков А.П., Полумисков В.Ю. Пути профилактики разрывов сердца при инфаркте миокарда. Тер арх 1986;58(6):48-53.
5. Голиков А.П., Рябинин В.А. Общие закономерности и типы гемодинамических изменений при инфаркте миокарда. Кардиология 1982;22(9):18-21.
6. Латфуллин И.А., Свиридкина Л.П., Болгарская А.П. Разрывы сердца при остром инфаркте миокарда. Казан мед журн 1991;(3)177-81.
7. Тарасов А.Н., Шварцман Э.Д., Митропольский А.Н., Ланцова Н.А.. Трансмуральный инфаркт миокарда и разрывы сердца. Клин мед 1984;62(11):51-4.
8. Яковлев Г.М., Ардашев В.Н. Разрывы и аневризмы сердца. Сов мед 1991;(4):43-7.
9. Torp-Pedersen C, Hansen FS, Pedersen A. Relation of left ventricular free wall rupture in acute myocardial infarction to forced immobilization. Am J Cardiol 1988;61(11):910-2.
10. Голиков А.П., Ершова Н.В., Рябинин В.А., Галанкина И.Е. Артериальное давление и гипердинамический синдром как фактор риска разрыва сердца при остром инфаркте миокарда. Тер арх 1984;56(4):11-6.
11. Гороховский В.И., Грузинов В.А. О роли гипертонической болезни в патогенезе разрыва сердечной мышцы у больных инфарктом миокарда. Сов мед 1973;36(9):138-42.
12. Ступницкий А.А. Разрывы миокарда. Клин мед 1984;62(6):79-85.

НЕБИВОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

Ю. В. Гаврилов, В. А. Сулимов, В. И. Маколкин

Кафедра факультетской терапии № 1 Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения

Ю. В. Гаврилов, В. А. Сулимов, В. И. Маколкин

Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Цель исследования. Изучение антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. Обследовано 100 больных с ИБС, имевших клиническую картину стабильной стенокардии напряжения и не имевших противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов. После контрольного периода длительностью 5-7 дней, методом случайного распределения 50 больным был назначен небиволол в начальной суточной дозе 5 мг 1 раз в день, а 50 больным - метопролол в начальной суточной дозе 50 мг два раза в день. Длительность лечения составляла 8 недель. Эффективность лечения оценивалась по результатам контрольных проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, контрольного суточного мониторирования ЭКГ.

Результаты. Небиволол в средней дозе 7,5 мг в сутки, через 56 дней применения, статистически достоверно ($p < 0.05$) увеличивает продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Антиангинальное и антиишемическое действие небиволола в дозе 7,5 мг 1 раз в сутки достоверно не уступает таковым действиям метопролола в средней дозе 175 мг в сутки. Небиволол достоверно более эффективно по сравнению с метопрололом ($p < 0.05$) уменьшает количество эпизодов «немой» ишемии миокарда.

Заключение. Небиволол является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, безболевого ишемия миокарда, небиволол, метопролол, антиангинальное и антиишемическое действие

РФК 2007; 2:11-15

Nebivolol in treatment of stable exertional angina pectoris

Y.V. Gavrilov, V.A. Sulimov, V.I. Makolkin

Chair of Faculty therapy №1, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

Aim. To evaluate antianginal and antiischemic efficiency of nebivolol in patients with stable angina pectoris.

Material and methods. 100 patients with ischemic heart disease showing stable exertional angina pectoris and having no contraindications to beta-blockers were studied. After 5-7 days of control period 50 randomly selected patients began to take nebivolol in initial dose of 5mg once daily and 50 patients started to take metoprolol in initial dose of 50 mg twice daily. Duration of treatment was 8 weeks. Efficiency of treatment was assessed according to the results of control treadmill assessment and control daily ECG monitoring.

Results. 56-day therapy with nebivolol at a dose of 7.5 mg per day results in increase in duration of treadmill test before angina or ST depression ($p < 0.05$). Antianginal and antiischemic effect of nebivolol 7.5 mg once daily is rather similar with that of metoprolol in average daily dose of 175 mg. Nebivolol compared to metoprolol significantly ($p < 0.05$) more effectively reduces the number of silent myocardial ischemia.

Conclusion. Nebivolol is an efficient antianginal and antiischemic drug for patients with stable exertional angina pectoris.

Key words: stable exertional angina pectoris, silent myocardial ischemia, nebivolol, metoprolol, antianginal and antiischemic action

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:11-15

Основными целями лечения больных ИБС следует признать улучшение прогноза за счет предотвращения инфаркта миокарда и смерти и сведение к минимуму или полное устранение симптомов [1-3]. Медикаментозное лечение (фармакотерапия) и сейчас остается основным методом в достижении этих целей и с успехом может осуществляться у большинства больных со стенокардией.

В настоящее время одними из самых «популярных» и эффективных лекарственных препаратов в кардиологии являются β -адреноблокаторы, которые занимают одно из главных мест в лечении больных со стабильной стенокардией. β -адреноблокаторы обладают антиангинальным и антиишемическим действием, способны улучшить прогноз у больных ИБС, перенесших

инфаркт миокарда. Помимо этого, β -адреноблокаторы продемонстрировали свою эффективность в отношении снижения частоты возникновения эпизодов «немой» ишемии миокарда, наличие которой на протяжении суток считается независимым предиктором неблагоприятного прогноза, а их устранение ассоциируется с положительным влиянием на течение ИБС [4,5].

Появление новых, более эффективных и безопасных препаратов, проведение специальных исследований доказывают перспективность и возможность применения β -адреноблокаторов у пожилых больных, у больных ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, при сердечной недостаточности, сахарном диабете [6]. Последние годы ознаменовались появлением ряда новых β -адреноблокаторов, которые обладают не

только собственно β -блокирующими свойствами, но и способностью приводить к вазодилатации. К подобным препаратам относится небиволол, представляющий собой высокоселективный β_1 -адреноблокатор, способный модулировать синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов и вызывающий эндотелийзависимую вазодилатацию [7-12].

Наличие у небиволола уникального комбинированного механизма действия (β -блокирующий эффект и способность к модуляции синтеза NO эндотелием) делает этот препарат чрезвычайно привлекательным для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, стабильной стенокардии напряжения [13, 14].

Целью исследования, проведенного на базе факультетской терапевтической клиники ММА им. И.М.Сеченова, была оценка эффективности и безопасности небиволола в лечении больных со стабильной стенокардией напряжения. Антиангинальная и антиишемическая эффективность небиволола сравнивалась с эффективностью метопролола, селективного β -адреноблокатора, успешно применяющегося при лечении стабильной стенокардии напряжения.

Материал и методы

В исследование было включено 100 человек (75 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 41 до 70 лет (средний возраст составил 56.7 ± 7.9 лет), страдавших стенокардией напряжения I-IV функционального класса по Канадской классификации.

В исследование не включались пациенты, имевшие противопоказания к назначению β -адреноблокаторов (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II или III степени), а также недостаточность кровообращения I-IV ФК по NYHA, фибрилляцию предсердий, клапанные пороки сердца, выраженный бронхообструктивный синдром, тяжелые поражения периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты. Не включались в исследование женщины детородного возраста, пациенты с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда, пациенты старше 70 лет, пациенты, неспособные к выполнению нагрузочного теста.

Всем пациентам до включения в исследование проводилась исходная проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле по модифицированному протоколу Bruce. При положительном результате пробы (типичный ангинозный приступ и/или динамика на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST не менее 0.1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j в любом отведении) пациенты включались в исследование и в дальнейшем рандомизировались в одну из 2 групп.

При проведении суточного мониторинга ЭКГ оценивали наличие и выраженность у пациентов эпи-

зодов «немой» ишемии миокарда. Как «немая» ишемия расценивались эпизоды ишемической депрессии сегмента ST не менее 0,1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j, продолжительностью не менее 1 мин, которые не сопровождались развитием типичного болевого синдрома, а также развитием эквивалентов стенокардии (дискомфорт, одышка и т. п.). Подсчитывали количество депрессий ST (комплексов QRS с депрессией сегмента ST), носящих болевой характер или характер «немой» ишемии.

Перед началом контрольного периода больным отменялась антиангинальная терапия, за исключением сублингвального приема нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. После контрольного периода в 5-7 дней методом случайного распределения пациенты были распределены на две группы. Одна группа, 50 человек, начала прием небиволола в начальной суточной дозе 5 мг, вторая группа, 50 человек - метопролола в начальной суточной дозе 100 мг. Эффективность лечения оценивалась через 14, 28 и 56 дней, когда всем больным проводились контрольные пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, суточное мониторирование ЭКГ. Как хороший результат при проведении тредмил-теста расценивался прирост времени нагрузочного теста до появления ангинозных болей и ишемической депрессии сегмента ST через 2 мин и более (критерий эффективности антиангинального препарата, разработанный в отделе профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ Росздрава).

Увеличение дозы препаратов (небиволола до 7,5 и 10 мг/сут, а метопролола до 150 и 200 мг/сут) на 14-й и 28-й дни лечения производилось в случае, если при контрольном исследовании переносимость физической нагрузки не возрастала на 2 мин и более, сохранялась высокая частота сердечных сокращений (более 70 ударов в минуту), уровень систолического АД был не менее 100 мм рт. ст., не было проявлений побочных действий препаратов.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы SPSS 10.0 for Windows. Все данные были проверены на нормальность распределения. Дальнейшее сравнение данных проводилось с использованием t-теста для парных выборок (сравнение в группе до и после) и t-теста для непарных выборок (сравнение между двумя группами). Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения средней ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

При оценке результатов серийных тестов с дозированной физической нагрузкой на тредмиле было подсчитано, что средняя доза небиволола, при которой удавалось достигнуть достоверного антиангинального и ан-

Таблица 1. Антиангинальное и антиишемическое действие небиволола по результатам серийных нагрузочных проб на тредмиле

Показатель	Исходные данные	Через 56 дней	Изменение	p
Продолжительность нагрузки до появления загрудинных болей, с	340,5±215,3	488,8±219,2	148,3±76,4	<0,05
Продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST, с	312,4±211,6	456,6±216,4	144,2±78,6	<0,05
Выполненная нагрузка в METS*	4,48±2,69	5,98±3,08	1,50±0,90	<0,05

* Здесь и далее выполненная нагрузка указана в метаболических единицах (METS), которые указывают, во сколько раз при возрастающих нагрузках увеличивается потребление кислорода по сравнению с его потреблением в состоянии покоя.

Таблица 2. Антиангинальное и антиишемическое действие метопролола по результатам серийных нагрузочных проб на тредмиле

Показатель	Исходные данные	Через 56 дней	Изменение	p
Продолжительность нагрузки до появления загрудинных болей, с	345,5±132,9	486,5 ± 129,6	141,0 ± 74,2	<0,05
Продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST, с	316,2±154,6	449,4 ± 166,4	133,2 ± 72,8	<0,05
Выполненная нагрузка в METS	4,39 ± 1,71	5,85 ± 2,64	1,47 ± 1,10	<0,05

Таблица 3. Сравнение антиангинального и антиишемического действия небиволола и метопролола по результатам серийных тестов с нагрузкой на тредмиле

Показатель	Прирост показателей через 56 дней		p
	небиволол	метопролол	
Продолжительность нагрузки до появления загрудинных болей, с	148,3 ± 76,4 (43,6 %)	142,5 ± 68,3 (41,7 %)	> 0,05
Продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST, с	144,2 ± 78,6 (46,2 %)	133,2 ± 72,8 (42,5 %)	> 0,05
Выполненная нагрузка в METS	1,50 ± 0,90 (33,5 %)	1,47 ± 1,10 (33,5 %)	> 0,05

тиишемического эффекта, составила 7,5 мг в сутки, доза метопролола – 175 мг в сутки. На фоне 8 нед. применения небиволола в средней дозе 7,5 мг и метопролола в средней дозе 175 мг в сутки у пациентов отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей переносимости физической нагрузки при проведении теста с дозированной физической нагрузкой на тредмиле. Данные, полученные при оценке результатов применения небиволола в дозе 7,5 мг в сутки, представлены в табл. 1. Разница исходных и контрольных данных статистически значима.

При оценке динамики продолжительности теста с физической нагрузкой на фоне приема метопролола в дозе 175 мг в сутки были получены сходные результаты (табл. 2).

Небиволол в средней суточной дозе 7,5 мг и метопролол в средней суточной дозе 175 мг демонстрируют

сходную антиангинальную (увеличение времени нагрузочного теста до появления болей) и антиишемическую (увеличение времени нагрузочного теста до появления ишемической депрессии сегмента ST) активность, при этом разница между группами статистически не значима ($p > 0,05$). Сравнительные данные по антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола представлены в табл. 3.

При комплексной оценке полученных результатов можно сделать вывод, что небиволол в средней суточной дозе 7,5 мг является эффективным препаратом для лечения стабильной стенокардии напряжения. Антиангинальное и антиишемическое действие небиволола в средней дозе 7,5 мг в сутки не уступает подобным эффектам метопролола в средней дозе 175 мг.

Кроме того, всем пациентам в обеих группах проводились исходное и контрольное суточное монито-

Таблица 4. Антиишемическое действие исследуемых препаратов по результатам суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	Небиволол			Метопролол		
	исходные данные	контроль через 56 дней	p	исходные данные	контроль через 56 дней	p
Количество депрессий ST, сопр. болями, n	1473±742	675±223	<0,05	1512 ± 854	682 ± 232	<0,05
Количество безболевого депрессий ST, n	1051±707	405±171	<0,05	1008 ± 672	623 ± 191	<0,05

Таблица 5. Сравнение антиишемического действия небиволола и метопролола по результатам суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	Небиволол	Метопролол	p
Уменьшение количества депрессий ST, сопровождающихся болями, n	798 ± 384 (53 %)	830 ± 344 (54 %)	> 0,05
Уменьшение количества безболевых депрессий ST, n	646 ± 234 (60 %)	385 ± 207 (38 %)	< 0,05

рирование ЭКГ по Holter. При этом у 30 пациентов (60%) в группе небиволола и у 26 пациентов (52%) в группе метопролола отмечались эпизоды ишемической депрессии миокарда, которые не сопровождались развитием болевого синдрома («немая» ишемия миокарда). «Немая» ишемия миокарда возникала у пациентов как в дневное время, так и в ночные часы, при этом не было отмечено четкой связи с частотой сердечных сокращений и физической нагрузкой.

Оба препарата (небиволол в среднесуточной дозе 7.5 мг, и метопролол в среднесуточной дозе 175 мг) статистически значимо снижали частоту возникновения эпизодов ишемии миокарда через 8 недель применения ($p < 0.05$). Динамика уменьшения количества эпизодов ишемии миокарда (количества депрессий сегмента ST) по результатам суточного мониторирования ЭКГ после 8 нед приема исследуемых препаратов представлена в табл. 4.

Сравнительные данные по двум группам (уменьшение количества депрессий ST при суточном мониторировании ЭКГ через 56 дней приема препаратов) представлены в табл. 5.

Таким образом, на фоне терапии метопрололом в средней суточной дозе 175 мг и небивололом в средней дозе 7,5 мг отмечено снижение частоты возникновения эпизодов ишемии миокарда, которая сопровождается ангинозными болями (на 54 и 53% соответственно); различия между группами были статистически незначимы. Однако небиволол оказался более эффективным в отношении снижения частоты воз-

никновения эпизодов «немой» ишемии (60 против 38% в группе метопролола, $p < 0.05$).

Нам не удалось найти данных по прямым сравнительным исследованиям антиишемического и антиангинального действия небиволола и метопролола. Однако полученные результаты в целом согласуются с данными других исследователей о влиянии небиволола и метопролола на показатели переносимости нагрузки и ЧСС при стабильной стенокардии [9-11, 15].

Интересными и немаловажными представляются результаты влияния небиволола на «немую» ишемию миокарда. Несмотря на большое количество работ, посвященных «немой» ишемии миокарда, в настоящее время механизмы ее возникновения не до конца понятны. Некоторые авторы считают, что наличие эпизодов «немой» ишемии миокарда свидетельствует о более выраженном поражении коронарного русла.

Более выраженное снижение количества эпизодов «немой» ишемии миокарда на фоне терапии небивололом в рамках данной работы не имеет однозначной трактовки. Нельзя исключить, что полученный результат объясняется наличием у небиволола функции модуляции синтеза NO, благодаря которой препарат может регулировать местную сосудодвигательную функцию эндотелия на уровне коронарного русла. Кроме того, NO приписывается антиагрегантная и антиоксидантная функции [8,9,12], что также могло вносить свой вклад в антиишемическое действие небиволола.

Более выраженное действие небиволола на «немую» ишемию миокарда и сравнимое антиангинальное и антиишемическое действие 2 препаратов позволяет надеяться, что долгосрочная терапия небивололом будет не менее эффективна у больных со стабильной стенокардией напряжения, чем терапия метопрололом.

Заключение

Небиволол в средней дозе 7.5 мг в сутки является эффективным препаратом для лечения стабильной стенокардии напряжения. На фоне терапии небивололом достоверно улучшаются такие показатели переносимости физической нагрузки, как увеличение продолжительности нагрузки до появления ангинозных болей (антиангинальное действие препарата), увеличение продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST (антиишемическое действие пре-

парата), повышение величины выполненной нагрузки. Невиволол уменьшает количество эпизодов «немой» ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией. На фоне приема небиволола достоверно снижается частота приступов стенокардии и уменьшается количество потребляемого нитроглицерина.

Эффективность небиволола в средней дозе 7,5 мг в сутки в отношении прироста переносимости нагрузки, повышения порога ишемии миокарда, снижения частоты ангинозных приступов не уступает таковой при применении метопролола в средней дозе 175 мг в сутки.

Литература

1. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов. РМЖ 2006; 14(20):1402-6.
2. Чазов Е.И. Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца. Тер арх 2000;(9):5-9.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: БИНОМ – СПб.: Невский диалект, 2002.
4. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей. Под редакцией Е. И. Чазова. М.: Медицина. 1992., т. 1.
5. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты её развития. Механизмы формирования безболевой ишемии миокарда. Кардиология 1997;(2):90-7.
6. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease. Cardio-vasc Drugs Ther 1997;11:219-25.
7. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effects of Nebivolol. JRF Clinical Research Report on R67555. January 1995.
8. Cheymol G., Woestenborghs R., Snoeck E., et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:493-8.
9. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of nebivolol in stable angina of effort. Drug Invest 1991;3(Suppl 1):86-98.
10. Ruf G, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. Int J Cardiol 1994;43:279-85.
11. Ulvenstam G. A single blind dose-ranging study of the effect of nebivolol in patients with angina pectoris. Drug Invest 1991;3(Suppl. 1):199-200.
12. Маколкин В.И. Невиволол - представитель нового поколения б-адреноблокаторов. Кардиология 2000;(12):69-71.
13. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваск тер профилактик 2003;2(4):26-30.
14. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал 2001;(3). <http://medi.ru/doc/7710301.htm>
15. Затеищikov Д.А. Метопролол. Применение в кардиологии. Кардиология 1997;(5):92-5.

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.Э.Закирова, Н.Х.Хафизов, И.М.Карамова, А.Н.Закирова, Р.Г.Оганов*

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

*Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца

Н.Э.Закирова, Н.Х.Хафизов, И.М.Карамова, А.Н.Закирова, Р.Г.Оганов*

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

*Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Оценить роль иммуновоспалительных реакций в развитии стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 83 больных ИБС, из них у 30 диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 – стенокардия IV ФК. 25 здоровых лиц были включены в контрольную группу. Для верификации ИБС использованы велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Для характеристики иммуновоспалительных реакций иммуноферментным методом определяли уровень С-реактивного белка (С-РБ) и провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Также определяли уровень противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 и интерлейкина-10 (ИЛ-4, ИЛ-10).

Результаты. При стенокардии II ФК установлен повышенный уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 при нормальном уровне С-РБ и провоспалительных цитокинов. Стенокардия III ФК ассоциировалась с умеренным повышением С-РБ и нормальным уровнем ИЛ-4 и ИЛ-10. Стенокардия IV ФК характеризовалась максимальным уровнем провоспалительных цитокинов и С-РБ при минимальном уровне ИЛ-4 и ИЛ-10.

Заключение. Выраженность иммуновоспалительных реакций у больных ИБС зависит от тяжести ФК стенокардии. Стенокардия IV ФК сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов при дефиците ИЛ-4 и ИЛ-10.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, иммуновоспалительные реакции, цитокины

РФК 2007; 2:16-19

Immuno-inflammatory response in ischemic heart disease

N.E.Zakirova, N.Kh.Khafizova, I.M.Karamova, A.N.Zakirova, R.G.Oganov*

Bashkir State Medical University of Roszdrav, Ufa

*State Research centre of preventative medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To estimate the role of immuno-inflammatory response in developing of angina pectoris in patients with ischemic heart disease (IHD).

Material and methods: The study included 83 patients with IHD and angina pectoris of functional class (FC) II (30 patients), III (27 patients) and IV (26 patients). The control group included 25 healthy persons. Bicycle burden test, daily ECG monitoring and echocardiography were used to verify of IHD. Levels of C-reactive protein (CRP), pro-inflammatory cytokines: interleukin-1 β , interleukin-6 (IL-1 β , IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were examined by immunoenzyme method. Levels of anti-inflammatory cytokines were also defined: interleukin-4 and interleukin-10 (IL-4, IL-10).

Results. Increased levels of IL-4 and IL-10 with normal CRP and pro-inflammatory cytokine levels were observed in patients with angina of FC-II. Angina of FC-III was associated with a moderate increase in CRP level and normal levels of IL-4 and IL-10. The maximal levels of CRP and pro-inflammatory cytokines as well as minimal levels of anti-inflammatory cytokines were observed in patients with FC-IV angina pectoris.

Conclusion. The immuno-inflammatory response depends on angina pectoris severity in patients with IHD. Severe angina pectoris is accompanied by raised expression of pro-inflammatory cytokines and deficiency of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: ischemic heart disease, angina pectoris, immuno-inflammatory response, cytokines

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:16-19

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся высоким риском сосудистых событий и смерти [1].

В последние годы существенное значение в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ИБС придается иммуновоспалительным реакциям. К потенциальным провоспалительным факторам относятся окисленные липопротеиды низкой плотности и провоспалительные цитокины [2, 3]. Про- и противовоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируя клетки эндотелия и индуцируя экспрессию молекул адгезии, протромботическую активность эндотелия [4]. Реальность воспалительной теории атеросклероза подтверждается обнаружением в крови больных с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего ИБС, повышенного уровня маркеров системного воспалительного ответа, из которых наиболее изучен С-реактивный белок (С-РБ) [5]. Роль таких медиаторов воспаления, как про- и противовоспалительные цитокины, в клинических условиях у больных ИБС остается недостаточно ясной, между тем в эксперименте подтверждено их участие в становлении хронического воспаления [6].

Цель исследования – оценка роли иммуновоспалительных реакций в развитии стенокардии у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 83 больных ИБС со стабильной стенокардией (все мужчины, средний возраст 53,3 $\pm$ 4,2 лет); из них у 30 человек диагностирована сте-

нокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 – стенокардия IV ФК. У большинства больных стенокардией II (66,7%), III (77,8%) и IV ФК (84,6%) в анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда.

Диагноз ИБС устанавливали на основании клинических, инструментальных, лабораторных данных. Обращали внимание на типичность ангинозного синдрома, специфичность изменений показателей ЭКГ в покое, при суточном мониторировании и при нагрузке на велоэргометре (ВЭМ); на данные эхокардиографии (ЭХОКГ).

Больные с артериальной гипертонией III степени, сложными нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК (NYHA), тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринных органов, требующими коррекции, в исследование не включались. Из исследования исключались также пациенты с активными воспалительными процессами, онкологическими и иммунопатологическими заболеваниями.

Базисная терапия при ИБС включала антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин – добровольцев (средний возраст $49,9 \pm 6,1$ лет), у которых были выполнены ВЭМ – для исключения скрытой коронарной недостаточности, ЭхоКГ – для исключения поражений миокарда и клапанного аппарата, дуплексное сканирование сонных артерий – для исключения атеросклероза некоронарной локализации, исследование липидов крови.

Для верификации ИБС и определения толерантности к физической нагрузке проведена ВЭМ, для регистрации эпизодов ишемии миокарда осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ. Исследование внутрисердечной гемодинамики выполнено с помощью ЭхоКГ по методике, рекомендованной Американским обществом эхокардиографистов. Для характеристики иммуновоспалительных реакций изучали содержание С-РБ, уровень провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6,

ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica for Windows 6.0. Данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Для определения роли иммуновоспалительных реакций в развитии ИБС изучены показатели С-РБ, про- и противовоспалительных цитокинов у больных ИБС с разными ФК стенокардии (табл. 1).

Установлено, что уровень С-РБ при стенокардии II ФК находился в пределах нормы и значимо возрастал при повышении ФК стенокардии. Показатели С-РБ у больных стенокардией III и IV ФК превышали в 1,8 и 2,6 раза данные здоровых лиц. Максимальные параметры С-РБ выявлены при стенокардии IV ФК, их значения не только значимо отличались от контроля, но и существенно превышали данные больных стенокардией II и III ФК.

Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 при стенокардии II ФК имела тенденцию к повышению, а при стенокардии III ФК была увеличена на 35,3% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При стенокардии IV ФК наблюдались наибольшие значения ИЛ-6, которые существенно превышали аналогичные показатели у здоровых и больных стенокардией II ФК. При корреляционном анализе, проведенном у больных стенокардией IV ФК, выявлены прямые взаимосвязи между ИЛ-6 и С-РБ ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

При оценке уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии обнаружено, что при стенокардии III и IV ФК его концентрация была выше, чем у здоровых лиц (40,2 против 53,6; $p < 0,01$), а при стенокардии II ФК имела

Таблица 1. Уровни С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов при ИБС ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=25)	Стабильная стенокардия		
		I-II ФК (n=30)	III ФК (n=27)	IV ФК (n=26)
С-РБ, мг/л	$2,2 \pm 0,36$	$2,4 \pm 0,18$	$4,1 \pm 0,48^{ab}$	$5,8 \pm 0,71^{abc}$
ИЛ-1 β , пг/мл	$35,6 \pm 4,14$	$37,1 \pm 3,93$	$49,9 \pm 4,02^a$	$54,7 \pm 3,76^{ab}$
ИЛ-6, пг/мл	$42,5 \pm 3,92$	$50,4 \pm 0,45$	$57,5 \pm 4,74^a$	$68,2 \pm 6,81^{ab}$
ФНО- α , пг/мл	$21,2 \pm 2,89$	$25,6 \pm 2,11$	$35,3 \pm 4,86^a$	$50,6 \pm 5,25^{abc}$
ИЛ-4, пг/мл	$122,6 \pm 11,90$	$163,3 \pm 12,81^a$	$131,6 \pm 13,22$	$105,7 \pm 9,56^b$
ИЛ-10, пг/мл	$15,3 \pm 0,88$	$20,1 \pm 2,04^a$	$16,6 \pm 0,91^b$	$12,1 \pm 1,02^{abc}$

Примечание: а – значимость различий с контролем; б – стенокардией II ФК; с – стенокардией III ФК (при $p < 0,05$)

только тенденция к возрастанию ($p > 0,05$). Максимальные величины ИЛ-1 β , превышающие не только показатели контрольной группы, но и больных стенокардией II ФК (47,4%; $p < 0,01$), наблюдались при стенокардии IV ФК.

Концентрация ФНО- α – провоспалительного цитокина, играющего ключевую роль в процессах воспаления, при стенокардии II ФК не отличалась от контроля, но достигала максимальных значений при стенокардии III-IV ФК. Наиболее высокий уровень ФНО- α обнаружен при стенокардии IV ФК (более чем в 2 раза превышает аналогичные показатели в контрольной группе и у больных стенокардией II ФК).

Таким образом, у больных ИБС установлен факт повышения в крови уровня С-РБ и показателей провоспалительных цитокинов, при этом выраженность экспрессии маркеров воспаления ассоциируется с ФК стенокардии.

Известно, что ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют клеточный иммунный ответ и относятся к противовоспалительным цитокинам. Установлено, что уровень ИЛ-4 у больных стабильной стенокардией (общая группа) не отличался от контроля ($128,2 \pm 10,73$ против $122,6 \pm 11,90$; $p > 0,05$). Не обнаружено существенных различий с величинами здоровых лиц и больных стенокардией III ФК. В то же время при стенокардии II ФК содержание ИЛ-4 было увеличено на 31,4% по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Интересно отметить, что при стенокардии IV ФК имелась тенденция к снижению концентрации ИЛ-4 по сравнению с контрольной группой. Более того, концентрация ИЛ-4 при стенокардии IV ФК была достоверно меньше (на 35,3%), чем при стенокардии II ФК.

Уровень ИЛ-10 при стенокардии II ФК был увеличен по сравнению с контролем (31,4%; $p < 0,01$), а при стенокардии III ФК не отличался от контрольной группы. Тем не менее, уровень ИЛ-10 был на 22,4% меньше, чем у больных стенокардией II ФК ($p < 0,05$). Самые низкие величины ИЛ-10 обнаружены при стенокардии IV ФК.

Следовательно, по мере нарастания ФК стенокардии уровни противовоспалительных цитокинов прогрессивно снижаются с достижением минимальных величин при IV ФК.

Обсуждение

В последние годы большое значение в патогенезе атеросклероза и ИБС придается иммуновоспалительным реакциям, при этом существенная роль принадлежит активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления [2, 7]. Наиболее изучено значение С-РБ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что увеличение С-РБ взаимосвязано с тяжестью

атеросклероза коронарных, мозговых и периферических артерий [8], риском повторных ишемических атак у больных стенокардией. В нашем исследовании установлено, что изменение уровня С-РБ связано с ФК стенокардии и наиболее выражено при высоком IV ФК.

Известно, что синтез и секреция С-РБ регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-6, а также ИЛ-1 и ФНО- α на уровне транскрипции гена С-РБ [10]. ИЛ-6 играет важную роль в системном воспалении как основной медиатор острой фазы, стимулирующий выработку белков острой фазы гепатоцитами. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагулянтные реакции [10, 11]. Кроме того, он участвует в иммунорегуляции, действуя на процессы пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов. Полученные нами результаты, указывающие на повышение уровня ИЛ-6 у больных стабильной стенокардией по мере нарастания ФК, согласуются с данными литературы, в которых установлена корреляция между показателями С-РБ, ИЛ-6, ФНО- α и выраженностью атеросклероза коронарных артерий (по данным коронарографии) [13]. Кроме того, в нескольких проспективных исследованиях [8, 12] показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

ИЛ-1 β является главным медиатором, ответственным за развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [13]. В литературе имеются сведения, что нарушение коронарного кровотока с ишемией миокарда ведет к повышению его содержания в крови [11]. Вместе с тем имеются сообщения и об отсутствии системной активации ИЛ-1 β как при стабильной, так и нестабильной стенокардии [14].

Нами установлено, что выраженность экспрессии ИЛ-1 β зависит от ФК стенокардии и наиболее значима при стенокардии IV ФК. Следует полагать, что ИЛ-1 β принимает активное участие в развитии атеросклероза, что, по-видимому, обусловлено его влиянием на функцию эндотелия и систему свертывания крови, способностью индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул, стимулировать прокоагулянтную активность и воздействовать на метаболизм липидов [15].

ФНО- α – один из наиболее активных цитокинов, играет ключевую роль в процессе воспаления. Взаимодействие ФНО- α со специфическими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных медиаторов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, а также гормонов. Кроме того, ФНО- α принимает участие в регу-

ляции апоптоза клеток [2, 16, 17]. Нами установлено, что у больных ИБС отмечается повышение уровня ФНО- α , сопряженное с ФК стенокардии.

Таким образом, высокий ФК стенокардии ассоциируется с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о наличии уже на этапе стабильной стенокардии персистирующего воспаления, которое, в свою очередь, повышает риск тромботических осложнений и острого коронарного синдрома.

Нами изучены активные медиаторы воспаления, характеризующиеся различной направленностью, при этом ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α относятся к провоспалительным цитокинам, а ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют клеточный иммунный ответ. ИЛ-10, являясь основным противовоспалительным цитокином, выступает как фактор подавления активности макрофагов, угнетает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), уменьшает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1) и снижает цитотоксичность [16, 18, 19]. Имеются данные, что ИЛ-10 стимулирует фибринолиз и замедляет свертывание крови. Нами показано, что ИЛ-4 и ИЛ-10 при стенокардии II ФК были статистически значимо увеличены по сравнению с контрольной группой, а при стенокардии IV ФК существенно снижены и достигают минимальных величин.

Таким образом, стенокардия II ФК характеризуется высокими показателями противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 при нормальных значениях ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . По мере нарастания ФК стенокардии уровень провоспалительных цитокинов повышается, а концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 снижается. Наиболее значимые изменения цитокинового статуса об-

наружены при стенокардии IV ФК: гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α при дефиците ИЛ-4 и ИЛ-10.

Равновесие, наблюдающееся при стабильном течении стенокардии II ФК, по-видимому, является следствием одного из физиологических механизмов регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами и отражает возможность подавления процессов воспаления в атероматозной бляшке за счет блокады секреции провоспалительных цитокинов при повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10.

При стенокардии IV ФК механизмы регуляции в цитокиновой сети представляются нарушенными и не срабатывают, развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с гиперэкспрессией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , способных оказать кардиодепрессивное действие [20, 21], усилить ишемию миокарда и, таким образом существенно изменить клиническое течение заболевания.

Заключение

При стабильной стенокардии II ФК выявлены высокие уровни противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) при нормальных значениях С-РБ и провоспалительных цитокинов. Стенокардия III ФК ассоциируется с умеренным повышением параметров С-РБ и провоспалительных цитокинов на фоне контрольных значений ИЛ-4 и ИЛ-10. Стабильная стенокардия IV ФК характеризуется максимальными концентрациями провоспалительных цитокинов и С-РБ и минимальными – ИЛ-4 и ИЛ-10.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007;(1):4-7.
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Тер арх 2002;(5):80-5.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
- Harrison D.G. Endothelial function and oxidants stress. Clin Cardiol 1997;20(11 Suppl 2):II-11-7.
- Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. Кардиология 1999;39(2):81-5.
- Hansson G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1997;8(5):301-11.
- Bachetti J., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation. Eur Heart J. 1998;19(5):681-2.
- Ridker P., Hennekens C., Buring J.E., Ribai N. C-reactive protein and other marker of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.
- Steel D.M. Whitehead A.S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today 1994;15(2):81-8.
- Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез. Усп соврем биол 1996;116:320-31.
- Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Тер арх 2004;76(1):78-82.
- Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. Circulation 2001;103:947-53.
- Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. Иммунология 1998;(3):9-17.
- Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии при ишемической болезни сердца. Кардиология 2002;42(9):12-6.
- Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, et al. Increased serum concentrations of interleukin-1 beta in patients with coronary artery disease. Heart 1996;76:24-8.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
- Yokoyama T., Nakano M., Bednereruk J.L. et al. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. Circulation 1997;95:1247-52.
- Mallat Z., Bernarol S., Durier M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. Circ Res 1999;85:e17-24.
- Pindersky Oslund L.J., Hedrick C.C., Olvera T., et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2847-53.
- Закирова А.Н., Мухаметрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. Журнал Сердечная недостаточность 2005;6(4):162-5.
- Kelly K.A., Smith T.W. Cytokines and contractive function. Circulation 1997;95:778-81.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛСИДОМИНА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

И.И. Синицина, В.А. Орлов, Г.Ю. Захарова, Т.А. Гембицкая

Кафедра клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Опыт применения молсидомина у больных стабильной стенокардией

И.И. Синицина, В.А. Орлов, Г.Ю. Захарова, Т.А. Гембицкая

Кафедра клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Цель исследования. Изучить антиангинальную и антиишемическую активность молсидомина при стабильной стенокардии II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы. В исследование включено 45 больных со II ФК (31 человек) и III ФК (14 человек) стенокардии. Все пациенты получали молсидомин в индивидуальных дозах в течение 3 месяцев. Антиангинальную и антиишемическую эффективность молсидомина оценивали при помощи велоэргометрических тестов.

Результаты. Лечение молсидоминем больных стабильной стенокардией II-III ФК привело к исчезновению стенокардии у 41,7% больных и уменьшению депрессии сегмента ST при велоэргометрической нагрузке.

Заключение. Молсидомин является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом при II-III ФК стенокардии и обеспечивает стабильный эффект при длительном применении.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, молсидомин, толерантность к физической нагрузке.

РФК 2007; 2:20-25

The experience of molsidomine usage in patients with stable angina pectoris

I.I. Sinitsina, V.A. Orlov, G.U. Zacharova, T.A. Gembitskaya

Chair of clinical pharmacology and therapy, Russian Medical Academy of postgraduate education, Moscow

Aim. To evaluate antianginal and antiischemic activity of molsidomine (Corvaton) in stable angina pectoris of II-III functional class (FC).

Material and methods. 45 patients with II FC (31 persons) and III FC of angina (14 persons) were included into the study. All patients took molsidomine in individual doses during 3 months. Antianginal and antiischemic activity of molsidomine was estimated by veloergometric tests.

Results. Molsidomine therapy resulted in disappearance of angina pectoris in 41,7% of patients with stable angina of II-III FC and reduction of ST depression.

Conclusion. Molsidomine is an effective antianginal and antiischemic medicine in patients with stable angina of II-III FC and provides the stable effect during long-term usage.

Key words: exertional angina pectoris, molsidomine, tolerance for physical burden

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:20-25

Благодаря влиянию на системный и коронарный кровоток, параметры центральной и периферической гемодинамики, эндотелий сосудистой стенки и агрегационные свойства крови молсидомин применяется в терапии стенокардии, инфаркта миокарда и ХСН [10].

Действие препарата при ишемической болезни сердца связывают с расширением крупных коронарных артерий [14, 15, 25], улучшением кровотока в ишемизированной зоне [18, 19], снижением потребности миокарда в кислороде [13], усилением дезагрегации тромбоцитов [19, 22]. Имеет значение и гемодинамическое разгрузка миокарда [3, 4] с улучшением кровоснабжения в субэндокардиальных областях.

В 1994 г. на российском рынке зарегистрирован корватон (фирма Хехст), который выпускается в 2 формах: корватон-форте (1 таблетка 4 мг) и корватон-ретард (1 таблетка 8 мг). В проведенном на базе 8 российских центров исследовании антиангинальной и антиишемической активности корватона при лечении 356

больных установлено, что монотерапия при II-III ФК стенокардии эффективна у 76,1% больных, при этом суточная доза 8 мг оказалась достаточной у 31,7% больных, 12 мг – у 22,5%, 16 мг – у 21,9%. При ВЭМ через 3 мес. лечения наблюдалось достоверное увеличение максимальной мощности нагрузки с $69,7 \pm 0,7$ до $86,8 \pm 1,7$ Вт, уменьшение частоты снижения сегмента ST с $67,5 \pm 1,5$ до $43,5 \pm 2,7\%$ и частоты приступов стенокардии с $84 \pm 1,9$ до $55,1 \pm 2,7\%$ [7]. Полученные результаты аналогичны данным по клинической эффективности молсидомина и по влиянию молсидомина на толерантность к физической нагрузке [14, 15, 17, 24].

Эффект молсидомина при ХСН обусловлен увеличением венозной емкости, снижением венозного возврата крови к сердцу и давления наполнения левого желудочка [12, 20, 23]. Снижение преднагрузки приводит к уменьшению дилатации полостей и позволяет добиться улучшения насосной функции сердца и клинического состояния у 76% больных без прямого влия-

ния на сократимость [3]. При снижении уровня преднагрузки неадекватное уменьшение притока крови к сердцу может уменьшить показатели насосной функции сердца [6,9].

По мнению ряда авторов, молсидомин обладает также артериолодилатирующим эффектом [3,19], который чаще проявляется при применении больших доз препаратов. Венодилатирующий эффект нитроглицериндилаторов не вызывает значительного снижения артериального давления, развития компенсаторной активации РААС и САС нейрогуморальных систем [2]. Этот факт, а также отсутствие кардиопротективного действия позволяют применять нитроглицериндилаторы лишь в сочетании с гидралазином и ингибиторами АПФ.

Длительное лечение нитратами часто сопровождается развитием толерантности, специфическим механизмом которой считают истощение SH-групп, необходимых для реализации действия препаратов [5]. Биохимический распад молсидомина происходит без участия сульфгидрильных групп. В литературе имеются указания как на отсутствие гемодинамической и антиишемической толерантности к молсидомину [11,16,21], так и на ее наличие [8,18,20]. Возможность развития толерантности связывают с неспецифическими механизмами (фармакокинетическим, нейрогуморальным и др.) и в любом случае отмечают значительно меньшую ее выраженность, чем при применении нитратов [1, 5]. Указанный факт свидетельствует о предпочтительности молсидомина при необходимости длительного применения нитроглицериндилаторов.

Цель исследования – изучить антиангинальную и антиишемическую активность молсидомина при стабильной стенокардии II-III ФК с подбором адекватных суточных доз и оценкой стабильности клинического и гемодинамического эффекта, а также установить характер влияния молсидомина на толерантность к физической нагрузке.

Материалы и методы

В исследование включено 45 больных стенокардией напряжения; II ФК наблюдался у 31 больного, III ФК – у 14. Средний возраст составил 58 ± 10 лет. У всех больных наблюдались типичные приступы стенокардии. В среднем отмечалось от 10 до 30 приступов стенокардии в неделю при II ФК и от 20 до 40 приступов в неделю при III ФК.

Полное обследование проводилось на 1-м визите – до лечения и через 3 мес от начала лечения и включало ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, тест на толерантность к физической нагрузке (ВЭМ-нагрузку), клиническую оценку эффективности (на визите через 3 мес).

Доза молсидомина подбиралась индивидуально. Начальная доза составляла 8 мг (4 мг 2 раза в день). При

недостаточном эффекте и хорошей переносимости через неделю доза увеличивалась до 12 мг/сут (4 мг 3 раза в день). На 3-й неделе, при необходимости, назначался корватон-ретард – 16 мг/сут (8 мг 2 раза в день).

Оценка эффективности (через 3 мес терапии) проводилась по клиническим критериям (число приступов в неделю) и по толерантности к физической нагрузке. При ВЭМ (до и после лечения) анализировались следующие параметры: длительность переносимой физической нагрузки, выраженность депрессии ST, динамика ЧСС и АД.

Результаты и обсуждение

Данные о клинической эффективности молсидомина при стенокардии II ФК представлены на рис. 1. Среднее число приступов в неделю до лечения составило $19,1 \pm 2,1$. Преобладали больные с числом приступов от 10 до 29 в неделю. После 3 мес лечения среднее число приступов достоверно снизилось и составило $2,7 \pm 0,7$. Доза 8 мг/сут оказалась адекватной у 15 человек (48,4%). Число приступов стенокардии в неделю у этих пациентов достоверно уменьшилось с $14,1 \pm 2,1$ до $1,8 \pm 0,8$. При этом у 11 пациентов приступы исчезли; у 4 сохранились от 3 до 9 в неделю (в среднем $6,7 \pm 1,3$ при исходном $21,5 \pm 3,8$ приступа в неделю). У этих 4 больных доза не увеличивалась, так как у них наблюдалась головная боль и у 2 больных снижение АД в первые 1-2 недели.

Эффект терапии у четырех пациентов с продолжающимися приступами стенокардии был расценен как удовлетворительный. Доза 12 мг/сутки оказалась достаточной у 8 больных (25,8%). Среднее число приступов достоверно снизилось с $18,2 \pm 3,4$ до $1,8 \pm 0,6$. При этом у 5 больных приступы исчезли. У 3

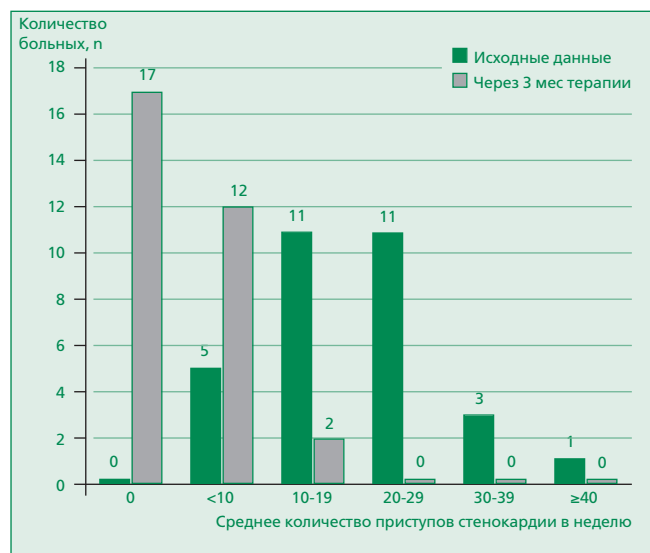


Рис. 1. Эффект лечения молсидоминотом больных стенокардией II ФК

пациентов сохранялись приступы с частотой 1-5 раз в неделю и эффект расценивался как удовлетворительный.

Доза 16 мг/сут оценивалась как достаточная у 8 больных (25,8 %). Среднее число приступов достоверно снизилось с $29,1 \pm 4,7$ до $6,2 \pm 1,5$. При этом приступы исчезли лишь у одного больного при исходной частоте 28 в неделю. У 7 человек приступы сохранились от 3 до 14 в неделю (в среднем $7,1 \pm 1,4$). Эффект оценивался как удовлетворительный у 5 человек (число приступов менее 10 в неделю); как неудовлетворительный – у 2 больных (число приступов более 10 в неделю). Следует отметить, что при дозе 12 мг/сут у этих больных среднее число приступов сохранялось на уровне $14,6 \pm 1,3$ и терапия расценивалась как недостаточно эффективная. Переход на дозу 16 мг/сут и прием пролонгированной формы препарата привел к указанному снижению числа приступов до $6,2 \pm 1,5$ в неделю.

Таким образом, эффективная суточная доза молсидомина у больных стенокардии II ФК колебалась от 8 до 16 мг/сут. Хороший эффект с полным исчезновением приступов в среднем по группе составил 54,8%, удовлетворительный (число приступов менее 10 в месяц) – 38,7%, неудовлетворительный (число приступов более 10 в неделю) – 6,5% больных. Выявлена некоторая зависимость эффективных доз от исходного числа приступов в неделю (табл. 1). У всех наблюдалась головная боль и у 2 больных снижение АД в первые 1-2 недели.

У большинства больных с числом приступов менее 20 в неделю доза 8 мг/сут (73,3%) была достаточной, и лишь у 26,7% требовалось ее увеличение до 12 мг/сут. У больных с числом приступов 20-29 в неделю отмечается самый большой разброс доз – от 8 до 16 мг/сут.

Учитывая эффективность дозы 8 мг/сут у 25% больных с числом приступов 20-29 в неделю, следует признать ее рациональной у данной категории больных и рекомендовать с интервалом в 1 неделю уве-

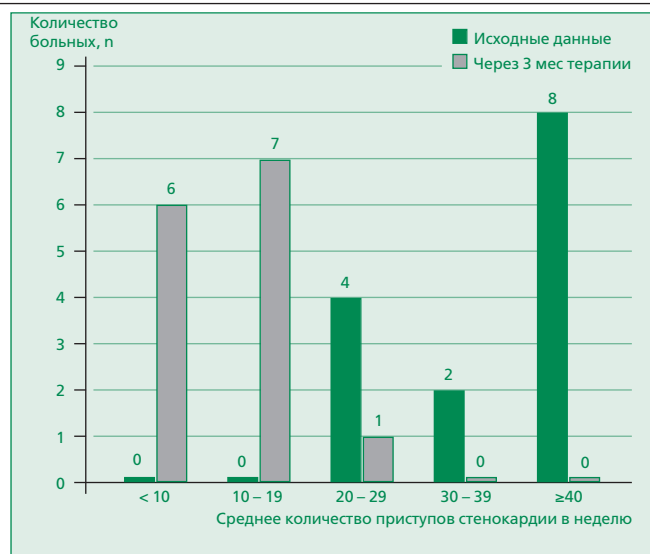


Рис. 2. Эффект лечения молсидомином больных стенокардией III ФК.

личивать суточную дозу до 16 мг/сут. У больных с числом приступов более 30 в неделю начальная суточная доза при хорошей переносимости может быть 12 мг и при необходимости увеличиваться до 16 мг. Влияние терапии на частоту приступов у больных с III ФК стенокардии представлено на рис. 2. До лечения наблюдалось от 21 до 84 приступов в неделю. Средняя частота составила $41,6 \pm 5,3$. преобладали больные с числом приступов более 40 в неделю.

После лечения частота приступов уменьшилась до 2-21 в неделю и составила в среднем $10,4 \pm 1,8$, то есть преобладали больные с числом приступов от 10 до 19 в неделю. Полного исчезновения приступов стенокардии не было ни у одного больного. Эффект оценивали как удовлетворительный (число приступов менее 10 в неделю) у 6 больных (42,8%) и неудовлетворительный (более 10 приступов в неделю) – 8 человек (57,1%).

До лечения мощность ВЭМ - нагрузки у больных со II ФК стенокардии составила $62,5 \pm 4,8$ Вт, при этом у

Таблица 1. Эффективные дозы молсидомина в зависимости от исходного числа приступов в неделю

Суточная доза	8 мг		12 мг		16 мг		
Исх. число приступов в неделю	хороший эффект	удовл. эффект	хороший эффект	удовл. эффект	хороший эффект	удовл. эффект	неудовл. эффект
<10	4	-	1	-	-	-	-
10-19	5	2	1	2	-	-	-
20-29	2	1	2	1	1	3	2
30-39	-	1	1	-	-	1	-
≥ 40	-	-	-	-	-	1	-
Всего больных	11	4	5	3	1	5	2

Таблица 2. Антиангинальная и антиишемическая эффективность молсидомина у больных стенокардией II и III ФК

Показатель	II ФК	III ФК
Средняя суточная доза молсидомина, мг	11,1±6,1	15,5±0,04
Исчезновение приступов стенокардии, %	54,8	0
Снижение числа приступов стенокардии до 10 и менее в неделю, %	38,7	42,8
Снижение числа приступов стенокардии с частотой более 10 в неделю, %	6,5	57,1*
Мощность ВЭМ-нагрузки, Вт	62,5±4,8	32,1±3,1
Исчезновение депрессии ST при ВЭМ, %	58,1	50
Исчезновение стенокардии при ВЭМ, %	81,2	54,3%
Увеличение длительности ВЭМ-нагрузки, %	38,7	47,1
*Различия достоверны		

всех больных имела депрессия сегмента ST (в среднем $3,0 \pm 0,23$ мм), что у 16 больных (51,9%) сопровождалось приступами стенокардии. Среднее время нагрузки составило $402,6 \pm 34,8$ с. Эффективность лечения оценивалась по переносимости ВЭМ-нагрузки той же мощности, что и до лечения.

Среднее смещение сегмента ST достоверно уменьшилось до $0,6 \pm 0,16$ мм. При этом депрессия ST отсутствовала у 18 больных (58,1%), у 13 больных (41,9%) сохранилось смещение на $1,5 \pm 0,6$ мм, при исходном $3,9 \pm 1,1$ мм. Время нагрузки при той же мощности в среднем увеличилось до $441,3 \pm 33,6$ с. Стенокардия исчезла у 13 из 16 больных (81,2%) и сохранилась лишь у 3 больных.

При стенокардии III ФК исходная мощность ВЭМ-нагрузки составила в среднем $32,1 \pm 3,1$ Вт. При этом у всех больных отмечалось смещение ST в среднем на $2,8 \pm 0,3$ мм, что у 11 больных (78,4%) сопровождалось приступами стенокардии. Время нагрузки составило $128,6 \pm 23,2$ с. После лечения при той же мощности нагрузки депрессия ST достоверно уменьшилась до $0,7 \pm 0,2$ мм. При этом у 7 больных (50%) депрессия ST отсутствовала, а у 7 (50%) сохранилось смещение $1,4 \pm 0,2$ мм при исходном $3,3 \pm 0,6$ мм. Приступы стенокардии исчезли у 6 из 11 человек (54,5%). Время нагрузки в среднем по группе увеличилось до $175,7 \pm 24,5$ с.

Суммарные результаты оценки антиангинальной и антиишемической эффективности молсидомина при стенокардии II и III ФК представлены в табл. 2.

Динамика АД и ЧСС в покое и на высоте ВЭМ-нагрузки представлена в табл. 3.

До лечения повышение АД до пограничного уровня наблюдалось у 17 больных, выше пограничного уровня – у 3 пациентов. На фоне лечения отмечалось умеренное, но достоверное снижение систолического АД со $134,4 \pm 2,1$ до $128,1 \pm 1,8$ (на 4,7%), незначительное снижение диастолического АД с $83,8 \pm 1,1$ до $82,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. (на 1,9%) и повышение ЧСС с $72,5 \pm 1,5$ до $74,3 \pm 1,0$ уд/мин (2,5%). После лечения снижение систолического АД на 30-40 мм рт. ст. отмечалось только у 2 больных при исходном уровне 160 - 180 мм рт. ст. У 20 больных (45%) АД снижалось на 10 - 20 мм рт. ст. и при этом оставалось выше 110 мм рт. ст. Диастолическое АД снижалось на 5 - 10 мм рт. ст. у 12 больных (26,6%) и было не ниже 70 мм рт. ст. Лишь у 2 пациентов имело место кратковременное падение АД до 80/50 и 60/30 мм рт. ст. при приеме алкоголя на фоне молсидомина.

На высоте нагрузки у 29 больных (64,4%) отмечалось снижение достигнутого уровня систолического АД (на 10-40 мм рт. ст.); диастолического АД (на 5-20 мм рт. ст.) – у 23 больных (55,5%).

ЧСС в покое увеличилась на 8-16 уд/мин у 10 боль-

Таблица 3. Изменение АД и ЧСС в покое и при физической нагрузке на фоне лечения молсидоминотом ($M \pm m$)

Показатель	Покой		Высота нагрузки		Прирост к исходному при ВЭМ-нагрузке	
	исходные данные	через 3 мес терапии	исходные данные	через 3 мес терапии	исходные данные	через 3 мес терапии
Сист. АД, мм рт. ст.	134,4±2,1	128,1±1,8 *	156,9±3,6	148,6±2,8	22,9±2,9	21,0±2,2
Диаст. АД, мм рт.ст.	83,8±1,1	82,2±1,1	98,1±1,9	92,8±1,6 *	14,4±1,4	11,1±1,4
ЧСС, уд./мин	72,5±1,3	74,3±1,0	110,1±3,1	107,8±2,8	38,0±2,7	32,9±2,2
* Различия достоверны						

ных (22,2%); при ВЭМ-нагрузке наблюдалась тенденция к снижению степени прироста ЧСС (6,7%).

Из побочных действий, кроме чрезмерного снижения АД у 2 больных на фоне приема алкоголя, у 14 больных (31,1%) наблюдалась головная боль в начале лечения, у 7 пациентов (15,6%) она была легкой, у 6 (13,3%) умеренной и у 1 (2,2%) тяжелой. По мнению большинства авторов, головная боль при применении молсидомина встречается значительно реже, чем при эквивалентных дозах нитратов. Побочных действий, требующих отмены препарата, не наблюдалось.

Проведенное исследование согласуется с данными литературы о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности молсидомина, более выраженной у больных со стенокардией II ФК, чем с III ФК, и свидетельствует о возможности монотерапии корватомом у 75,6% больных стенокардией II-III ФК. Суточная доза 8 мг в целом по группе оказалась эффективной у 33,3% больных, 12 мг - у 22,3%, 16 мг - у 20% больных. Эти данные полностью соответствуют результатам многоцентрового исследования, в рамках которого проводилась данная работа, и аналогичным литературным данным.

Особый интерес представляет вопрос о возможности развития толерантности на фоне лечения молсидомином ввиду того, что биохимический распад препарата в организме происходит без участия сульфгидрильных групп (SH), истощение которых считается специфическим механизмом развития толерантности к нитратам.

Мы могли оценить лишь клиническую эффективность длительного применения молсидомина по числу приступов стенокардии в неделю. Период подбора доз составил 4 нед. Средняя частота приступов стенокардии в неделю после подбора доз составила $9,1 \pm 1,1$, через 1 мес уменьшилась до $4,7 \pm 0,8$, через 2 мес сохраня-

лась на уровне $3,7 \pm 0,8$. Следует отметить, что отсутствие учащения приступов стенокардии в течение 3 мес наблюдалось при использовании любых доз и форм препарата. Полученные клинические данные без проведения ВЭМ-нагрузки на максимуме действия препарата и без оценки продолжительности действия разовой дозы не могут считаться объективными в плане оценки наличия или отсутствия толерантности, но свидетельствуют о стабильности достигнутого антиангинального эффекта в течение 3 мес, тем более что учащения числа приступов стенокардии в неделю не отмечалось ни у одного больного.

Выводы

1. Антиишемическое действие молсидомина проявлялось исчезновением стенокардии у 41,7% больных при ВЭМ-нагрузке и достоверным уменьшением степени выраженности депрессии ST через 3 мес.

2. Препарат обладает гипотензивным эффектом с достоверным снижением диастолического АД в покое и уменьшением степени прироста АД при физической нагрузке, несмотря на увеличение мощности нагрузки.

3. Отмечено отсутствие выраженного увеличения ЧСС как в покое, так и при ВЭМ-нагрузке.

4. Побочные действия: сильная головная боль, как причина отмены препарата, у одного больного (7,7%), клинически незначимое повышение трансаминаз у 2 больных (16,7%) с исходной тенденцией к повышению указанных параметров, легкая и умеренная головная боль с прекращением на фоне лечения у 2 больных (15,4%).

5. Молсидомин является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом и обеспечивает стабильный эффект при длительном применении у больных стенокардией II-III ФК.

Литература:

1. Алимova Е.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Метелица В.И. Молсидомин и изосорбид динитрат: сравнительное изучение развития толерантности при длительном приеме у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Тер арх 1997; 69(12):37-40.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: Инсайт, 1997.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М: Медиа Медика, 2000.
4. Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения. Кардиология 1996;(12):4-12.
5. Моисеев С.В. Эналаприл (Ренитек) и дисфункция левого желудочка (по материалам исследования SOLVD). Клин фармакол тер 1996;(3):68-75.
6. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; (10): 57-62.
7. Сивков И.И., Кулес В.Г. Хроническая недостаточность кровообращения. - М.: Медицина, 1973.
8. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н., и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда. Кардиология 1997;(2):10-6.
9. Хрусталеv О.А., Берковский М.Л. Применение молсидомина в кардиологии. Кардиология 1995;(4):53-6.
10. Чиквашвили Д.И., Илясов А.А., Нисти Н., и др. Прогностическое значение показателей сократительной функции левого желудочка при проспективном одногодичном наблюдении за больными, перенесшими передний инфаркт миокарда. Кардиология 1994;(1):7-10.
11. Amsterdam E.A. Angiotensin-converting enzyme inhibition for congestive heart failure: achievements and potential. J Am Coll Cardiol 1989;13(1):143-4.
12. Bassenge E. Pharmacological basis of therapy with molsidomine [in German]. Herz 1982,7(5):296-306.
13. Bassenge E., Gauch H. Value of the endothelium-derived relaxant factor as a mediator in vascular regulation. Effect of the vascular endothelium on vascular tone and thrombocyte function [in German]. Fortschr Med 1988;106(20):428-30.
14. Bassenge E., Pohl U. Effect of molsidomine on cardiac preload, coronary artery diameter, and coronary resistance. Am Heart J. 1985;109(3 Pt 2):627-30.
15. Bengel W., Litchfield R., Marcus M. Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. Circulation. 1980;61(5):955-9.
16. Messin R. Exercise tolerance in coronary patients: randomized trial of two-week treatment with molsidomine versus placebo. Am Heart J. 1985;109(3 Pt 2):667-9.
17. Mulsch A, Busse R, Bassenge E. Clinical tolerance to nitroglycerin is due to impaired biotransformation of nitroglycerin and biological counterregulation, not to desensitization of guanylate cyclase. Z Kardiol. 1989;78 Suppl 2:22-5.
18. Darius H, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Acute and chronic effects of molsidomine in therapeutic coronary angioplasty. Med Klin (Munich). 1990;85 Suppl 1:23-6.
19. Deng L.Y., Schiffrin E.L. Effect of antihypertensive treatment on response to endothelin of resistance arteries of hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;21(5):725-31.
20. Hutchins G.M., Bulkley B.H. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1978;41(7):1127-32.
21. Jarcho S. The concert of heart failure. Cambridge: Mass, Harvard University Press, 1980.
22. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1989;63(17):1167-73.
23. LeJemtel TH, Liang CS, Stewart DK, et al. Reduced peak aerobic capacity in asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigator. Studies of Left Ventricular Dysfunction. Circulation. 1994;90(6):2757-60.
24. Meyer K, Samek L, Sierra-Chavez RE, et al. Relationship between exercise tolerance, hemodynamics at rest and during exercise and ejection fraction, and their prognostic relevance in asymptomatic postinfarction patients. Cardiology. 1994;84(1):33-41.
25. Schuster E.H., Bulkley B.H. Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. Circulation. 1979;60(7):1532-8.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ИНДАПАМИДА И ИНДАПАМИДА- ДЖЕНЕРИКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ПОМОЩЬЮ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.П. Кутишенко*, В.В.Якусевич**, А.Д.Деев*, С.Ю.Марцевич*

* Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

** Ярославская государственная медицинская академия

Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертонией с помощью рандомизированного перекрестного исследования

Н.П. Кутишенко*, В.В.Якусевич**, А.Д.Деев*, С.Ю.Марцевич*

* Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

** Ярославская государственная медицинская академия

Цель. Разработка протокола, позволяющего сравнивать между собой эффективность и безопасность оригинальных препаратов и препаратов-дженериков и использование данного протокола для сравнения дженерика индапамида (Индапа) с двумя лекарственными формами оригинального индапамида – препаратом непродленного действия (Арифон) и препаратом пролонгированного действия (Арифон Ретард).

Материал и методы. В открытом, перекрестном, рандомизированном исследовании приняли участие 64 пациента с артериальной гипертонией 1-2 степени. Все пациенты получали лечение Индапом, препаратом сравнения у одной половины пациентов был Арифон, у другой – Арифон Ретард, последовательность назначения препаратов определялась рандомизацией, продолжительность каждого курса терапии – 6 недель. Эффект лечения оценивался по динамике артериального давления (АД) в покое. При недостаточном антигипертензивном эффекте через три недели к терапии добавлялся лизиноприл (Даприл) в дозе 10 мг/сут.

Результаты. Группы пациентов, начавшие лечение с различных препаратов индапамида, не отличались по основным клиническим характеристикам. Через три недели изучаемые препараты индапамида приводили к достоверному снижению как систолического АД, так и диастолического АД, при этом достоверных различий между препаратами не было. Комбинированная терапия приводила к дополнительному снижению АД, различия между группами пациентов были также статистически незначимыми. Достоверных различий по количеству побочных явлений, зарегистрированных на фоне приема препаратов индапамида, не было.

Заключение. Предложенный протокол исследования позволил продемонстрировать отсутствие достоверных различий в эффективности и безопасности двух форм оригинального индапамида и одного из его дженериков при лечении больных АГ.

Ключевые слова: индапамид, оригинальный препарат, дженерик, артериальная гипертония

РФК 2007; 2:26-30

Assessment of therapeutical equivalency of original and generic indapamide in hypertensive patients by randomized cross-over study

N.P. Kutishenko*, V.V. Yakusevich**, A.D. Deev*, S.Y. Martsevich*

* State research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

** Yaroslavl State Academy of Medicine

Aim. To develop a protocol for comparison of efficacy and safety of original drugs with generic ones and to apply this protocol for comparison of generic indapamide (Indap) with original indapamide in two presentations: short acting (Arifon) and long acting (Arifon Retard).

Materials and methods: 64 patients with arterial hypertension of 1-2 degree took part in open cross-over randomized study. All patients were treated with Indap as well as with Arifon (half of patients) or Arifon Retard (another half) for comparison. Each kind of therapy lasted for 6 weeks; sequence of drug administration was randomized. The effect of treatment was assessed by resting blood pressure (BP) dynamics. If antihypertensive effect was not sufficient after 3 weeks of treatment, lisinopryl (Dapril) 10 mg/d was added.

Results. There were no differences between basic clinical characteristics in groups of patients initially treated with different indapamide medications. Systolic and diastolic BP significantly reduced after 3 weeks of treatment without difference between tested indapamide medications. Combined therapy led to additional decrease in BP without significant difference between the patients groups. There was no significant difference in groups on the rates of side effects caused by therapy with tested indapamide medications.

Conclusion. The proposed protocol of study showed that there were no significant differences in efficacy and safety of two presentations of original indapamide and tested generic indapamide in hypertension treatment.

Key words: indapamide, original drug, generic, arterial hypertension

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:26-30

Назначая лечение больному артериальной гипертонией (АГ), современный врач сталкивается с проблемой выбора лекарственного препарата. Этот процесс начинается с выбора группы антигипертензивных препаратов и заканчивается выбором лекарства с конкретным коммерческим названием. На последнем

этапе врачу практически всегда приходится выбирать между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком либо между различными дженериками [1], причем выбор особенно сложен тогда, когда препарат имеет много дженериков.

Несмотря на то, что по официальной точке зрения

дженерик (если он зарегистрирован) всегда терапевтически эквивалентен оригинальному лекарственному препарату, реальные научные данные нередко свидетельствуют об обратном. Действительно, известны случаи, когда между оригинальным препаратом и дженериком выявляется почти полная клиническая эквивалентность [2], с другой стороны, есть четкие доказательства того, что в ряде случаев препарат-дженерик существенно уступает оригинальному препарату по клинической эффективности и (что не менее важно) по безопасности [3]. Вот почему многие отечественные ученые уже давно высказывают мнение о необходимости проведения клинических испытаний с теми дженериками, которые широко назначаются во врачебной практике [4-7].

Неоднократно высказывалась мысль о том, что такие испытания должны проводиться на небольшом числе больных, при этом их протокол должен быть достаточно строгим и разработан таким образом, чтобы позволял выявлять клинически значимые различия (или отсутствие таких различий) между действием оригинального препарата и препарата-дженерика. Понятно, что для возможности сопоставления результатов изучения разных дженериков в разных исследованиях, такой протокол должен быть максимально стандартизован [5].

Целью настоящей работы, во-первых, была разработка протокола, позволяющего в максимальной степени выполнить изложенные выше требования, во-вторых, применение на практике этого протокола для сравнения эффективности и безопасности оригинального препарата индапамида и одного из его дженериков.

Материал и методы

Протокол исследования был подробно описан ранее [8]. Исследование было открытым перекрестным рандомизированным. Все включенные в исследование пациенты в обязательном порядке прошли лечение дженериком Индапом, препаратом сравнения у одной половины пациентов был оригинальный индапамид обычной продолжительности действия (Арифон), а у другой – оригинальный индапамид пролонгированного действия (Арифон Ретард).

Целью терапии было достижение целевых цифр АД, при недостаточном гипотензивном эффекте монотерапии препаратами индапамида к лечению добавляли ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприл (Даприл в дозе 10 мг в сутки).

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны пациенты с 1-й

или 2-й степени АГ. В исследование не включали больных с 3-й степенью АГ (систолическое АД (САД) ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм); вторичной АГ; недавно перенесенным инсультом; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; нарушениями ритма, требующими приема антиаритмических препаратов; известной повышенной чувствительностью к индапамиду и ингибиторам АПФ. Во время исследования прием препаратов, способных повлиять на показатели АД, был запрещен.

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Результаты исследования

В исследование было включено 64 пациента (40 пациентов в Москве и 24 пациента в Ярославле), из них 17 (26,6%) мужчин и 47 (73,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 9,8$ года (от 38 лет до 81 года). Давность заболевания АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила в среднем около $10,0 \pm 8,5$ лет. В соответствии с проведенной рандомизацией начали лечение с приема Индапа 32 пациента, с приема Арифона – 16 пациентов и с приема Арифона Ретард – также 16 пациентов. Полностью завершили исследование 59 человек, 5 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы.

В табл. 1 представлены результаты сравнения 2 групп больных, сформированных на основании рандомизации и отличавшихся по последовательности назначения препаратов. Все 3 группы больных по основным показателям отличались между собой статистически незначимо.

Через 3 нед терапии препаратами индапамида отмечано достоверное снижение как САД, так и ДАД, различия между группами были недостоверными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг/сут приводило к дополнительному снижению АД, которое регистрировалось на 6-й неделе исследования. В табл. 2 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС как на фоне монотерапии, так и на фоне комбинированной терапии препаратами индапамида. В среднем отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона, однако различия между всеми препаратами были статистически незначимыми.

Данные индивидуального анализа (табл. 3) подтвердили закономерности, выявленные при оценке эффективности по средним данным. Целевые значения АД несколько чаще достигались при применении Арифо-

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

Фактор риска	Препарат, назначавшийся первым		
	Индап (n=32)	Арифон (n=16)	Арифон Ретард (n=16)
Возраст, лет	59,3 $\pm$ 1,7	57,2 $\pm$ 2,5	55,5 $\pm$ 2,4
Рост, см	164,5 $\pm$ 1,6	165,2 $\pm$ 2,1	168 $\pm$ 2,1
Вес, кг	78,7 $\pm$ 2,2	74,6 $\pm$ 3,1	83,1 $\pm$ 3,1
ИМТ, кг/м ²	29,0 $\pm$ 0,7	27,4 $\pm$ 0,9	29,3 $\pm$ 0,9
САД, мм рт.ст	147,6 $\pm$ 1,2	148,6 $\pm$ 2,6	148,8 $\pm$ 2,3
ДАД, мм рт.ст	94,3 $\pm$ 1,1	93,5 $\pm$ 1,4	89,3 $\pm$ 2,0
ЧСС, уд/мин	72,9 $\pm$ 1,5	69,5 $\pm$ 1,8	70,2 $\pm$ 2,2

Условные обозначения: ИМТ – индекс массы тела, САД - систолическое АД, ДАД – диастолическое АД
 * - $p < 0,05$ (индап – арифон-ретард)

на, чем при применении индапа и Арифона Ретард, однако эти различия не были статистически достоверными. Индап, назначенный в виде монотерапии, принимали 30 из 60 пациентов, остальным 30 пациентам к терапии был добавлен Даприл. Препараты Арифона (в обычной и пролонгированной форме) были эффективны в виде монотерапии у 18 из 33 и у 14 из 30 пациентов соответственно.

Полностью завершили исследование 59 пациентов, 5 пациентов выбыли на разных этапах исследования: 2 пациента отказались участвовать в исследовании, а 3 пациента выбыли вследствие развития неблагоприятных побочных явлений. Два пациента выбыли во время терапии Индапом: один – из-за появления тошноты, рвоты и головокружения, второй – из-за развития слабости и сердцебиения. Один пациент во время проведения курса терапии Арифоном выбыл из-за развития у него диареи. По мнению врачей, проводящих исследование, все случаи побочных явлений не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии. Только в 3 случаях потребовалось назначение сопутствующей терапии для лечения неблагоприятного

побочного явления. Все зарегистрированные во время исследования побочные явления перечислены в табл. 4. Различия по общему количеству побочных явлений, которые были зарегистрированы на фоне приема Индапа и обеих форм Арифона, не носили достоверный характер.

Важно отметить, что при оценке эффективности проводимой терапии врачи предпочтение отдавали препаратам Арифона (обычной и ретардированной форме), тогда как сами пациенты дали совершенно одинаковую оценку изучаемым препаратам индапамида.

Обсуждение

В данном исследовании был использован предложенный нами ранее протокол [2, 3, 8], позволяющий на ограниченной группе больных в течение относительно небольшого срока сравнивать эффективность и безопасность близких между собой лекарственных препаратов. Мы использовали такой протокол для сравнения оригинальных препаратов и дженериков [2, 3], а также для сравнения разных лекарственных форм одного и того же препарата. В некоторых из упомяну-

Таблица 2. Показатели АД и ЧСС в разные периоды лечения ($M \pm m$)

Препарат		I этап терапии		II этап терапии	
		3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)	3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)
Индап (n=32)	САД	137,5 $\pm$ 2,2	131,1 $\pm$ 1,7	136,4 $\pm$ 3,1	133,0 $\pm$ 1,6
	ДАД	88,0 $\pm$ 1,1	83,3 $\pm$ 1,1	86,6 $\pm$ 1,7	82,9 $\pm$ 1,0
	ЧСС	71,6 $\pm$ 1,2	70,6 $\pm$ 1,0	71,8 $\pm$ 2,1	70,4 $\pm$ 1,6
Арифон (n=16)	САД	135,4 $\pm$ 3,4	129,6 $\pm$ 2,7	137,0 $\pm$ 3,9	126,3 $\pm$ 3,1
	ДАД	88,1 $\pm$ 2,0	82,8 $\pm$ 1,6	88,8 $\pm$ 1,9	81,6 $\pm$ 1,4
	ЧСС	67,8 $\pm$ 2,7	70,0 $\pm$ 2,2	71,1 $\pm$ 2,0	71,4 $\pm$ 2,5
Арифон Ретард (n=16)	САД	142,8 $\pm$ 2,6	136,5 $\pm$ 2,3	139,7 $\pm$ 3,3	127,3 $\pm$ 2,6
	ДАД	88,5 $\pm$ 1,9	84,1 $\pm$ 1,6	87,8 $\pm$ 2,1	82,5 $\pm$ 1,4
	ЧСС	73,6 $\pm$ 2,3	72,2 $\pm$ 1,8	71,9 $\pm$ 2,0	70,1 $\pm$ 1,6

Таблица 3. Эффективность моно- и комбинированной терапии. Достижение «целевого» уровня АД (%)

	Индап	Арифон	Арифон Ретард
Монотерапия	50,0	54,5	46,7
Комбинированная терапия	82,8	87,5	76,7

Таблица 4. Частота побочных явлений

Побочный эффект	Арифон (n=32)	Арифон Ретард (n=31)	Индап (n=62)
Тошнота			1
Рвота			1
Головокружение			2
Головная боль	1		1
Сердцебиение			2
Слабость			1
Сыпь	1		1
Сухость во рту		1	1
Снижение АД	1		
Диарея	1		
Дизурия		1	
ВСЕГО: 16	4 (12,5%)	2 (6,5%)	10 (16,1%)

тых выше исследований использование данного протокола позволяло выявить статистически значимые различия между изученными препаратами [3], в других исследованиях таких различий выявить не удалось [2]. В частности, нами было показано, что один из дженериков амлодипина обладает практически такой же эффективностью и безопасностью, как и оригинальный препарат. Вместе с тем, при сравнении эффективности оригинального эналаприла и одного из его дженериков была выявлена существенно большая эффективность оригинального препарата, что требовало назначения дженерика в дозах, в 1,5 раза больших, чем дозы оригинального препарата.

Обязательным условием проведения таких исследований является наличие четких критериев включе-

ния больных в исследование и исключения их из исследования. Это позволяет сформировать однородную и типичную для данного заболевания группу больных. Кроме того, необходимо доказать, что исходные характеристики больных, включенных в разные подгруппы (в нашем случае в подгруппы, различающиеся последовательностью назначения препаратов), достоверно не отличаются между собой, так как только в этом случае выявленные различия можно отнести именно за счет действия изучаемых препаратов.

Это свидетельствует о том, что предложенный протокол может служить образцом для проведения сравнительных испытаний, предназначенных для выявления различий (или для доказательства отсутствия различий) между близкими по эффективности лекарственными препаратами, в частности, между оригинальными препаратами и дженериками, а также между двумя различными дженериками. Неоднократно поднимался вопрос о необходимости создания базы данных, касающейся клинических свойств наиболее часто используемых дженериков, что позволило бы практикующим врачам назначать реально эффективную, безопасную и максимально дешевую (что принципиально важно в условиях нашей страны) терапию.

Понятно, что сравнивать между собой в такой базе данных различные дженерики можно только в том случае, если включенные в нее исследования выполнены по более или менее одинаковым протоколам. Думается, что предложенный нами протокол сравнительного рандомизированного перекрестного исследования максимально удовлетворяет этому условию.

Результаты данного исследования показали, что дженерик индапамида - препарат Индап – позволяет контролировать АД при монотерапии почти у 50% больных АГ. По выраженности антигипертензивного эффекта индап лишь незначительно уступал оригинальному индапамиду непродолжительного действия – Арифону и несколько превосходил оригинальный индапамид пролонгированного действия – Арифон Ретард. Все эти отличия, однако, были статистически незначимыми. Индап несколько чаще, чем оригинальные препараты индапамида, вызывал побочные эффекты (которые не носили характера серьезных), однако и в этом случае различия не носили статистически значимого характера.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? Кардиоваск тер профилактика 2004;(4):77-82.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования. Росс кардиол журн 2004;(4):53-56
3. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профилактика 2003;(2):33-37.
4. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; (7-8):4-9.
5. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005;(1):13-18.
6. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. Клин фармакол тер 2005;14(3):48-53.
7. Лопатин Ю.М. Диуретики и развитие гипокалиемии у больных артериальной гипертонией: одинакова ли безопасность оригинальных и генерических препаратов? Атмосфера. Кардиология 2004; (3):1-4.
8. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006;(4): 41-46.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СТРЕСС И ЕГО ВКЛАД В ФОРМИРОВАНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ЖИТЕЛЕЙ РОСТОВА-НА-ДОНУ

Л. И. Кательницкая, С.А. Шальнова*, Л. А. Хаишева, С. Е. Глова, Л. В. Суслова

Ростовский медицинский университет

*Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Экологический стресс и его вклад в формирование гипертонической болезни и хронического обструктивного бронхита у жителей Ростова-на-Дону

Л. И. Кательницкая, С.А. Шальнова, Л. А. Хаишева, С. Е. Глова, Л. В. Суслова

Ростовский государственный медицинский университет

* Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Изучить распространенность гипертонической болезни (ГБ) и хронического обструктивного бронхита (ХОБ) у жителей Ростова-на-Дону, выявить влияния экологического стресса на их развитие, а также найти пути оптимизации терапии сочетанной патологии.

Материал и методы. Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование жителей Ростова-на-Дону. Программа обследования включала использование опросника для выявления основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, ряд лабораторных и инструментальных показателей.

Результаты. Распространенность ГБ и ХОБ достоверно выше у пациентов, проживающих в экологически неблагоприятных районах. Факторами, влияющими на течение и развитие ГБ, являются состояние сосудистой стенки: её жёсткость и растяжимость, а также уровень предсердного натрийуретического пептида. У больных ГБ в сочетании с ХОБ добавление ингибитора карбоангидразы, ацетазоламида, повышает эффективность стандартной терапии в снижении среднего давления в легочной артерии, нормализации артериального давления, а также позволяет добиться коррекции нарушенного кислотно-щелочного равновесия.

Заключение. Показана связь неблагоприятной экологической обстановки с развитием и течением ГБ и ХОБ, предложено применение ацетазоламида для повышения эффективности стандартной терапии ГБ и ХОБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хронический обструктивный бронхит, экологический стресс
РФК 2007; 2:31–37

Ecological stress and its effects on essential hypertension and chronic obstructive bronchitis development in Rostov-on-Don inhabitants

L.I. Katelnitskaya, S.A. Shalnova, L.A. Haisheva, S.E. Glova, L.V. Suslova

Rostov State Medical University

State research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To study prevalence of essential hypertension (HT) and chronic obstructive bronchitis (COB) among Rostov-on-Don population, to assess influence of ecological stress on HT and COB development and to find the ways to improve therapy of combined pathology.

Material and methods. Single-stage epidemiologic study of Rostov-on-Don population was carried out. The study included questionnaire to reveal main risk factors of chronic noninfectious diseases, a number of laboratory and instrumental indices.

Results. Prevalence of HT and COB is significantly higher in patients, living in ecologically unfavorable districts. Rigidity and stretch ability of vascular wall influence the course and development of HT as well as atrial natriuretic factor. Carbonic anhydrase inhibitor, acetazolamide, when is added to standard therapy increases in its efficacy in blood pressure control, decrease in blood pressure in pulmonary artery and correction of disturbed acid-base balance in patients with HT combined with COB.

Conclusion. The connection between unfavorable ecology and HT and COB development is demonstrated. Adjuvant therapy with acetazolamide is proposed to increase in efficacy of HT and COB standard therapy.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive bronchitis, ecological stress

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:31–37

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) взрослого населения. В Российской Федерации общая заболеваемость среди лиц трудоспособного возраста составляет от 20 до 52% [1]. Аналогичная ситуация наблюдается в Ростове-на-Дону, где наблюдается тенденция к увеличению первичной заболеваемости ГБ за последние 5 лет на 23,5% и болезнями органов дыхания – на 23,2% [2]. Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых

(ССЗ) и бронхолегочных заболеваний диктуют необходимость изучения региональных особенностей течения ГБ и хронического обструктивного бронхита (ХОБ), в частности, в Ростове-на-Дону, в связи с повышенной стрессогенной ситуацией, активными миграционными процессами и неблагоприятной экологической обстановкой [3].

Несмотря на многолетние и всесторонние исследования патогенетических аспектов ГБ, многие проблемы остаются до конца не выясненными. Общая па-

тофизиологическая картина определяется изменением системного уровня регуляции сосудистого тонуса, проявляющегося универсальными сдвигами структурно-функциональных характеристик мембран клеток [4]. К общим «аварийным» регуляторным процессам относится активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое контролируется многочисленными системами ферментативных и неферментативных антиоксидантов [5]. Влияние оксидативного стресса опосредуется через дисфункцию эндотелия. Оксид азота (NO) является нетипичной сигнальной молекулой, обладающей высокой реакционной способностью. NO имеет широкий диапазон физиологических функций и вместе с тем, является потенциально токсичной молекулой. Воздействие неблагоприятной экологической обстановки стимулирует развитие оксидативного стресса. Появление цитотоксических эффектов NO наблюдается при индукции индуцибельной NO-синтазы эндотоксинами и цитокинами и истощении в клетке резерва тиолов и увеличении концентрации активных форм кислорода [5].

Возможности эффективной терапии таких ХНИЗ, как ГБ и ХОБ, значительно уменьшаются при их сочетании, и поиск новых терапевтических подходов остаётся актуальной задачей.

Цель данного исследования – изучение распространенности ГБ и ХОБ у жителей Ростова-на-Дону, выявление влияния экологического стресса на их развитие, а также поиск путей оптимизации терапии сочетанной патологии.

Материал и методы исследования

Для выявления распространенности факторов риска (ФР) ХНИЗ нами было проведено одномоментное эпидемиологическое исследование жителей Ростова-на-Дону с предварительным пилотным исследованием для определения объёма окончательной выборки. На основании списков обязательного медицинского страхования была сформирована случайная выборка жителей Ростова-на-Дону в возрасте 25-64 лет. Окончательная верифицированная выборка составила 3446 человек.

Программа обследования включала использование опросника для выявления основных факторов риска ХНИЗ, разработанного специалистами ГНИЦ профилактической медицины. Для выявления ХОБ проводилось анкетирование по факультативной скрининговой анкете GINA на наличие бронхообструкции.

Антропометрическое обследование включало измерение роста и массы тела. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) отношение массы (кг) к росту тела (m^2). Индекс курения (ИК) определяли по формуле: $ИК = (\text{число выкуриваемых в день сигарет} \times \text{число лет курения}) / 20$.

Отклик на опрос составил 66,5%. Отказались от интервью 912 (26,5%) респондентов, неверный адрес у 82 (2,4%), проживают в области – 85 (2,5%), умерло – 74 (2,2%). Общая анализируемая выборка составила 2293 человека, из которых 1490 проживали в районах с экологически благоприятной обстановкой, 803 – в районах с экологически неблагоприятной обстановкой.

Для изучения патогенетических аспектов ГБ и ХОБ в экологически благоприятных и неблагоприятных районах проживания методом случайных чисел были отобраны следующие группы: I – практически здоровые лица ($n=30$), II – больные ГБ ($n=27$), III – больные с сочетанием ГБ и ХОБ ($n=28$). В зависимости от районов проживания (код А – экологически благоприятные районы; код Б – экологически неблагоприятные районы) группы были разделены на следующие подгруппы: IA ($n=14$); IB ($n=16$); IIA ($n=12$); IIB ($n=15$); IIIA ($n=12$); IIIB ($n=16$).

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью регистратора «Meditech» (Венгрия). Результаты обрабатывались с применением программы Medibase. Интервал между измерениями АД в период бодрствования составлял 15 мин., в период сна – 30 мин. Регистрировали среднесуточные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), вариабельность САД и ДАД.

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) оценивали методом объёмной сфигмографии. Исследование проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы «Поли-Спектр» (ООО «Нейро-Софт», г. Иваново). СРПВ оценивали по скорости пульсовой волны по артериям мышечного типа (См) и СРВ – по артериям эластического типа (Сэ).

Уровень среднего давления в легочной артерии оценивали с помощью ЭхоКГ на аппарате «Siemens Sonoline G 50» с кардиологическим фазированным датчиком 3,5 МГц и возможностью импульсного режима для доплеровского исследования.

Для исследования функции внешнего дыхания применялась автоматическая система «ЕТОН-01». Рассчитывались следующие показатели: функциональная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ); объём форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), индекс Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$); пиковая объёмная скорость (ПОС). Использование показателя $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ позволило исключить лиц с рестриктивным типом дыхательной недостаточности. Для оценки обратимости бронхиальной обструкции применялся тест с β_2 -агонистом с определением величины прироста $ОФВ$.

Скорость генерации оксида азота определяли по уровню одной из реактивных форм оксида азота – пероксинитрита ($ONOOH$) и продуктов его взаимодействия с молекулярными мишенями: нитрозоглутатиону

(ГлSNO) и нитротирозину (NOTир), определяемых спектрофотометрическим методом [6].

Концентрацию предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) [7] в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). За референтный принимали уровень ПНУП у здоровых лиц ($25,25 \pm 1,26$ пг/мл). Применялся стандартный набор компании "Phoenix Pharmaceuticals Inc." Для определения концентрации ионов калия, натрия, хлора в плазме, кислотно-щелочного состояния (КЩС) и избытка оснований (ИО), а также уровня парциального давления кислорода (PaO_2) и углекислого газа крови ($PaCO_2$) использовался аппарат Bayer Rapidlab 348.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS, а также электронных таблиц Excel 2003. В случае соответствия изучаемых данных нормальному распределению и равенству дисперсий для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t критерий Стьюдента, в противном случае использовались непараметрические методы – критерий Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Крускала-Уоллиса. Для оценки бинарных данных использовались точный критерий Фишера и χ^2 .

Результаты и обсуждение

У 639 обследованных пациентов, проживающих районах с экологически благоприятной обстановкой, выявлена ГБ (42,9%), у 89 человек (6%) – ХОБ. Среди обследованных, проживающих в районах с экологически неблагоприятной обстановкой, ГБ выявлена у 396

человек (49,3%), ХОБ – у 72 человек (9%); различия достоверны ($p=0,003$ и $p=0,010$ соответственно, критерий χ^2 -квadrat).

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Подгруппы были сопоставимы по возрасту и полу. По длительности течения ГБ больные, имеющие ХОБ, и пациенты с нормальной функцией легких также были сопоставимы. Длительность ХОБ у пациентов, проживающих в экологически благоприятных и неблагоприятных районах, не различалась.

ИМТ был выше в подгруппе IIB и IIIB (больные ГБ и ГБ в сочетании с ХОБ, проживающие в экологически неблагоприятных районах), однако различия не достигли уровня статистической достоверности. Доля пациентов с повышенным ИМТ была в два раза выше при наличии ГБ, чем у практически здоровых пациентов. Индекс курения (ИК) был в 3,6 раза выше в группах больных ГБ в сочетании с ХОБ по сравнению с другими обследованными ($p<0,001$). Гипертонические кризы (ГК) в анамнезе достоверно чаще отмечали пациенты с ГБ из экологически неблагоприятных районов, независимо от наличия ХОБ ($p<0,05$). При подсчете риска смерти от ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE (вариант для Европейских регионов высокого риска) оказалось, что риск в 2,7 раза выше у пациентов с ГБ, чем у практически здоровых обследованных ($p<0,05$), независимо от района проживания и патологии легких.

Содержание производных оксида азота высокотоксичного пероксинитрита (ONOOH), который образуется путем соединения оксида азота с супероксидом, было достоверно выше в подгруппах IB, IIB и IIIB (про-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Практически здоровые лица (группа I)		Больные ГБ (группа II)		Больные ГБ и ХОБ (группа III)	
	IA (n=14)	IB (n=16)	IIA (n=12)	IIB (n=14)	IIIA (n=16)	IIIB (n=16)
Возраст, лет	55±0,6	56±0,9	55±0,9	56±1,0	57±1,4	56±1,4
Мужчины, %	57	50	50	44	59	63
ГК в анамнезе, %	-	-	42	60#	75*	75*
ИК, пачек/лет	14,5±2,6	14,4±2,1	14,8±2,4	14,4±3,1	52±0,7**	52,0±0,5**
Курящие сейчас, %	42,9	37,5	33,3	27,6	62,5	75,0
Курившие в прошлом, %	21,4	25	0	21,4	37,5	25
Никогда не курили, %	36	38	67	50	0	0
10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по SCORE, %	3,8±0,7	4,6±0,4	10,5±0,7□	12,0±0,5□	10,9±0,2□□	11,6±0,8□□
ГК – гипертонический криз; ИК – индекс курения; ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде M±m или %.			□□ p<0,05 – достоверность различий между группами I и III;			
			* p<0,05 – достоверность различий между группами II и III;			
			** p<0,001 – достоверность различий между группами II и III;			
			# p<0,05 – достоверность различий между группами IIA и IIB			
			□ p<0,05 – достоверность различий между группами I и II;			

Таблица 2. Лабораторные и инструментальные показатели в обследованных группах (M±m)

Показатель	Практически здоровые лица (группа I)		Больные ГБ (группа II)		Больные ГБ и ХОБ (группа III)	
	IA (n=14)	IB (n=16)	IIA (n=12)	IIB (n=14)	IIIA (n=16)	IIIB (n=16)
ONOOH, нмоль/мг	121,9±2,4	136,4±4,6α	139,9±2,8*	159,0±7,2*α	159,7±2,2	169,0±2,1α
ГлSNO, гмоль/мг	90,8±4,5	111,5±7,9α	124,5±4,2*	151,3±11,2*α	152,3±1,8	168,1±1,2α
NOTир, нмоль/мг	13,9±1,1	16,6±1,20	17,9±0,7*	21,3±1,6	22,5±1,2	28,8±1,4α
См, м\с	5,8±2,1	7,5±1,3	5,3±1,8	6,9±2,7	6,8±4,1	6,9±3,6
Сэ, м\с	5,7±0,8α	8,9±0,6α	10,1±0,5α*	14,0±1,5α*	10,2±1,2α	14,0±1,7α
СрСАД, мм рт. ст.	126,1±3,1	127,0±2,9	150,4±2,0*α	158,0±1,7*α	152,7±3,8#α	160,4±2,4#α
СрДАД, мм рт. ст.	77,9±2,1	76,1±1,7	89,2±1,1*^α	94,3±1,5*^α	90,9±2,5#α	95,1±1,3#α
ВарСАД, мм рт. ст.	11,4±1,2	12,9±1,9	13,2±1,2*^	13,8±1,1*^	17,3±2,7#	18,7±2,9#
ВарДАД, мм рт. ст.	10,1±0,4	10,7±0,8	11,2±1,4*^	11,7±1,8*^	16,9±1,6#	17,8±1,8#

* p<0,05 – достоверность различий между группами I и II
p<0,05 – достоверность различий между группами I и III
^ p<0,05 – достоверность различий между группами II и III
α p<0,05 – достоверность различий между подгруппами A и B

живающих в экологически неблагоприятных районах) (табл. 2). Этот показатель был достоверно выше у больных ГБ, чем среди практически здоровых, независимо от наличия ХОБ.

Известно, что оксид азота может реагировать с кислородом с образованием нитрогенов, которые, в свою очередь, индуцируют ряд модификаций в различных биомолекулах с образованием нитропродуктов, что приводит к функциональным или структурным изменениям. Одним из видов подобной модификации является нитротирозин (NOTир), образующийся вследствие взаимодействия оксида азота с тирозиновыми остатками протеинов. Различия уровней нитротирозина в обследованных группах полностью соответствуют различиям уровней пероксинитрита (табл. 2), что не противоречит данным литературы о нитротирозине как своеобразном маркере, разрушающем пероксинитрит [5].

Уровень нитрозоглутатиона (ГлSNO) повышен у жителей экологически неблагоприятных районов (подгруппы Б), при достоверно более высоких его значениях у больных ГБ по сравнению с практически здоровыми лицами. Данную закономерность, вероятно, можно объяснить компенсаторными возможностями не только оксидантной системы, но и эндотелия в ответ на действие вазоконстрикторов и перекисных радикалов [8].

Повышение уровня нитропроизводных оксида азота в плазме крови пациентов, проживающих в экологически неблагоприятных районах, подтверждают данные об активации процессов свободнорадикального окисления, истощении тиолов, накоплении эндотоксинов, что коррелирует с уровнем АД и кризовым течением ГБ [4].

Показатели среднесуточного систолического и диастолического АД у больных ГБ были достоверно выше, чем у здоровых обследованных. Необходимо отметить, что при наличии ГБ и ХОБ средние значения ДАД были выше, чем у больных ГБ и нормальными данными ФВД (p<0,05). У больных ГБ, живущих в экологически неблагоприятных районах, средние значения как САД, так и ДАД были достоверно выше, чем у обследованных из районов с экологически благоприятной обстановкой. Вариабельность систолического (Вар САД) и диастолического (Вар ДАД) артериального давления при наличии ГБ и ХОБ была достоверно выше, чем у остальных обследованных (табл. 2), что совпадает с данными литературы и свидетельствует о более тяжёлом течении ГБ у данной категории больных [9, 10].

Выявлено достоверное увеличение СРПВ в артериях эластического типа у пациентов с ГБ по сравнению со здоровыми (p<0,05). У пациентов всех 3 подгрупп Б (проживающих в экологически неблагоприятных районах) СРПВ в артериях эластического типа была достоверно выше, чем в подгруппах А (с экологически благоприятной обстановкой) (p<0,05).

Показатели ФВД – ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС (% от должного) и ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с ГБ достоверно не отличались от групп здоровых лиц (табл. 3). В группах больных, страдающих ГБ и ХОБ, независимо от района проживания отмечается чёткая тенденция к снижению скоростных показателей (ОФВ₁, ПОС, ОФВ₁/ФЖЕЛ) при отсутствии достоверных различий между объёмными показателями (ФЖЕЛ), в сравнении с группами здоровых и больных ГБ.

Отмечалась чёткая тенденция к увеличению среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) у больных

Таблица 3. Показатели функции внешнего дыхания, электролитного состава и кислотно-щелочного состояния крови в обследованных группах ($M \pm m$)

Показатель	Практически здоровые лица (группа I)		Больные ГБ (группа II)		Больные ГБ и ХОБ (группа III)	
	IA (n=14)	IB (n=16)	IIA (n=12)	IIB (n=14)	IIIA (n=16)	IIIB (n=16)
ФЖЕЛ, % от должного	94,5±0,5	95,8±0,5	94,9±0,7	94,2±0,8	93,1±0,6	92,5±0,4
ОФВ ₁ , % от должного	89,2±0,3	88,4±0,7	86,4±0,3 [^]	85,7±0,4 [^]	68,5±1,0 [#]	66,0±1,2 [#]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	93,0±1,3	92,0±0,9	88,0±1,5 [^]	87,7±1,4 [^]	70,0±1,9 [#]	69,9±1,9 [#]
ПОС, % от должного	90,9±0,5	91,4±0,6	88,0±0,9 [^]	87,4±0,9 [^]	74,6±0,8 [#]	72,4±0,5 [#]
СрдЛА, мм рт. ст.	15,98±0,1	16,01±0,5	20,8±0,7 ^{*^}	21,1±1,0 ^{*^}	29,8±0,5 [#]	31,4±0,7 [#]
ПНУП, пг/мл	25,3±1,3	26,0±1,0	45,9±1,9 ^{*^}	46,1±1,6 ^{*^}	64,8±2,1 [#]	65,1±1,8 [#]

* $p < 0,05$ – достоверность различий между группами I и II
$p < 0,05$ – достоверность различий между группами I и III
[^] $p < 0,05$ – достоверность различий между группами II и III
[^] $p < 0,05$ – достоверность различий между подгруппами A и B

ГБ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). СрдЛА у больных ГБ и ХОБ имело тенденцию к ещё большему росту (при достоверных его различиях при сравнении с больными ГБ, $p < 0,01$ и группой здоровых, $p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей [11, 12]. При анализе уровня СрдЛА в подгруппах А и Б (проживающих в экологически благоприятных и неблагоприятных районах) достоверных различий не выявлено (табл. 3).

Уровень предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) в группах больных ГБ оказался достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. В группах пациентов с ГБ и ХОБ уровень ПНУП оказался достоверно выше (как по сравнению со здоровыми лицами, так и по сравнению с группой больных ГБ; $p < 0,001$). ПНУП обладает натрийуретическим и вазодилатирующим эффектами, а также является одним из регуляторов суточной экскреции натрия, влияющим на уровень системного АД. В связи с этим изучены концентрации натрия, хлора и калия. Уровни перечисленных электролитов у больных ГБ достоверно не отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц и находились в пределах нормальных значений. В то же время у пациентов с ГБ и ХОБ наблюдалось достоверное повышение уровня натрия ($144,0 \pm 0,4$ ммоль/л) и хлора ($102,9 \pm 0,4$ ммоль/л), снижение уровня калия ($3,24 \pm 0,07$ ммоль/л) по сравнению со здоровыми лицами.

Повышение уровня ПНУП у больных ГБ в сочетании с ХОБ, вероятнее всего, является результатом компенсаторной реакции организма на повышение системного АД, а также давления в легочной артерии [7, 13]. Достоверная тенденция к повышению уровня натрия и хлора и уменьшению уровня калия в группах ГБ и ХОБ при высоком уровне ПНУП может свидетельствовать о не-

достаточности компенсаторных систем, что, вероятно, приводит к достоверному повышению ДАД у данной категории пациентов [7, 14].

При оценке кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газового состава крови обнаружено, что у больных ГБ в сочетании с ХОБ парциальное давление углекислого газа (P_{aCO_2}) было незначительно выше верхней границы нормы, однако достоверно отличалось от значений этого параметра у пациентов с ГБ и практически здоровых лиц. Парциальное давление кислорода было несколько ниже у пациентов с ГБ и ХОБ, но достоверные различия с другими группами не выявлены. КЩС находилось в пределах нормы в группах практически здоровых лиц и больных ГБ; у больных ГБ в сочетании с ХОБ наблюдался сдвиг КЩС в сторону алкалоза ($0,21 \pm 0,08$ ммоль/л).

Нами была предпринята попытка коррекции КЩС путем добавления к стандартной терапии ингибитора карбоангидразы – ацетазоламида. Группа пациентов ГБ в сочетании с ХОБ ($n=28$) была разделена на 2 подгруппы по 14 человек в каждой. Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту и инструментальным характеристикам. Все пациенты получали стандартную терапию ХОБ и антигипертензивную терапию, которая включала ингибитор АПФ эналаприл в индивидуально подобранной дозе по 10-40 мг/сут (в среднем 32,5 мг/сут), при недостаточной эффективности к терапии добавляли блокатор кальциевых каналов амлодипин в дозе 5-10 мг/сут (в среднем 5,7 мг/сут). Во 2-й подгруппе назначали ацетазоламид по 250-500 мг/сут. Длительность терапии составила 12 нед.

Через 12 нед лечения в обеих подгруппах наблюдалось достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ДАД, вариабельности САД (см. рис. 1).

Исходно достаточное снижение АД в ночной период (тип суточного профиля «dipper») в 1-й подгруппе на-

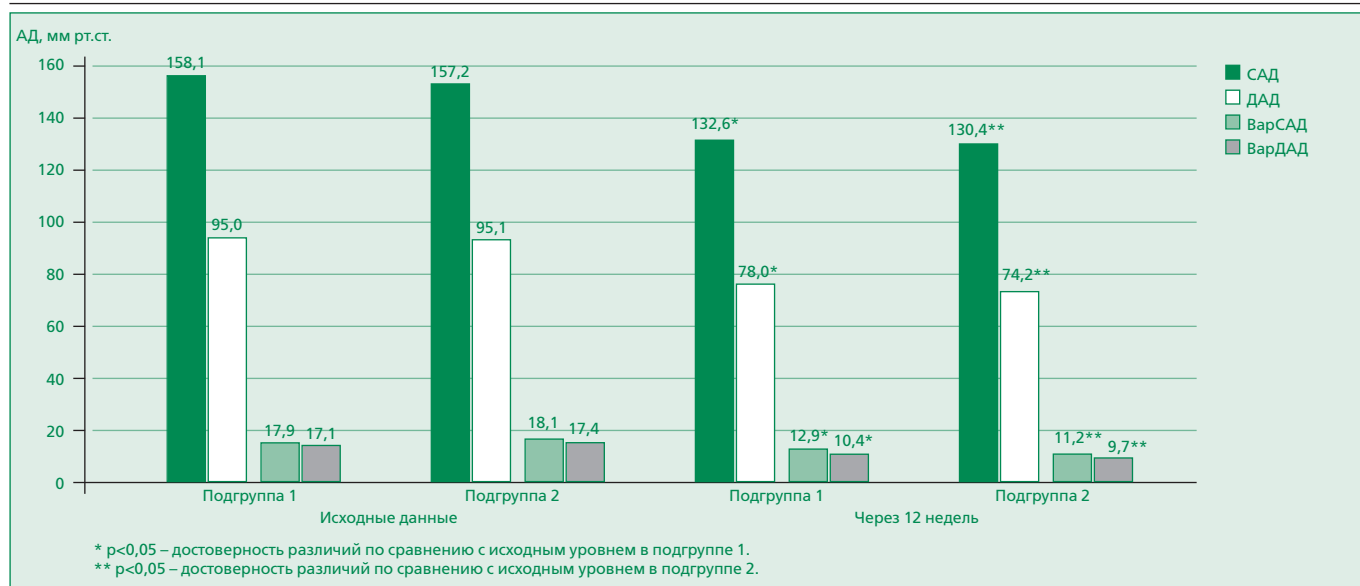


Рис. 1. Динамика показателей среднесуточного САД и ДАД и вариабельности САД и ДАД у больных ГБ в сочетании с ХОБ (подгруппа 1 – стандартная терапия; подгруппа 2 – стандартная терапия + ацетазоламид)

блюдалось только у 4 пациентов (28,6%), недостаточное снижение АД ночью (тип «non-dipper») зарегистрировано у 9 человек (64,3%), у 1 пациента (7,4%) средненочное АД превышало среднедневное (тип «night-peaker»). В подгруппе 2 исходно тип «dipper» наблюдался у 3 пациентов (21,4%), 10 человек имели профиль АД типа «non-dipper» (71,4%), к типу «night-peaker» принадлежал 1 пациент (7,4%).

Через 12 нед лечения в 1-й подгруппе доля пациентов с профилем «dipper» возросла до 71,4%, доля пациентов с профилем «non-dipper» уменьшилась до 28,6%, тип «night-peaker» не регистрировался. Во 2-й подгруппе доля пациентов с профилем «dipper» увеличилась до 85,7%, доля пациентов с профилем «non-dipper» уменьшилась до 14,3%, тип «night-peaker» также не регистрировался. Таким образом, через 12 нед лечения доля пациентов с нормальным суточ-

ным профилем АД была больше в подгруппе 2, получавшей ацетазоламид.

Избыток оснований в крови во 2-й подгруппе 2 снизился до $-0,05 \pm 1,1$ ммоль/л, что указывает на развитие метаболического ацидоза и объясняет уменьшение напряжения PaCO_2 (табл. 4).

Исследование ФВД, проведенное до и после лечения, выявило тенденцию к незначительному увеличению показателей ОФВ₁ и индекса Тиффно в обеих подгруппах ($p > 0,05$). На фоне лечения СрДЛА достоверно снизилось в обеих подгруппах: в 1-й подгруппе до $27,5 \pm 0,6$ мм рт. ст. (на 10,9%), во 2-й подгруппе до $25,0 \pm 0,9$ мм рт. ст. (на 19,5%). Межгрупповые различия были достоверными ($p < 0,05$). Таким образом, более выраженное снижение СрДЛА произошло в подгруппе больных, получавшей ацетазоламид (табл. 4). Электролитный состав крови не изменился.

Таблица 4. Динамика инструментальных и лабораторных показателей у больных ГБ и ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа 1 (n=14)	Подгруппа 2 (n=14)	Подгруппа 1 (n=14)	Подгруппа 2 (n=14)
	Исходные данные		Через 12 нед.	
ФЖЕЛ, % от должного	94,0±0,3	92,8±0,6	92,8±0,5	92,9±0,7#
ОФВ ₁ , % от должного	66,9±0,6	67,3±1,0	67,5±1,0	69,5±1,0
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	70,2±1,0	70,0±1,9	70,1±0,9	72,2±1,0
ПОС, % от должного	74,0±1,0	73,4±0,8	74,2±0,5	75,1±0,5
СрДЛА, мм рт. ст.	30,9±0,8	31,0±0,6	27,5±0,6*	25,0±0,9#^
PaCO ₂ , мм рт. ст.	44,9±0,8	45,0±0,9	44,3±0,5	39,1±0,7^
PaO ₂ , мм рт. ст.	85,9±0,8	86,1±0,9	86,9±0,5	87,9±0,6
ИО, усл. ед.	0,20±0,06	0,21±0,07	0,52±0,86	-0,05±1,10^
ПНУП, пг/мл	65,8±2,5	64,9±2,7	38,2±1,5*	32,7±1,0#^

* p<0,05 – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем в подгруппе 1.
 # p<0,05 – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем в подгруппе 2.
 ^ p<0,05 – достоверность межгрупповых различий.

Уровень ПНУП на фоне лечения также значительно снизился в обеих подгруппах: в 1-й подгруппе на 41%, во 2-й подгруппе – на 49,7%² ($p < 0,05$). Снижение уровня ПНУП отражает уменьшение напряжённости компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы при повышенном АД и косвенно позволяет оценить эффективность проводимой терапии. Более эффективной оказалась терапия в подгруппе, получавшей стандартную терапию с добавлением ацетазоламида.

Выводы

1. Распространенность ГБ и ХОБ достоверно выше у пациентов, проживающих в экологически неблагоприятных районах. Формирование и течение ГБ определяют традиционные факторы риска в сочетании с экологическим стрессом.
2. Факторами, влияющими на течение и развитие ГБ, являются состояние сосудистой стенки: её жёсткость и растяжимость, а также уровень нейрогуморального агента – ПНУП.
3. У больных ГБ в сочетании с ХОБ добавление ацетазоламида в дозе 250-500 мг в сутки к стандартной гипотензивной терапии позволяет нормализовать кислотно-щелочное равновесие организма, улучшить клиническое течение заболевания: стабилизировать АД и нормализовать суточный ритм АД.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А. Значение контроля факторов риска для профилактики неинфекционных заболеваний. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2005;(6):21-5.
2. Гуменюк В.Т., Фетисова Г.К., Аухимович С.Г. и др. Анализ заболеваемости взрослого населения г. Ростова-на-Дону В: Анализ соответствия здоровья населения и среды обитания в г. Ростове-на-Дону. Ростов-на-Дону, 2006. с.29.
3. Глова С.Е., Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., и др. Скрининг сердечно-сосудистой патологии и ассоциированных поведенческих факторов риска у жителей г. Ростова-на-Дону. Росс кардиол журн 2006;(3):89-94.
4. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987.
5. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А., и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов, как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. Патол физиол эксп тер 2000;(2):6-9.
6. Lobysheva II, Serezhnikov VA, Vanin AF. Interaction of peroxyntirite and hydrogen peroxide with dinitrosyl iron complexes containing thiol ligands in vitro. Biochemistry (Mosc). 1999;64(2):153-8.
7. Hollister A.S., Inagami T. Atrial natriuretic factor and hypertension. A review and metaanalysis. Am J Hypertens. 1991;4(10 Pt 1):850-65.
8. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes and S-nitrosothiols are two possible forms for stabilization and transport of nitric oxide in biological systems. Biochemistry (Mosc). 1998;63(7):782-93.
9. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией. Росс кардиол журн 2000;(2):20-5.
10. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Заседателева Л.В., и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. РМЖ 2003;11(9):535-8.
11. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер арх 2005;77(3):87-93.
12. Auger W.R. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. Curr Opin Pulm Med. 1995;1(4):303-12.
13. Menard O. Atrial natriuretic factor and the lung [in French]. Rev Mal Respir 1991;8(2):153-67.
14. Agusti A. Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. Proc Am Thorac Soc 2006;3(6):478-81.

РЕЗУЛЬТАТЫ АМБУЛАТОРНОЙ ПРОГРАММЫ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

М.М.Батюшин, И.В.Деревянкина, М.З.Гасанов, О.В.Акопова, К.И.Бабиян, Ю.Н.Бойченко, Н.В.Васильченко, Т.А.Габызян, С.Х.Гайборян, И.С.Головатенко, Н.М.Демкова, Д.О.Дмитриев, Е.В.Киртава, О.Л.Котянкова, Г.В.Луданова, С.А.Ляшенко, А.Е.Малыхина, О.И.Порошенко, А.В.Свечникова, И.Ю.Сидоров, Е.В.Соляникова, И.Д.Ташеян, Е.А.Хейгетян, С.Е.Явруян

Ростовский государственный медицинский университет

Результаты амбулаторной программы эффективного лечения рефрактерной артериальной гипертензии

М.М. Батюшин, И.В. Деревянкина, М.З. Гасанов, О.В. Акопова, К.И. Бабиян, Ю.Н. Бойченко, Н.В. Васильченко, Т.А. Габызян, С.Х. Гайборян, И.С. Головатенко, Н.М. Демкова, Д.О. Дмитриев, Е.В. Киртава, О.Л. Котянкова, Г.В. Луданова, С.А. Ляшенко, А.Е. Малыхина, О.И. Порошенко, А.В. Свечникова, И.Ю. Сидоров, Е.В. Соляникова, И.Д. Ташеян, Е.А. Хейгетян, С.Е. Явруян
Ростовский государственный медицинский университет

Цель. Повысить эффективность антигипертензивной терапии больных рефрактерной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. На первом этапе была выделена группа больных рефрактерной АГ и проводился анализ причин рефрактерности. Продолжительность первого этапа составила 1 мес. Второй этап предполагал назначение комбинированной антигипертензивной терапии, направленной на достижение целевых значений артериального давления (АД). Была выбрана комбинация из трёх препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), тиазидоподобного диуретика (индапамид) и антагониста кальция дигидропиридинового ряда (нифедипина ХЛ). Больных наблюдали на протяжении 24 нед.

Результаты. Было выделено 200 пациентов, страдающих рефрактерной АГ. Истинная рефрактерность к терапии выявлена в 59,9% случаев. У 40,1% пациентов наблюдалась псевдорефрактерная АГ: недостаточный контроль АД был обусловлен либо отсутствием в терапии диуретика, либо терапией одним или двумя препаратами. В процессе терапии комбинацией 3 антигипертензивных препаратов наблюдалось снижение средних значений систолического АД со 190 до 132 мм рт. ст., диастолического АД со 104 до 81 мм рт. ст. Целевые значения АД были достигнуты в 94% случаев. Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных реакций, которые бы потребовали прекращения лечения.

Заключение. Отмечается высокий удельный вес псевдорефрактерной АГ (40,1%). Высокая распространённость почечной патологии, в особенности хронического интерстициального воспаления, при рефрактерной АГ подтверждает роль ренальных механизмов в её формировании. Применение трёхкомпонентной терапии (ингибитор АПФ, индапамид и нифедипин ХЛ) позволяет эффективно контролировать АД при рефрактерной и псевдорефрактерной формах АГ.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, комбинированная терапия, индапамид, ингибиторы АПФ, нифедипин ХЛ
РФК 2007; 2:38–42

Results of outpatient program on effective therapy of refractory arterial hypertension

М.М. Batyushin, I.V. Derevyankina, M.Z. Gasanov, O.V. Akopova, K. I. Babiyan, Y.N. Boychenko, N.V. Vasilchenko, T.A. Gabysyan, S.Ch. Gayboryan, I.S. Golovatenko, N.M. Demkova, D.O. Dmitriev, E.V. Kirtava, O.L. Kotyankova, G.V. Ludanova, S.A. Lyashenko, A.E. Malichina, O.I. Poroshenko, A.V.Svechnikova, I.Y. Sidorov, E.V. Solyannikova, I.D. Tashcheyan, E.A. Heygetyan, S.E. Evruyan
Rostov State Medical University

Aim. To increase in efficacy of antihypertensive therapy in patients with refractory arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients with refractory HT were revealed during first month of program. The causes of refractory HT were analyzed. Combined antihypertensive therapy was prescribed to reach target level of blood pressure (BP). This therapy lasted 24 weeks and included angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, thiazid diuretic (indapamide) and dihydropyridine calcium antagonist (nifedipine XL).

Results. 200 patients with refractory HT were revealed. True refractory HT took place in 59,9% of patients and pseudo refractory HT – in 40,1% of patients. Lack of diuretics or combined antihypertensive therapy were the main reason of insufficient BP control. Proposed 3-drugs therapy resulted in reduction of systolic BP from 190 to 132 Hg mm and diastolic BP from 104 to 81 Hg mm. Target level of BP was reached in 94% patients. There were no side effects which demanded to stop therapy.

Conclusion. High incidence of pseudorefractory HT (40,1%) is revealed. Significant prevalence of renal disturbances especially chronic interstitial inflammatory could be responsible for refractory HT development. Use of 3-drugs therapy (ACE inhibitor, indapamide and nifedipine XL) provides effective control of BP in refractory and pseudorefractory HT.

Key words: refractory arterial hypertension, combined therapy, indapamide, ACE inhibitors, nifedipine XL

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:38–42

Рефрактерность при артериальной гипертензии (АГ) – недостаточно эффективный медикаментозный контроль артериального давления (АД). АГ считают рефрактерной, когда на фоне терапии тремя и более антигипертензивными препаратами (включая диуретик) в субмаксимальных терапевтических дозах не удаётся достичь целевого уровня АД [1-3]. Рефрактерная АГ встречается у 5-10% пациентов, обращающихся в поликлиники. Среди госпитализированных больных АГ оказывается рефрактерной в 25-30% случаев [4]. Однако, по данным ряда исследователей, распространённость рефрактерности среди всей популяции больных АГ не превышает 1%.

Одни из самых частых причин рефрактерной АГ – неадекватность и ошибки антигипертензивной терапии, а также самостоятельное прекращение лечения или уменьшение доз препаратов пациентами. Однако встречается и истинная рефрактерность. По данным проведённого нами регионального скринингового исследования, эффективный контроль АД осуществляется только в 21% случаев. В большинстве случаев причиной неэффективного контроля АД является назначение неадекватной антигипертензивной терапии. Истинная рефрактерность встречается в 12% случаев. Нами была проведена амбулаторная программа, направленная на повышение эффективности антигипертензивной терапии больных рефрактерной АГ.

Материал и методы

Программа включала в себя два этапа. На первом этапе была выделена группа больных рефрактерной АГ и проведен анализ причин рефрактерности. Продолжительность первого этапа составила 1 мес. Второй этап предполагал назначение комбинированной антигипертензивной терапии, направленной на достижение

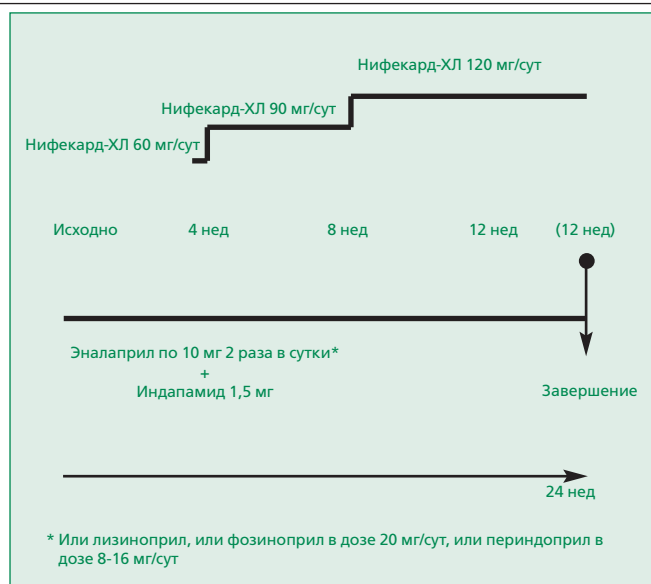


Рис. 1. Дизайн городской амбулаторной программы.

целевых значений АД. Больных наблюдали на протяжении 24 нед.

Для реализации первого этапа была сформирована рабочая группа из 20 терапевтов, работающих в амбулаторно-поликлиническом звене. Им была выдана специально подготовленная анкета с упрощённым заполнением данных, включающая в себя основные сведения о пациенте и о его болезни, результаты лабораторно-инструментальных исследований, информацию о проводимой антигипертензивной терапии и её эффективности.

В качестве схемы терапии была выбрана комбинация из 3 групп препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), тиазидоподобного диуретика (индапамида) и антагониста кальция дигидропиридинового ряда. Выбор индапамида

Таблица 1. Комбинации классов антигипертензивных препаратов.

Комбинация	доля больных, %	Комбинация	доля больных, %
БАБ+иАПФ+Д*	20,7	АИР+БАБ+иАПФ+Д*	2,1
АКК+иАПФ+Д*	15,6	АИР+иАПФ+Д*	1,5
иАПФ+Д	11,9	АРАII+иАПФ+АКК+Д*	1,5
АКК+БАБ+иАПФ+Д*	10,4	АРАII+иАПФ+БАБ+Д*	1,5
БАБ+Д	6,8	АРАII+иАПФ	0,7
АКК+БАБ+Д*	5,9	АКК	0,7
иАПФ+БАБ	5,2	Д	0,7
АКК+Д	5,2	АКК+БАБ+иАПФ	0,7
АКК+иАПФ	3,7	АКК+БАБ	0,7
иАПФ	3,1	АИР+БАБ+АКК+Д*	0,7

Примечание. АИР – агонист имидазолиновых рецепторов, АРАII – антагонист рецепторов к ангиотензину II, АКК – антагонист кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокатор, Д – диуретик, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, * - комбинация, характеризующая рефрактерность к терапии

и иАПФ был предоставлен врачам, вошедшим в программу. Обязательным условием явилось назначение иАПФ в дозе, адекватной 20 мг/сут эналаприла малеата. В качестве антагониста кальция был выбран нифедипин-ХЛ-60 мг (Нифекард-ХЛ, фирма ЛЕК). Это обусловлено оптимальной, на наш взгляд, дозировкой нифедипина в суточной дозе препарата, равной 60 мг, а также возможностью однократного приёма. При этом было предложено титровать дозу только нифедипина-ХЛ (рис. 1).

Статистический анализ включал определение средних арифметических значений признаков, проведение корреляционного и логистического двухфакторного регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Терапевтами, участвующими в программе, было выделено 200 пациентов, страдающих рефрактерной АГ. Терапия, проводимая до включения в программу, была заменена на предложенный вариант трёхкомпонентной терапии. Варианты предшествующей терапии представлены в табл. 1; наиболее часто применялась комбинация бета-адреноблокатора, ингибитора АПФ и диуретика.

Истинная рефрактерность к терапии выявлена в 59,9% случаев. У 40,1% пациентов наблюдалась псевдорефрактерная АГ: недостаточный контроль АД был обусловлен либо отсутствием в терапии диуретика, либо терапией одним или двумя препаратами. Эти пациенты также были включены в программу, поскольку требовали коррекции схемы антигипертензивной терапии.

В терапии рефрактерной АГ врачи отдавали предпочтение диуретикам, ингибиторам АПФ, бета-адреноблокаторам и антагонистам кальция (рис. 2). При этом в большинстве случаев пользовались генерическими препаратами (рис. 3). Исключение составили антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Наиболее широко применялись генерические антагонисты кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. В 6,3% случаев больные получали препараты, не относящиеся к основным классам антигипертензивных препаратов.

Рефрактерная АГ встречалась в основном в пожилом возрасте (средний возраст больных составил $61,4 \pm 2,3$ лет). Среди пациентов одинаково часто встречались лица мужского (44,8%) и женского (55,2%) пола. Длительность АГ составила в среднем 10,9 лет, при этом антигипертензивная терапия применялась только на протяжении последних 6,2 лет. У подавляющего большинства больных имелась 4-я (51,1%) и 3-я степени риска (37,2%). III стадия болезни регистрировалась у 52,4% больных, II стадия – у 47,6%. Несмотря на то, что все пациенты до участия в

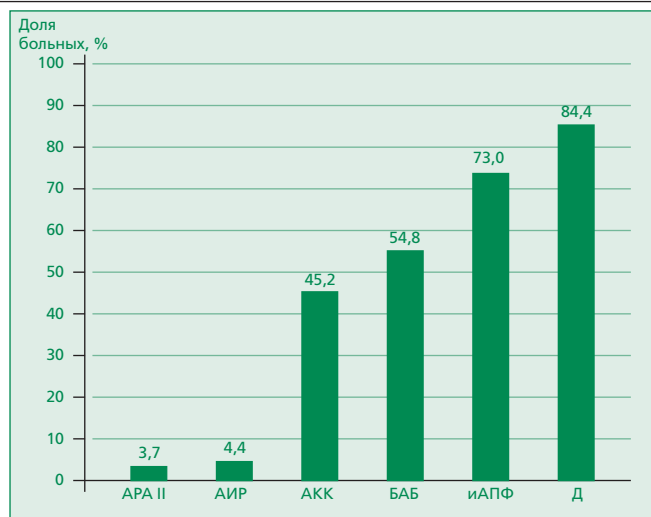


Рис. 2. Частота назначения отдельных классов антигипертензивных препаратов.



Рис. 3. Соотношение оригинальных и генерических препаратов в предшествующей антигипертензивной терапии.

программе принимали антигипертензивную терапию, у 75,2% наблюдалась 3-я степень АГ. Все пациенты имели избыточный вес (индекс массы тела – $30,7 \pm 0,3$ кг/м²), 87% больных – повышенный уровень общего холестерина ($6,3 \pm 0,13$ ммоль/л).

Неконтролируемая АГ катализирует атеросклеротические изменения в сосудистой стенке, приводя к формированию тяжёлых сосудистых поражений. Сердечно-сосудистые осложнения наблюдались в 58,6% случаев: ишемическая болезнь сердца – в 46,8%, перенесенный инфаркт миокарда – в 9%, мозговой инсульт – в 7,6% случаев.

При выяснении возможных причин развития рефрактерной АГ было установлено, что 30,3% пациентов страдали хроническим пиелонефритом, 3,4% – хроническим гломерулонефритом; хроническая почечная недостаточность была зарегистрирована в 6,2% случаев,

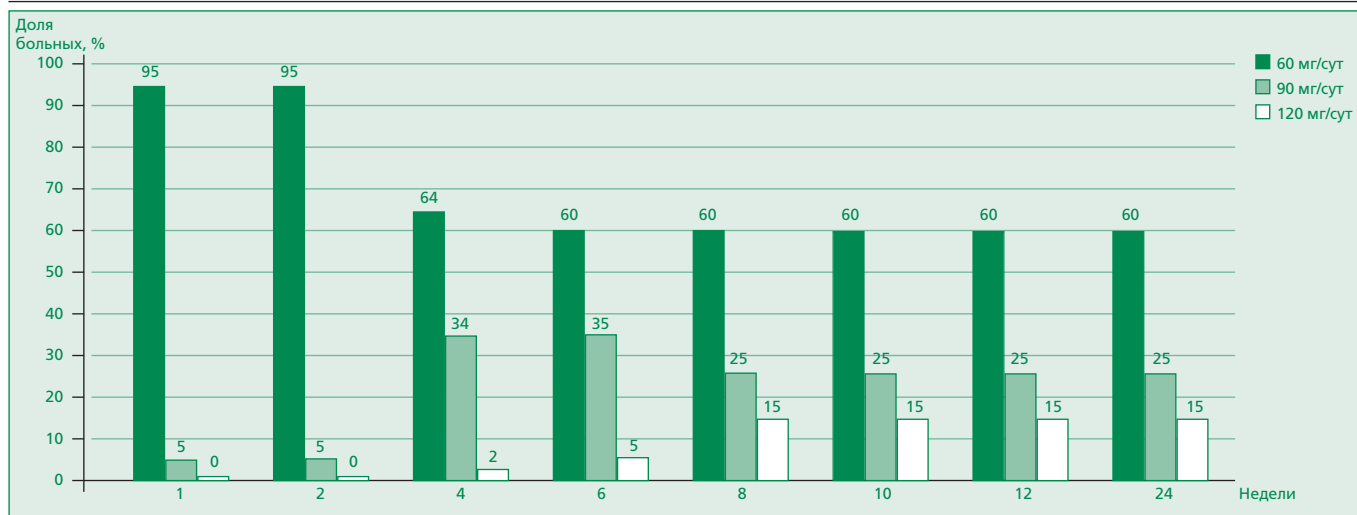


Рис. 4. Титрование дозы препарата Нифедикард-ХЛ.

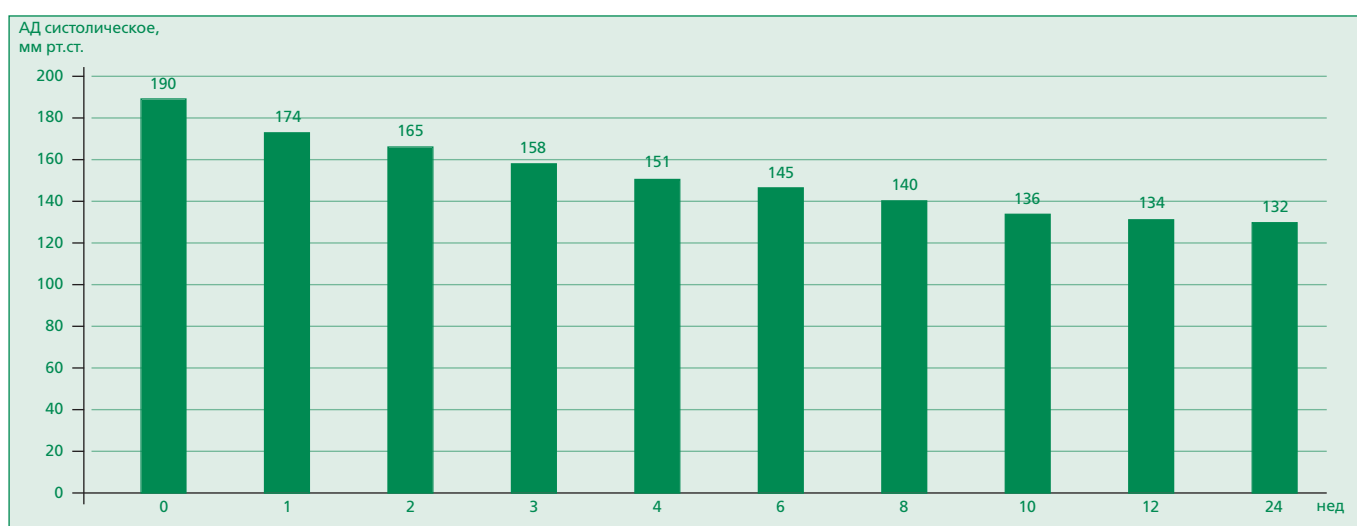


Рис. 5. Динамика САД.

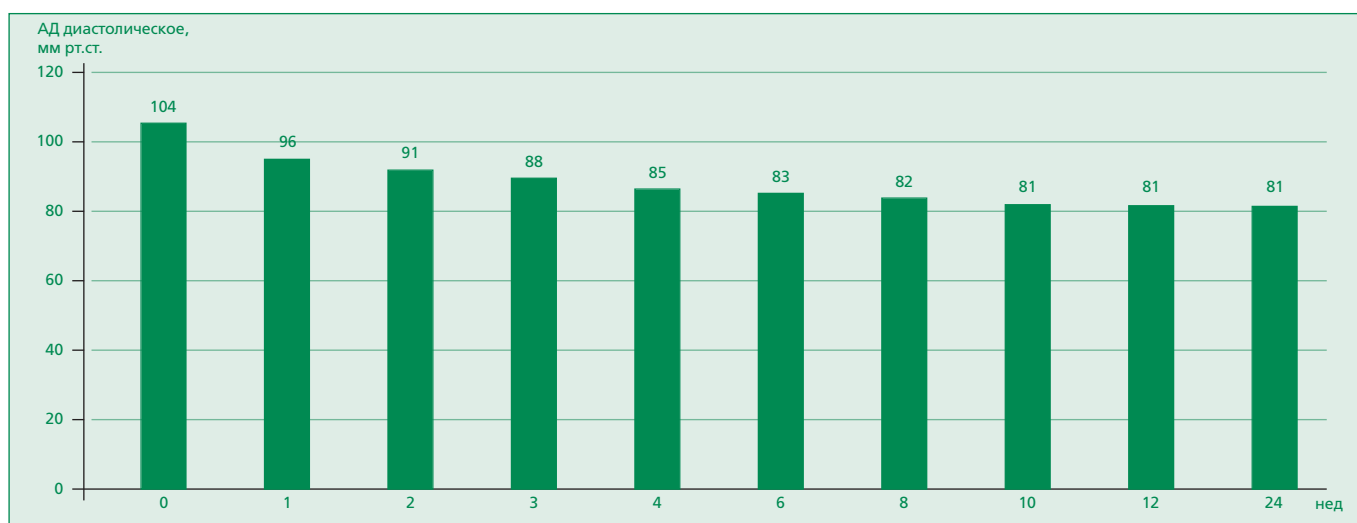


Рис. 6. Динамика ДАД.

то есть у каждого 16-го пациента. Выявлена положительная связь (по Пирсону) между исходными уровнями САД, ДАД и креатинином крови ($r=0,41$, $p<0,05$; $r=0,45$, $p<0,03$, соответственно), а также положи-

тельная связь между исходным уровнем САД и стадией хронической почечной недостаточности (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $R=0,54$, $p<0,01$). Хроническая почечная патология является важным

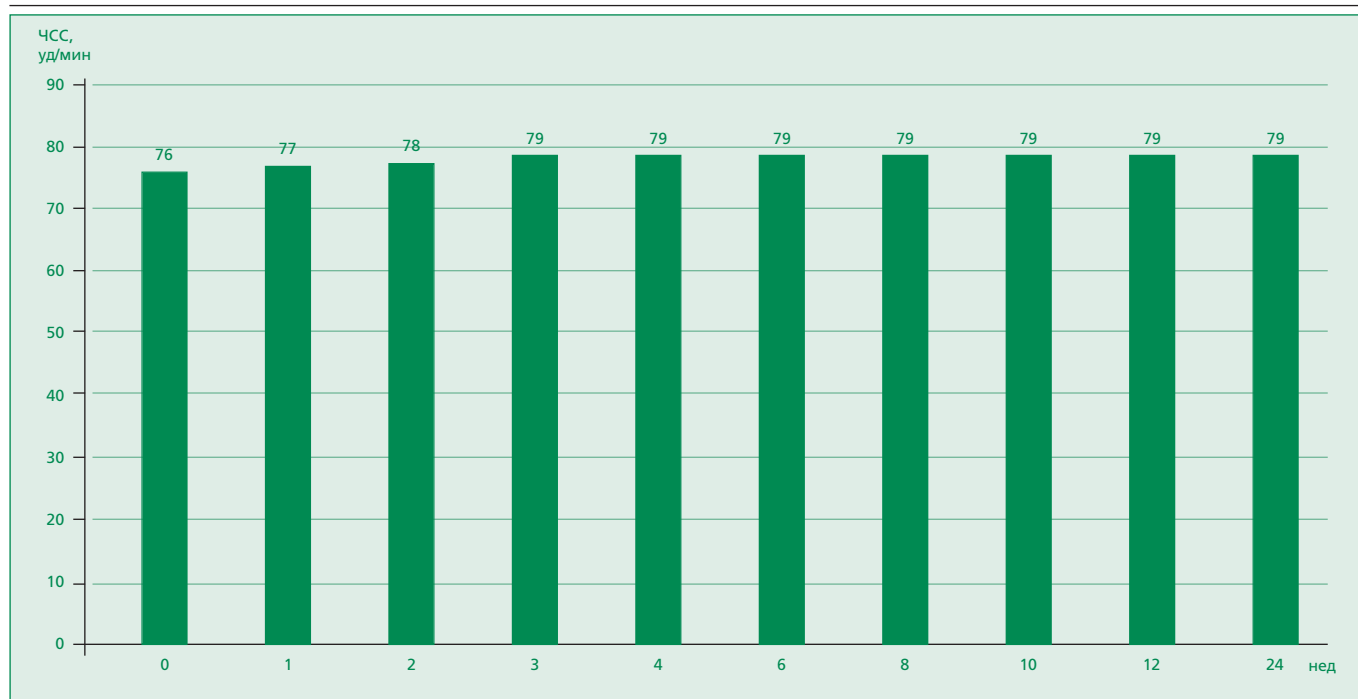


Рис. 6. Динамика ЧСС.

фактором рефрактерности и злокачественности АГ. Вместе с тем поражение почек наиболее часто является не причиной, а следствием АГ и обозначается как гипертонический нефроангиосклероз.

Все больные в соответствии с программой получали оригинальный индапамид в дозе 1,5 мг, 95% – энalapрил, в остальных случаях применялись другие ингибиторы АПФ. В 60% случаев исходная доза Нифекарда-ХЛ – 60 мг сохранилась до конца наблюдения, в 25% случаев требовалось её увеличение до 90 мг/сут, а в 15% случаев – до 120 мг/сут (рис. 4).

В процессе терапии наблюдалось снижение средних значений САД с 190 до 132 мм рт. ст., ДАД – с 104 до 81 мм рт. ст. (рис. 5, 6). Несмотря на большие дозы Нифекарда, частота сердечных сокращений не увеличивалась (рис. 7).

Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных реакций, которые бы потребовали прекращения лечения. В 6% случаев наблюдалась пастозность стоп, прошедшая спустя 6-10 нед терапии, у 2 пациентов пастозность стоп сохранялась на протяжении 24 нед. В 1,5% случаев отмечено незначительное покраснение лица, субъективно переносившееся пациентами хорошо и не потребовавшее отмены препарата. В 0,75% случаев наблюдалась легкая тошнота, прошедшая спустя 3 нед от начала коррекции лечения.

Целевые значения АД были достигнуты в 94% случаев. При проведении логистического регрессионного анализа было показано влияние общего холестерина, индекса массы тела и окружности талии и уровня

креатинина крови на достижение целевых уровней АД. Вероятность контроля АГ снижалась при повышении значений этих параметров.

Выводы

1. При анализе рефрактерных форм АГ отмечается высокий удельный вес псевдорефрактерности (40,1%), обусловленной включением в схему терапии больных, не достигших целевых значений АД, менее 3 антигипертензивных препаратов.

2. Высокая распространённость почечной патологии, особенно хронического интерстициального воспаления, при рефрактерной АГ, подтверждает роль ренальных механизмов в её формировании.

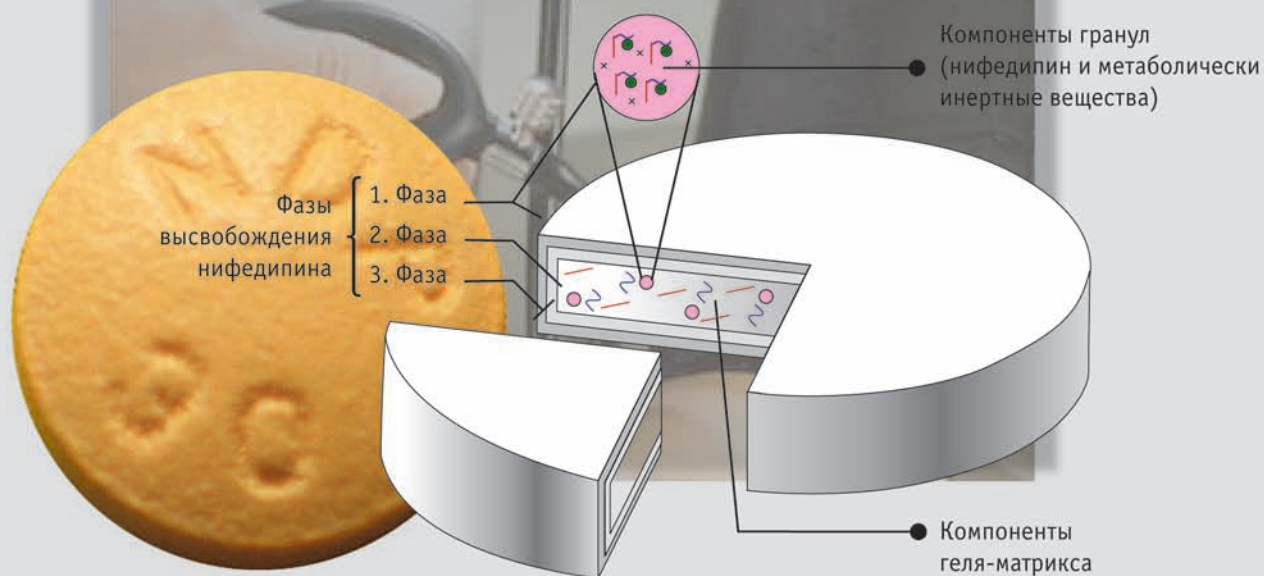
3. Применение трёхкомпонентной терапии с включением в схему терапии иАПФ, индапамида и нифедипина-ХЛ позволяет эффективно контролировать АД при рефрактерной и псевдорефрактерной формах АГ.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
2. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Hypertension 2003;42:1206-52.
3. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилактик 2004; (прил.):1-20.
4. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на Ваши вопросы. М.: Солвей Фарма. 2004.

Нифекард® ХЛ

НИФЕДИПИН SR/GITS



СЛОЖНОЕ строение – НОРМАЛЬНОЕ давление



П №011996/01-2000

Нифекард ХЛ –

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

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

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



группа «Сандоз»

За более подробной информацией
обращайтесь к производителю.

Представительство «Лек д.д.» в РФ:

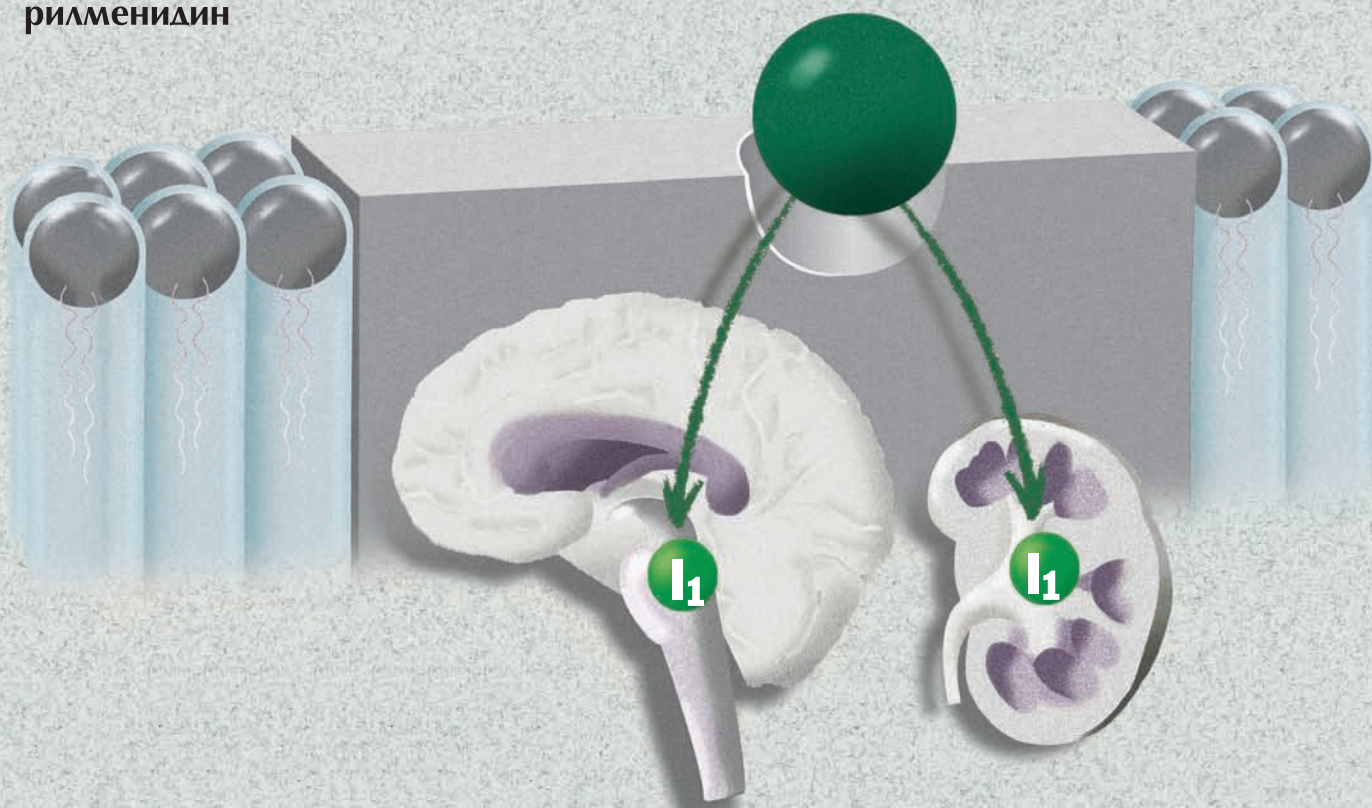
119002 Москва, Староконюшенный пер.,
д.10/10, стр.1; тел.: (495) 258 84 84;

факс: (495) 258 84 85

www.lekpharma.ru

АЛЬБАРЕЛ®

рилменидин



**Терапия выбора
артериальной гипертензии
с метаболическими нарушениями**

**Эффективный контроль АД
и улучшение метаболизма
глюкозы и липидов¹⁻⁹**

**Оригинальный механизм действия:
селективное связывание
с I₁-имидазолиновыми рецепторами**

1. Fiorentini C, Gulliet C, Guazzi M. Arch Mal C. ur. 1989;82:39-46.
2. Моисеев С.В., Фомин В.В., Зайцева Л.И., Шилов Е.М. Клин. Фарм. Тер. 2003;3:50-54.
3. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, Trimarco B. J. Hypertens. 2000;18:1515-1522.
4. Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. Press Med. 1991;20:1265-1271.
5. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Рос. Кард. Журнал. 2003;2:53-57.
6. Mrooy M, Vandeleene B, Ketelslegers J.M., Lambert A.E. Am. J. Cardiol. 1988;61:91D-94D.
7. Luccioni R. Pres. Med. 1995;24:1857-1864.
8. Meredith P.A., Reid J.L. Am J Cardiovasc Drugs 2004;4(3):195-200
9. Кашерининов Ю.Р. и др. Артер. Гиперт. 2004;10(1):28-32

АЛЬБАРЕЛ® (рилменидин) - селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга и эпителия почечных канальцев

- **Состав и форма выпуска:** 10 и 30 таблеток, содержащих по 1 мг рилменидина
- **Показания и способ применения:** Артериальная гипертензия. Рекомендуемая доза 1 таблетка 1 раз в день утром перед едой. Если результаты будут недостаточными после 1 месяца лечения, доза может быть увеличена до 2 таблеток в день в 2 приема (утром и вечером)
- **Противопоказания:** Тяжелая депрессия. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин).

- **Побочное действие:** В терапевтических дозах побочные эффекты редкие, незначительные и кратковременные (астения, сонливость, сухость во рту).
- **Предупреждения:** Так же, как для всех новых препаратов, не рекомендуется применение Альбарела беременными женщинами. Альбарел® не рекомендуется во время кормления грудью.
- **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не рекомендуется комбинация с ингибиторами MAO; требует осторожности сочетание с трициклическими антидепрессантами, так как антигипертензивная активность Альбарела может быть снижена.
- Номер и дата регистрации: П N 013071/01 от 22.12.2006

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

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



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МОЛОДЫХ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМПАТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н.Н. Никитина, А.Г. Автандилов, К.Р. Петросян, С.Л. Петросов

Кафедра терапии и подростковой медицины, Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

Артериальная гипертензия у молодых: эффективность симпатолитической терапии

Н.Н. Никитина, А.Г. Автандилов, К.Р. Петросян, С.Л. Петросов

Кафедра терапии и подростковой медицины, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Цель. Оценить влияние агониста имидазолиновых рецепторов, рилменидина (Альбарела), на суточный профиль артериального давления (АД) и вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО).

Материал и методы. Обследовано 80 мужчин в возрасте 18-32 лет (средний возраст 20,5 лет), из них 34 больных АГ и нормальной массой тела, 36 больных АГ и ЭКО, и 10 здоровых мужчин, включенных в группу контроля. Всем больным назначена 12-недельная терапия рилменидином в дозе 1-2 мг/сут. Оценивали суточный профиль АД и вариабельность сердечного ритма (ВСР) до и после лечения.

Результаты. Монотерапия рилменидином привела к достоверному снижению среднесуточного, дневного и ночного АД, а также показателей нагрузки давлением в обеих группах. Показатели ВСР свидетельствовали об исходном повышенном симпатическом тонусе, особенно в группе АГ и ЭКО, который достоверно уменьшился через 12 недель терапии.

Заключение. Рилменидин эффективно контролирует АД и снижает повышенную активность симпатической нервной системы у пациентов молодого возраста с АГ и ЭКО.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодой возраст, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность сердечного ритма, рилменидин

РФК 2007; 2:43-47

Arterial hypertension in young people: efficacy of sympatholytic therapy

N.N. Nikitina, A.G. Avtandilov, K.R. Petrosyan, S.L. Petrosov

Chair of therapy and adolescent medicine, Russian Medical Academy of postgraduate education, Moscow

Aim. To evaluate the effect of imidasoline agonist, rilmenidine (Albarell), on 24-hour blood pressure (BP) profile and autonomic regulation of cardiovascular system in young patients with arterial hypertension (HT) and exogenous constitutional obesity (ECO).

Material and methods. The study included 80 men aged 18-32 (average age 20,5 years), including 34 patients with HT and normal body weight, 36 patients with HT and ECO, 10 healthy men as a control group. All hypertensive patients were treated with rilmenidine 1-2 mg daily during 12 weeks. BP 24-hour profile and heart rate variability (HRV) were estimated before and after therapy.

Results. Rilmenidine monotherapy resulted in significant reduction in average 24-hour, day-time and night-time BP as well as indices of BP loading in both groups. Indices of HRV proved the initial sympathetic overdrive among hypertensive patients especially among those with ECO. This sympathetic overdrive significantly reduced after 12 weeks of therapy.

Conclusion. Rilmenidine effectively controls BP and reduces sympathetic system overdrive in young hypertensive patients with ECO.

Key words: arterial hypertension, young age, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, heart rate variability, rilmenidine

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:43-47

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из самых актуальных проблем современной медицины из-за широкой распространённости этого заболевания и серьёзного влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений, а также повышение смертности от сердечно-сосудистых катастроф. Особую тревогу вызывает рост заболеваемости АГ среди лиц молодого трудоспособного возраста, для которых характерна высокая активность симпато-адреналовой системы, часто лежащая в основе формирования и становления АГ. Особенно это касается больных АГ с избыточной массой тела, так как гиперсимпатикотония, кроме повышения артериального давления, вызывает каскад метаболических нарушений [1,6].

Несмотря на доказанную эффективность большого числа антигипертензивных препаратов, лишь незначительное число пациентов получают адекватное лечение и эффективно контролируют уровень артери-

ального давления (АД). Выбор препарата, согласно современным Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ, должен осуществляться индивидуально, предупреждать поражение органов-мишеней и снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время существует концепция «выбора препарата первого ряда» с учетом фона нейрогуморальной регуляции. С точки зрения патогенетических механизмов формирования и становления АГ действие основных антигипертензивных препаратов направлено преимущественно на финальные этапы активации симпатикоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом негативные метаболические изменения на фоне симпатической гиперактивности при лечении могут лишь усугубляться, и такая терапия не может рассматриваться как патогенетически обоснованная у пациентов с сопутствующими

метаболическими нарушениями [2]. Подавление симпатической активности на центральном уровне является основой этиопатогенетического подхода в терапии симптомокомплекса, сопровождающегося АГ и гиперсимпатикотонией [4]. Первые препараты центрального действия (клонидин, метилдопа) из-за серьезных побочных эффектов (сонливость, депрессию, феномен "рикошета") за счет стимуляции α_2 -адренорецепторов перестали использоваться в долговременной антигипертензивной терапии [5]. Их сменили агонисты имидазолиновых рецепторов (рилменидин, моксонидин), которые вызывают прямое центральное ингибирование симпатического тонуса без тяжелых побочных эффектов, так как не влияют на α_2 -адренорецепторы. Клинические исследования демонстрируют высокую антигипертензивную активность рилменидина и отсутствие серьезных побочных эффектов [5,7,9,10], но немногие из них посвящены изучению эффективности рилменидина у лиц молодого возраста и не дают однозначных результатов как в плане гипотензивной активности препарата, так и его влияния на циркадные ритмы АД, вариабельность ритма сердца. Целью нашего исследования стала оценка влияния агониста I_1 имидазолиновых рецепторов рилменидина на суточный профиль артериального давления, состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с АГ и ожирением и возможности его применения у данного контингента больных.

Материалы и методы

В исследование включены 80 лиц мужского пола в возрасте 18-32 лет (средний возраст – $20,5 \pm 2,3$ лет) с артериальной гипертензией I-II степени, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа - 34 пациента с АГ и нормальной массой тела, 2-я группа – 36 пациентов с АГ и экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) 1-2-й степени и 3-я группа контроля – 10 здоровых мужчин. До начала терапии и через 12 недель лечения всем пациентам с АГ проводилось клиническое обследование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), а также анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). СМАД проводилось с помощью прибора ВРЛАВ, регистрация АД осуществлялась в дневное время суток (7.00-23.00) каждые 15 минут, в ночные часы (23.00-7.00) – каждые 30 минут. Оценивались среднесуточные, дневные, ночные величины систолического и диастолического АД (САД, ДАД), индекс времени (ИВ) САД и ДАД (доля измерений, при которых АД превышает 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью), вариабельность АД (В САД, В ДАД), суточный индекс (степень ночного снижения АД (СИ АД)). Утренняя динамика АД оценивалась по скорости и величине утреннего подъема САД и ДАД. Гипертензионный синдром считали стойким, если среднесуточ-

ный ИВ составлял не менее 50% [3].

С целью изучения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) одновременно с суточным мониторированием АД проводилось исследование вариабельности сердечного ритма с помощью прибора «Икар ИН-22ВС» (ЗАО «Медиком», Россия) и компьютерной программы «Анализатор вариабельности сердечных ритмов HRW-04» («Медасс», Москва). Из временных показателей учитывались: SDNN (мс) - среднеквадратичное отклонение всех R-R интервалов, преимущественно отражающее суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС; RMSSD (мс) - квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов, характеризующий активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. Оценивали показатели спектрального анализа: HF (мс²) - мощность волн высокой частоты (0,4- 0,15 Гц), отражающая парасимпатическую активность; LF (мс²) - мощность волн низкой частоты (0,15- 0,04 Гц), отражающая активность симпатических центров; VLF (мс²) - мощность волн очень низкой частоты (0,04-0,0033 Гц), характеризующая активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма; VB (LF/HF) – коэффициент вагосимпатического баланса. Из показателей вариационной пульсометрии была рассчитана амплитуда моды АМо(%), отражающая влияние симпатического отдела ВНС на сердечный ритм. Параметры ВСР и ЧСС оценивали за сутки, дневной и ночной периоды исследования, время сна корректировали в соответствии с дневником пациента [3,7]. Все больные до начала исследования в течение как минимум 14 дней не получали антигипертензивного лечения.

В качестве терапии пациентам назначался рилменидин (Альбарел, "Эгис", Венгрия) в виде монотерапии в первоначальной суточной дозе 1 мг. Если в течение 2 недель приема Альбарела в суточной дозе 1 мг не был достигнут целевой уровень АД, дозу препарата удваивали.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Excel 7.0. Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью критерия Стьюдента (t) для зависимых и независимых параметров, уровень статистической достоверности оценивался по значению $p < 0.05$. Анализ значений вариабельности сердечного ритма показал, что распределение признаков отличалось от нормального, в связи с чем в оценке показателей ВСР определялись медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75% перцентилей, значимость различий определялась по U- критерию Манна-Уитни.

Результаты исследования

Сравнительный анализ исходных значений суточного профиля АД показал достоверно большие значения САД

в дневные и ночные часы у пациентов с АГ и ЭКО, а также ДАД – в дневное время (табл. 1). Индекс времени САД за сутки у всех пациентов превышал 50%, что свидетельствует о стабильности гипертензионного синдрома. Заслуживает внимания снижение суточного индекса (степени ночного снижения АД) у пациентов с АГ и ожирением. Так, 14 пациентов (39%) имели недостаточную степень ночного снижения АД («non-dipper»), а у 3 пациентов (8%) зарегистрированы ночные подъемы АД («night-peaker»). У 3 пациентов 1-й группы наблюдалось снижение суточного индекса (9%).

Анализ суточной динамики ВСР свидетельствует о наличии вегетативных расстройств у пациентов с АГ (см. табл. 2). Анализ исходных изменений ВСР у больных с АГ по сравнению с контрольной группой подтверждает наличие у них вегетативного дисбаланса, причем характер этих изменений в группах был различен. У пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное снижение ($p=0,02$) абсолютных значений мощности высокочастотного спектра HF, свидетельствующее об ослаблении парасимпатической активности кардиоингибиторного центра, что подтверждается увеличением индекса вегетативного баланса VB (LF/HF) по сравнению с показателями здоровых пациентов ($p<0,01$). Абсолютные значения мощности волн низкой частоты LF и мощности волн очень низкой частоты VLF статистических различий с нормальными показателями не имели.

Особенно выраженные нарушения вегетативной

регуляции наблюдались в группе больных АГ и ЭКО. Выявлены достоверные отличия этой группы с группой больных АГ без ожирения: снижение общей вариабельности ритма сердца в среднем за сутки (SDNN); увеличение мощности волн LF, свидетельствующих о неблагоприятном преобладании симпатических влияний; снижение парасимпатического компонента регуляции сердечного ритма (RMSSD и HF); увеличение амплитуды моды АМо.

При корреляционном анализе уровня АД и показателей вегетативной регуляции (табл. 3) у всех пациентов с АГ выявлены сильные отрицательные связи уровня САД с показателями SDNN и RMSSD, связи этих показателей ВСР с уровнем ДАД оказались слабее. В отличие от больных АГ без ожирения, у пациентов 2-й группы отмечена средняя связь показателя вегетативного баланса VB с уровнем САД, ДАД, ЧСС, а также индекс массы тела (ИМТ) и коэффициента окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), что свидетельствует о взаимосвязи симпатической активности с абдоминальным типом ожирения.

Терапия рилменидином в целом характеризовалась хорошей переносимостью. Начальная доза рилменидина составляла 1 мг в сутки, через 2 недели при недостаточном снижении АД доза удваивалась. Гипотензивный эффект отмечался у всех пациентов, а АД нормализовалась у 28 (83%) пациентов 1-й группы и у 27 (75%) пациентов 2-й группы.

Таблица 1. Показатели СМАД на фоне терапии рилменидином ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточные				
САД, мм рт.ст.	135,3 $\pm$ 1,6	125 $\pm$ 1,4*	138,4 $\pm$ 1,8	124 $\pm$ 1,3*
ДАД, мм рт.ст.	78,4 $\pm$ 1,4	67,5 $\pm$ 2,6*	79,5 $\pm$ 1,4	71 $\pm$ 1,6*
ИВ САД, %	62 $\pm$ 3,2	26,4 $\pm$ 1,7**	66,4 $\pm$ 3,1	19,5 $\pm$ 3,3**
ИВ ДАД, %	37 $\pm$ 3,6	17,5 $\pm$ 2,2**	39 $\pm$ 4,4	14,2 $\pm$ 2,1**
СИ САД	11 $\pm$ 0,6	14,5 $\pm$ 0,9**	12,5 $\pm$ 0,6	16,5 $\pm$ 1,5**
СИ ДАД	14,4 $\pm$ 0,6	22,5 $\pm$ 1,5**	16,6 $\pm$ 1,6	19,3 $\pm$ 1,4
ЧСС, уд/мин	74 $\pm$ 3,5	69 $\pm$ 2,4	78,4 $\pm$ 3,5	72 $\pm$ 2,7
Дневные				
САД, мм рт.ст.	145,8 $\pm$ 1,1	131 $\pm$ 0,8**	149,2 $\pm$ 1,3	129 $\pm$ 1,3**
ДАД, мм рт.ст.	89 $\pm$ 1,1	70,3 $\pm$ 5,1*	87,3 $\pm$ 1,4	76,6 $\pm$ 0,8*
ИВ САД, %	63,2 $\pm$ 2,3	23,9 $\pm$ 1,6**	75 $\pm$ 3,3	34,5 $\pm$ 3,8**
ИВ ДАД, %	44 $\pm$ 4,2	24,21 $\pm$ 1,1*	43,9 $\pm$ 4,8	24,4 $\pm$ 1,9*
Ночные				
САД, мм рт.ст.	123,4 $\pm$ 3,2	119 $\pm$ 0,4*	124 $\pm$ 1,8	114 $\pm$ 1,6**
ДАД, мм рт.ст.	68 $\pm$ 1,4	65,8 $\pm$ 0,5*	68,8 $\pm$ 1,4	63,6 $\pm$ 1,2*
ИВ САД, %	61 $\pm$ 4,2	19 $\pm$ 1,3**	51,6 $\pm$ 5,2	20,7 $\pm$ 3,2**
ИВ ДАД, %	29,2 $\pm$ 4,4	16,2 $\pm$ 1,9	24,3 $\pm$ 4,8	19,8 $\pm$ 4,4

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ - значимость различий между показателями СМАД до и после терапии рилменидином

Таблица 2. Основные показатели вариабельности сердечного ритма в группах обследованных в течение суток на фоне терапии рилменидином (Ме [25%;75%])

Показатель	Контроль (n=10)	1-я группа		2-я группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточные					
SDNN, мс	148[114;165]	138[96;154] #	141[99;161]	97[69;124] #	112[78;132]*
RMSSD, мс	42[30;67]	38[23;54]	41[34;61]	32[14;51]	37[19;58]*
AMo, %	26[17;35]	38[11;52] #	28[18;41]	47[16;68] #	32[11;52]*
HF, мс²	987[742;1108]	482[257;558]	782[324;998]*	312[189;488] #	688[234;847]*
LF, мс²	960[854;1320]	1211[749;1420]	1106[575;1246]**	1734[998;2064] #	1321[868;1654]*
VLF, мс²	766[325;987]	987[710;1534]	834[624;1564]*	1408[893;1962]	1053[786;1324]**
VB, у.е.	1,2[0,8;2,2]	3,4[2,2;5,4] #	2,6[1,8;4,3]*	4,8[2,8;5,8] #	3,2[2,7;4,3]*
Дневные					
SDNN, мс	136[99;144]	112[86;137]	128[99;141]	94[74;118] #	116[88;132]**
RMSSD, мс	39[26;51]	27[18;49]	33[22;53]*	26[12;47]	32[13;55]*
AMo, %	37[22;41]	42[23;55] #	37[27;44]	49[28;63] #	41[22;51]
HF, мс²	867[684;962]	294[118;408] #	761[431;878]*	288[132;335] #	663[348;996]*
LF, мс²	1074[857;1248]	1148[798;1321] #	1064[875;1132]	1511[965;1891] #	1175[787;1782]*
VB, у.е.	1,4[1,1;3,2]	4,2[1,8;5,6] #	3,1[1,6;4,4]*	5,4[3,3;6,1] #	3,6[2,2;4,7]**
Ночные					
SDNN, мс	149[116;188]	142[88;162]	144[89;174]	107[74;121]	118[87;143]*
RMSSD, мс	44[29;67]	40[24;59]	42[28;63]*	31[18;49]	38[27;57]*
AMo, %	22[18;38]	32,8[21;44,4] #	28[18;34]*	43[31;56] #	38[24;48]*
HF, мс²	1100[997;1452]	769[604;1025]	989[673;1383]*	543[408;742] #	764[546;854]*
LF, мс²	1077[825;1584]	1407[805;1840] #	1231[987;1621]*	1514[993;1784] #	1341[987;1543]*
VB, у.е.	1,2[0,7;2,1]	2,9[1,5;4,6] #	2,2[1,2;3,2]*	4,2[3,3;5,2] #	2,8[2,1;4,6]**
# - p< 0.05 - значимость различия между показателями ВСП у больных АГ до лечения в сравнении с контрольной группой					
* p< 0.05, ** p<0.01 - значимость различия между показателями ВСП у больных АГ до и после терапии рилменидином					

- $p < 0.05$ - значимость различия между показателями ВСР у больных АГ до лечения в сравнении с контрольной группой* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ - значимость различия между показателями ВСР у больных АГ до и после терапии рилменидином

На фоне терапии рилменидином, по данным СМАД, у пациентов 1-й группы произошло достоверное снижение как средних значений САД и ДАД (см. табл. 1), так и показателей нагрузки давлением. Индексы времени САД и ДАД как среднесуточные, так и рассчитанные отдельно для дневных и ночных часов снизились с высокой степенью достоверности: ИВ САД дневного – снизился на $47,8 \pm 5,3\%$ ($p < 0,001$), ИВ САД ночного – на $54,1 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$); ИВ ДАД за сутки – на $36,4 \pm 3,7\%$ ($p = 0,008$). При оценке влияния рилменидина на ЧСС отмечено некоторое уменьшение данного параметра, но недостоверное.

Гипотензивное действие рилменидина было равномерным без эпизодов гипотонии и сохранялось на протяжении суток, включая утренние часы. Рилменидин не оказывал существенного влияния на вариабельность АД в дневные и ночные часы, не изменял степень ночного снижения АД.

Среднесуточные значения САД и ДАД во 2-й группе также достоверно уменьшились (см. табл. 1), сни-

жение ЧСС было недостоверным. Во 2-й группе с высокой степенью достоверности снизился дневной ИВ САД – на $34,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$), ночной ИВ САД на $53,3 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$), а также ИВ ДАД. Кроме того, снизились величина и скорость утреннего подъема АД, вариабельность АД в ночные часы. Увеличился суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД, который при исходном СМАД в данной группе был снижен у 27% больных.

При оценке показателей вариабельности ритма сердца по суточным записям (см. табл. 2) оказалось, что у пациентов 1-й и 2-й группы на фоне гипотензивной терапии произошло снижение показателей симпатической активности (AMo, мощности волн LF). Одновременно повышались общая вариабельность сердечного ритма (SDNN) и парасимпатический компонент регуляции сердечно-сосудистой системы (RMSSD, HF), причем степень прироста волн HF в ночные часы превосходила соответствующие показатели у больных АГ без ожирения.

Таблица 3. Взаимосвязь (коэффициент корреляции, r) показателей АД, индекса массы тела (ИМТ), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и variability сердечного ритма (ВСР)

Группа	Показатель ВСР	Коэффициент корреляции, r				
		САД	ДАД	ЧСС	ИМТ	ОТ/ОБ
1-я (АГ)	SDNN	-0,71	-0,36	-0,71	0,08	-
	RMSSD	-0,75	-0,11	-0,65	0,02	-
	VB	0,27	0,02	0,17	0,33	-
	ЧСС	0,9	-0,06	-	0,24	-
2-я (АГ и ЭКО)	SDNN	-0,75	-0,54	-0,67	-0,15	-0,04
	RMSSD	-0,69	-0,45	-0,6	-0,14	0,1
	VB	0,64	0,5	0,52	0,39	0,36
	ЧСС	0,82	0,66	-	0,09	0,12

Обсуждение результатов

Изучение суточного профиля АД и ВСР у молодых пациентов с АГ показало, что, несмотря на короткий анамнез заболевания (3-5 лет), уже имеют место нарушения циркадных ритмов АД. Это связано, прежде всего, с наличием вегетативного дисбаланса в виде повышенного тонуса симпатического отдела ВНС, особенно выраженного у пациентов 2-й группы (с АГ и ЭКО), которые являются компонентами метаболического синдрома. Корреляционный анализ профилей АД и ВСР подчеркивает взаимосвязь абдоминального типа ожирения и гиперсимпатикотонии в формировании и становлении АГ.

Полученные в работе данные о влиянии рилменидина на показатели суточного профиля АД в целом соответствуют результатам ряда отечественных и зарубежных клинических исследований, в которых была продемонстрирована гипотензивная эффективность рилменидина у больных АГ разных возрастных групп [5,9,10]. Нами также установлено достоверное снижение АД и существенное ослабление среднесуточной, дневной и ночной нагрузки давлением у пациентов с АГ и ожирением. Достоинством препарата можно считать способность не изменять суточную кривую цифр АД, соответствующую 24-часовому биологическому ритму, также как благоприятное действие на степень ночного снижения АД и показатели утренней динамики АД.

Таким образом, назначение рилменидина молодым пациентам с АГ в том числе при наличии ожирения оказывало модулирующее воздействие на показатели СМАД, с которыми ассоциируется раннее поражение органов-мишеней и неблагоприятный прогноз заболевания.

Выводы

1. Анализ суточного профиля АД и ВСР у молодых пациентов с АГ, несмотря на короткий анамнез заболевания, свидетельствует о нарушениях циркадных ритмов АД, связанных с нарушением вегетативной

регуляции сердечно-сосудистой системы в виде повышенного тонуса симпатического отдела ВНС, особенно выраженные у пациентов с АГ и ЭКО.

2. Монотерапия рилменидином (Альбарелом) пациентов молодого возраста с АГ и ожирением способствует нормализации АД и снижает нагрузку давлением, не нарушая циркадных ритмов АД.
3. Анализ ВСР свидетельствует о благоприятном влиянии рилменидина на повышенный тонус симпатической нервной системы у больных АГ, особенно ассоциированной с ожирением.

Литература

1. Автандилов А.Г., Александров А.А., Кисляк О.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. (Методические рекомендации). <http://www.car-diosite.ru/medical/recom-diagnoz.asp>
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник аритмологии 2001;24:65-86
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999, 234 с.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2003;9(3):81-7
5. Шляхто Е.В., Конради А.О. АЛЪТАИР – АЛЪБАРЕЛ: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2004;10 (3):163-164
6. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. J. Hypertens. 1998;16: 1979-1987
7. De Luca N., Izzo R., Fontana D. et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. J. Hypertens. 2000;18:1515-1522
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur. Heart J. 1996;17:354-381
9. Luccioni R. Evaluation pharmaco-epidemiologique de la rilmenidine chez 18335 hypertendus. Presse. Med. 1995;24:1857-1864
10. Prichard B., Graham B. 11 imidasoline agonists. General clinical pharmacology of imidasoline receptors: implications for the treatment of the elderly. Drugs Aging 2000;17(2):133-159

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

В.С.Задюонченко, Н.Б.Холодкова, О.И.Нестеренко, И.В.Погонченкова, А.М.Шикота, Ю.В.Игнатова, И.Ю.Малышев*, Е.Б.Манухина*, С.В.Круглов*, Д.А.Покидышев*, О.А.Земнина*

Московский государственный медико-стоматологический университет

*НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II

В.С. Задюонченко, Н.Б. Холодкова, О.И. Нестеренко, И.В. Погонченкова, А.М. Шикота, Ю.В. Игнатова

И.Ю. Малышев*, Е.Б. Манухина*, С.В. Круглов*, Д.А. Покидышев*, О.А. Земнина*

Московский государственный медико-стоматологический университет;

* НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Цель. Оценить выраженность эндотелиальной дисфункции, процессы апоптоза, состояние центральной и периферической гемодинамики и влияние на эти показатели антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) II – кандесартана (Атаканда) и лозартана (Козаара) у больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) на разных этапах заболевания.

Материалы и методы. У 100 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), осложненной формированием ХЛС, исследовали активность каспаз, как маркер индукции апоптоза, фактор Виллебранда, продукцию оксида азота в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха. 70 больных получали АРА II (50 больных – кандесартан в дозе от 4 до 8 мг в сутки, 20 больных – лозартан в дозе от 50 до 100 мг в сутки), 30 больных не получали ни АРА II, ни ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Результаты. По мере декомпенсации ХЛС отмечено достоверное увеличение выраженности дисфункции эндотелия и активация процессов апоптоза. После 6 мес терапии у больных компенсированным ХЛС снижался уровень фактора Виллебранда в группе атаканда и козаара по сравнению с группой контроля, соответственно на 25,2 % и на 27,7 % ($p < 0,01$), в то время как в группе контроля динамика этого показателя составила лишь 13,2 %.

Заключение. Присоединение АРА II к общепринятой терапии ХОБЛ, осложненной формированием ХЛС улучшает функциональное состояние эндотелия, ограничивая гиперпродукцию оксида азота и его токсические эффекты и замедляя апоптотическую гибель клеток.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, оксид азота, каспазы, кандесартан, лозартан
РФК 2007; 2:48–52

Correction of endothelial dysfunction in patients with chronic cor pulmonale by angiotensin II receptors antagonists

V.S. Zadionchenko*, N.B. Holodkova*, O.I. Nesterenko*, I.V. Pogonchenkova*, A.M. Shchikota*, Y.V. Ignatova*

I.Y. Malyshev**, E.B. Manukhina**, S.V. Kruglov**, D.A. Pokidyshev**, O.A. Zemlina**

* Moscow State medico-stomatological University

** Research Institute of general pathology and pathophysiology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Aim. To evaluate intensity of endothelial dysfunction, processes of apoptosis, state of central and peripheral hemodynamics and to evaluate how these characteristics are influenced by angiotensin II receptors antagonists (ARA II) – candesartan (Atacand) and losartan (Cosaar) in patients with chronic cor pulmonale (CCP) at different stages of disease.

Material and methods. 100 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), complicated by CCP were included into the study. Caspase activity as apoptosis induction marker, von Willebrand factor, production of nitric oxide in blood plasma and condensate of breathing out air were assessed. 70 patients received ARA II (50 patients – candesartan 4-8 mg daily, 20 patients – losartan 50-100 mg daily), 30 patients received neither ARA II nor angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI).

Results. Significant increase in intensity of endothelial dysfunction and activation of apoptosis processes were registered according to growth of CCP severity. After 6 months of therapy von Willebrand factor decreased by 25,2% and 27,7% in candesartan and losartan groups respectively ($p < 0.01$ for both groups). In the control group only 13.2% of von Willebrand factor reduction was seen.

Conclusion. ARA II added to common therapy of COPD complicated by CCP improves functional state of endothelium restricting hyperproduction of nitric oxide and its toxic effects and slowing down apoptotic cell death.

Key words: chronic cor pulmonale, endothelial dysfunction, apoptosis, nitric oxide, caspases, candesartan, losartan

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:48–52

Хроническое легочное сердце (ХЛС) является одной из важных проблем современной медицины. Это обусловлено все возрастающей частотой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в промышленно развитых странах, а прогноз жизни больных ХОБЛ становится неблагоприятным при стабилизации легочной гипертензии и развитии недостаточности кровообращения [8]. Более 70 % больных ХОБЛ умирают в течение 5 лет после появления декомпенсации кровообращения

[7,8]. В связи с этим своевременное выявление признаков ХЛС чрезвычайно важно для оценки состояния больного, выбора адекватной терапии, улучшения прогноза у этих пациентов [1,6,8].

Установлена важная роль эндотелия легочных сосудов в изменениях легочного кровообращения при ХЛС [9]. Оксид азота постоянно высвобождается из эндотелия легочных сосудов и регулирует сосудистый тонус [11,12,14]. Гиперпродукция NO оказывает повреж-

дающее действие на клетку за счет прямых и опосредованных механизмов [3,5,16,18]. Механизмом этого повреждения считается взаимодействие NO с супероксидным анионом с образованием пероксинитритов, которые легко проникают через липидный бислой мембраны и имеют значительно больше химических мишеней, чем NO. Они ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению продукции АТФ и нарушению кальциевого гомеостаза, угнетают антиоксидантные ферменты и тем самым усиливают образование супероксидного аниона и пероксинитритов [10]. Установлено, что как иАПФ, так и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА II), предотвращают развитие легочной гипертензии при хронической гипоксии и приводят к уменьшению гипертрофии средней оболочки легочных сосудов. Основным механизмом действия АРА II на систему оксида азота является блокада AT_1 -рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. АТ-II принимает участие в механизмах генетического ответа, результатом которого является апоптоз – запрограммированная смерть клеток [8,19].

Гипоксическое повреждение и апоптоз в кровеносных сосудах могут развиваться не только на больших участках сосуда, но и в локальных зонах [2]. В этих микроучастках гипоксии обнаруживается большое количество макрофагов, которые активно синтезируют как ростовые, так и проапоптотические факторы сосудов и, таким образом, регулируют баланс между сосудистым ростом и апоптозом. Тяжелая гипоксия приводит к усилению синтеза проапоптотических факторов и сдвигает процесс в сторону апоптоза [4,5], что приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и разрежению капиллярной сети [2,16,21]. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается дисфункцией эндотелия [13].

Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелиальных клеток от апоптоза, служит продуцируемый eNOS в низких концентрациях NO, в то время как гиперпродукция NO, приводящая к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, является мощным проапоптотическим фактором [13,17,20].

Цель исследования – оценка состояния центральной и периферической гемодинамики, степени эндотелиальной дисфункции и процессов апоптоза у больных ХЛС и влияние на эти показатели АРА II – кандесартана и лозартана.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов с ХОБЛ, осложнившейся формированием ХЛС, из них компенсированным ХЛС страдали 39, а декомпенсированным – 61 человек. Среди обследованных было 22 женщины и 78

мужчин в возрасте от 41 до 75 лет. Курили 97 % больных.

Наличие выраженной легочной недостаточности у больных декомпенсированным ХЛС подтверждено изменениями газового состава крови в виде гипоксемии и гиперкапнии.

Все больные были распределены на 3 сопоставимые группы с учетом возраста, пола и тяжести ХЛС. В первую группу было включено 50 пациентов, которые получали комплексную терапию с присоединением кандесартана в дозе от 4 до 8 мг однократно в сутки. Вторую группу составили 20 человек, которые в сочетании с базисной терапией получали лозартан в дозе от 50 до 100 мг однократно в сутки. Третью (контрольную) группу составили 30 пациентов, которые не получали ни иАПФ, ни АРА II. Общий срок наблюдения составил 6 мес.

Состояние гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографии с доплеровским анализом.

В работе использован ряд специальных методик, позволяющих оценить функциональное состояние эндотелия: уровень конечных метаболитов NO в виде нитритов и нитратов в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха, процентное содержание фактора Виллебранда (ФВб), особенности микроциркуляции, активность уровня каспаз как маркера апоптотической гибели клеток.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета компьютерных программ Excel 7,0 и SPSS 11, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели гемодинамики у больных ХЛС

Среднее давление в легочной артерии (срДЛА) у больных ХЛС превышало нормальные значения, причем у больных с декомпенсированным ХЛС этот показатель был на 21,2 % ($p < 0,001$) выше, чем в группе больных с компенсированным ХЛС. КДР правого желудочка (ПЖ) был на 12 % ($p < 0,01$) больше у больных декомпенсированным ХЛС. Выявлено нарушение диастолической функции ПЖ в обеих группах больных ХЛС. Систолическая функция ЛЖ была изменена только при декомпенсированном ХЛС и была ниже на 20 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой больных компенсированным ХЛС, что можно объяснить дистрофическими изменениями миокарда на фоне существующей гипоксии, а также нарастанием патологических процессов в микроциркуляторном русле (МЦР).

Функция эндотелия у больных ХЛС

У пациентов с декомпенсированным ХЛС уровень ФВб был на 4,8 % выше, чем в группе компенсиро-

Таблица 1. Уровни конечных метаболитов NO – нитритов и нитратов, активности каспаз у больных хроническим легочным сердцем (М±m)

Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ%
Нитриты/нитраты в плазме, мкмоль	17,9±0,5	42,6±2,3*	+137,9
Нитриты/нитраты в выдыхаемом воздухе, мкмоль	25,9±1,3	56,0±2,5*	+116,2
Каспазы, нг/мкг	6,6±0,6	12,6±0,9*	+90,9
*p<0,01			

ванного ХЛС, и составил 145,3±4,8 % (p<0,01).

При исследовании уровней нитритов и нитратов в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха выявлена высокая их концентрация и соответственно гиперпродукция NO у больных ХЛС. Повышение этих показателей у больных декомпенсированным ХЛС составило 137,9% (p<0,01) и соответственно на 116,2 % (p<0,01) по сравнению с больными компенсированным ХЛС. Одновременно была выявлена повышенная активность каспаз у всех обследованных больных, наиболее выраженная у больных декомпенсированным ХЛС (табл. 1).

По мере прогрессирования ХЛС и нарастания степени ХСН гиперпродукция NO, приводящая к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита является мощным проапоптотическим фактором, что еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию.

Эффекты кандесартана и лозартана у больных ХЛС

АРА II благоприятно влияют на показатели центральной гемодинамики на разных этапах формирования ХЛС, уменьшая исходно повышенное давление в легочной артерии, улучшая показатели диастолической дисфункции обоих желудочков, повышая фракцию выброса ЛЖ. На фоне стандартной терапии значимого улучшения показателей гемодинамики получено не было.

На фоне проводимой терапии во всех группах отмечено улучшение показателей ФВД и газового состава крови, без достоверных различий между ними. Опосредованное влияние АРА II на показатели ФВД реализуется благодаря вазодилатирующему действию, снижению давления в легочной артерии и положительному влиянию на механику дыхания.

На фоне терапии АРА II у больных наблюдалось значительное уменьшение патологических типов микроциркуляции. В группе больных компенсированным ХЛС на фоне приема кандесартана и лозартана отме-

чалось снижение спастического и спастико-стазического компонентов, наблюдалось восстановление перфузии крови в сосудах микроциркуляции до нормоциркуляторного типа. У больных декомпенсированным ХЛС происходило уменьшение частоты спастико-стазических и застойных явлений в МЦР, однако нормоциркуляция не достигалась. Это связано с тем, что у больных декомпенсированным ХЛС более выражены спастические явления в МЦР и сосудистая стенка в большей степени подверглась процессу ремоделирования. В обеих группах стал преобладать спастико-гиперемический тип микроциркуляции. Более выраженная динамика была отмечена при применении лозартана, особенно у больных декомпенсированным ХЛС.

Таким образом, у больных ХЛС лечение АРА II оказало положительное влияние на состояние МЦР, что отразилось в улучшении показателей микроциркуляции. Соотношение между активными и пассивными механизмами микроциркуляции сдвигается в сторону первых, что свидетельствует о снижении дисфункции эндотелия. Вероятный путь – уменьшение воздействия РААС на рецепторы эндотелиальных клеток и устранение нейрогормонального дисбаланса.

Через 6 мес. терапии у больных компенсированным ХЛС в группах кандесартана и лозартана снизился уровень ФВб, соответственно на 25,2 % и на 27,7 % (p<0,01), в то время как в группе контроля этот показатель снизился на 13,2 % (табл. 2).

Присоединение к стандартной терапии кандесартана и лозартана у больных компенсированным ХЛС приводит к достоверному снижению уровня нитритов и нитратов как в плазме крови, так и в конденсате выдыхаемого воздуха (табл. 2).

В группе декомпенсированного ХЛС на фоне приема кандесартана уровень ФВб достоверно снизился на 27,6 %, в группе лозартана – на 29,2 % (p<0,01), в группе пациентов, принимавших стандартную терапию,

Таблица 2. Динамика (Δ %) уровней фактора Виллебранда, конечных метаболитов NO – нитритов и нитратов, каспаз у больных компенсированным ХЛС через 6 месяцев терапии

Параметр	Контроль	Кандесартан	Лозартан
Фактор Виллебранда	-13,2	-25,2*	-27,7*
Нитриты/нитраты в плазме крови	-21,8	-35,6**	-25,4*
Нитриты/нитраты в конденсате выдыхаемого воздуха	-40,3	-54,5**	-50,7**
Активность каспаз	-10,1	-39,1**	-39,1**
Примечание: * p<0,01, ** p<0,001 по сравнению с контролем			

Таблица 3. Динамика (Δ %) уровней фактора Виллебранда, конечных метаболитов NO – нитритов и нитратов, каспаз у больных декомпенсированным ХЛС через 6 мес терапии

Параметр	Контроль	Кандесартан	Лозартан
Фактор Виллебранда	-9,5	-27,6*	-29,2*
Нитриты/нитраты в плазме крови	-34,6	-54,6**	-56,8**
Нитриты/нитраты в конденсате выдыхаемого воздуха	-43,8	-61,3**	-63,3**
Активность каспаз	-20,4	-49,4**	-51,8**
Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по сравнению с контролем			

на 9,5 % (табл. 3).

У больных декомпенсированным ХЛС уровень нитритов и нитратов в плазме крови достоверно снижался (на 54,6 и 56,8% соответственно), а уменьшение уровня нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха составило 61,3 и 63,3% ($p < 0,001$) (табл. 3).

У больных компенсированным ХЛС на фоне терапии кандесартаном и лозартаном происходило достоверное снижение активности каспаз в среднем на 39,1% ($p < 0,001$). В группе декомпенсированного ХЛС фиксировался более высокий исходный уровень активности каспаз; на фоне терапии АРА II наблюдалось снижение на 49,4 и 51,8% ($p < 0,001$), соответственно.

Следовательно, присоединение кандесартана и лозартана к стандартной терапии ХЛС приводит к стабилизации нейрогуморальных систем организма, происходит коррекция эндотелиальной дисфункции, снижение активации уровня каспаз и как следствие замедление апоптотической гибели клеток; уменьшается степень гипоксии, снижается гиперпродукция оксида азота.

Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность АРА II кандесартана и лозартана. Наибольшие различия изучаемых параметров (по сравнению с контрольной группой) наблюдаются у больных декомпенсированным ХЛС.

Обсуждение

Нами впервые проведено комплексное исследование функции эндотелия и процессов апоптоза у больных ХЛС, а также проведена оценка эффективности АРА II в составе стандартной терапии больных ХЛС.

К настоящему времени накоплено много данных, позволяющих предположить участие NO в ограничении сосудистого и, в частности, эндотелиального повреждения [15]. Это представляется особенно важным в све-

те концепции дисфункции эндотелия как ранней фазы сосудистого повреждения, имеющего место при ХЛС. Полученные данные о гиперпродукции NO как в плазме крови, так и в конденсате выдыхаемого воздуха можно объяснить потребностью организма, находящегося в условиях гипоксии, в активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, на которую NO оказывает прямое индуцирующее влияние [4].

Умеренное повышение уровня NO, которое ведет к расслаблению спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов МКК, имеет место при компенсированном ХЛС. По мере прогрессирования заболевания, с нарастанием декомпенсации ХЛС гиперпродукция NO начинает оказывать цитотоксическое действие. Повреждающее действие гиперпродукции NO связано с образованием токсических пероксинитритов, нарушением функции митохондрий нитрозилированием клеточных белков, фрагментацией ДНК и активацией апоптоза эндотелиальных и сосудистых клеток [12, 14]. По мере прогрессирования заболевания происходит повышение содержания NO в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха, что усугубляет дисфункцию эндотелия.

Считается, что гибель клеток при гипоксии опосредована преимущественно механизмами апоптоза [2]. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается дисфункцией эндотелия. По мере прогрессирования ХЛС и нарастания степени ХСН гиперпродукция NO приводит к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, что является мощным проапоптотическим фактором и еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию.

Уже при компенсированном ХЛС наблюдаются изменения в МЦР в виде снижения активных и увеличения пассивных механизмов ее регуляции, снижения резерва капиллярного кровотока и уменьшения вазомоторной активности микрососудов. При декомпенсации ХЛС и нарастании явлений ХСН наблюдается дальнейшее снижение роли активных механизмов в регуляции микроциркуляции и уменьшение вазомоторной активности микрососудов. При прогрессировании заболевания растет внутрисосудистое сопротивление, что приводит к снижению эффективности микроциркуляции.

У больных компенсированным ХЛС преобладающими явились спастический и спастико-гиперемический гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ), что свидетельствует об активизации нейрогенного компонента и явлений спазма. При декомпенсированном ХЛС в МЦР преобладает наиболее тяжелый спастико-стазический тип нарушения микроциркуляции. Это свидетельствует о нарастании ХСН и усилении дисфункции эндотелия и подтверждается повышением ФВБ.

Присоединение АРА II к комплексной терапии ХЛС

приводит к уменьшению степени дисфункции эндотелия и замедлению апоптотической гибели клеток. У больных легочной гипертензией целесообразно назначение этого класса препаратов даже в начальной стадии заболевания с целью снижения давления в легочной артерии и профилактики сосудистого и внутрисердечного ремоделирования, за счет реализации селективной блокады АТ₁ рецепторов, стимуляции АТ₂-рецепторов, полного блокирования негативного действия АТ II, отсутствия влияния на брадикинин.

Выводы

1. У больных компенсированным ХЛС отмечается умеренное повышение уровня NO в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха; у больных декомпенсированным ХЛС нарастает гиперпродукция NO.

2. При прогрессировании ХЛС нарастает степень

эндотелиальной дисфункции, выражающаяся в нарушении продукции NO, фактора Виллебранда, нарушения в микроциркуляторном русле. Факторами нарастающей легочно-сердечной недостаточности являются эндотелиальная дисфункция и активизация процесса апоптоза.

3. Впервые выявлено повышение активности уровня каспаз у больных ХЛС, более выраженное у пациентов с декомпенсированным ХЛС, отражающим нарастание процессов апоптоза по мере прогрессирования заболевания.

4. Включение АРА II в комплексную терапию ХЛС оказывает благоприятное влияние на показатели центральной гемодинамики, улучшает функциональное состояние эндотелия, снижает активность каспаз, положительно влияет на микроциркуляторное русло, газовый состав крови и показатели ФВД.

Литература

1. Бородина М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В. В. и др. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2003;(3):120-124.
2. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. Росс кардиол журн 2003;(1):81-6.
3. Маколкин В.И. Нарушение микроциркуляции при сердечной недостаточности. Школа по сердечной недостаточности. Избранные вопросы диагностики и лечения. М., 2000.
4. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. В: Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск, 2000. с.4-11.
5. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота. Вестн Росс акад мед наук 2000;(9):44-8.
6. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современные представления о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности. Клин мед 2000;78(8):22-7.
7. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология. 2000;(6):78-84.
8. Ребров А.П., Кароли Н.А. Хроническое легочное сердце у больных бронхиальной астмой. Сердечная недостаточность 2002;3(3):120-3.
9. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В: Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. Чучалина А.Г. СПб.: Бином, 1998. с.192-216.
10. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. Cell Mol Life Sci. 1999;55(8-9):1078-87.
11. Brett SJ, Simon J, Gibbs R, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary vasodilation in patients with primary pulmonary hypertension. Thorax. 1996;51(1):89-91.
12. Chassagne C, Eddahibi S, Adamy C, et al. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension. Am J Respir Cell Moll Biol 2000;22:323-32.
13. Dimmeler S, Herman C, Galle J, Zeicher AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear on endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:656-64.
14. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292(2):606-9.
15. Dupuis J, Stewart D, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. Circulation 1996;94:1578-84.
16. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-6.
17. He J, Xiao Y, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:572-80.
18. Lind L, Granstam SO, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review. Blood Press 2000;9:4-15.
19. Luscher TF, Wenzel RR, Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin. Eur Heart J 1995;16 Suppl C:51-8.
20. Rossig L, Haendeler J, Hermann C, et al. Nitric oxide down-regulates MKP-3 mRNA levels: involvement in endothelial cell protection from apoptosis. J Biol Chem. 2000;275(33):25502-7.
21. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. Biomed Pharmacother 2000; 54(2):107-11.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

К.С. Лексина, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задонченко, Г.Г. Шехян, К.А. Алдушина

Кафедра терапии и семейной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета

Оксидативный стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

К.С. Лексина, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задонченко, Г.Г. Шехян, К.А. Алдушина

Кафедра терапии и семейной медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет

В обзоре освещены современные представления о механизмах нарушения функции сердечно-сосудистой системы у больных с сахарным диабетом 2 типа. Особое внимание уделено роли оксидативного стресса в развитии ишемии миокарда, реперфузионного синдрома, эндотелиальной дисфункции, атерогенеза. Приведены данные, указывающие, что современный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл, обладает не только высокой кардио- и вазопротективной активностью, но и дополнительными антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать его у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, оксидативный стресс, зофеноприл

РФК 2007; 2:53-58

Oxidative stress and possibility to correct it with angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with myocardial infarction associated with diabetes mellitus type 2

K.S. Lexina, N.Y. Timofeeva, V.S. Zadionchenko, G.G. Shehian, K.A. Aldushina

Chair of therapy and family medicine, Moscow State medico-stomatological University

The review is devoted to the modern data about mechanisms of cardiovascular dysfunction in patients suffering diabetes mellitus type 2, especially to the role of oxidative stress. It is determined that oxidative stress is involved in the development of myocardial ischemia, reperfusion-syndrome, endothelial dysfunction and atherogenesis. There are data that angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, has both cardio- and vasoprotective activities as well as antioxidative effect. These features are rationales to use it in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus.

Key words: myocardial infarction, diabetes mellitus, oxidative stress, zofenopril

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:53-58

В структуре общей летальности смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 46%, из которых 50% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Только в Москве по этой причине ежегодно умирают 80 тыс. человек, а в России - более 1 200 000, причем уязвимы не только люди старшего возраста, но и самая деятельная, активная часть населения среднего и даже молодого возраста.

Ряд международных исследований (UKPDS, HOPE, DIGAMI, MRFIT, ARICS), проведенных в разных странах, продемонстрировал, что сахарный диабет (СД) является настолько мощным фактором риска развития кардиальной патологии, что его можно приравнять к эквивалентам ИБС [3-7].

Частота заболеваемости ИБС, в частности, острым инфарктом миокарда (ОИМ), у больных с СД намного выше, чем у лиц без СД [8, 9]. У первой группы пациентов выше необходимость инвазивных вмешательств и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. По данным исследования GUSTO, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у больных ОИМ в сочетании с СД развивается в 2 раза чаще [7, 8].

Американская диабетическая ассоциация (АДА,

1999) констатировала, что, несмотря на значительные успехи в терапии, смертность больных СД от ИБС лишь незначительно снизилась, в то время как в общей популяции лиц без СД снижение смертности составило более 30%. Эти данные подтверждаются результатами многочисленных исследований (SOLVD, SAVE, ATLAS, RESOLVD и др.).

Причинами столь высокой заболеваемости и смертности больных СД от ИБС является тот факт, что, помимо общих для всей популяции механизмов развития коронарной патологии, имеются специфические факторы, характерные только для СД [3, 4].

Метаболические процессы в сердце при сахарном диабете

При СД в сердце происходит ряд метаболических процессов, которые усугубляют неблагоприятное клиническое течение и исход ОИМ. Среди метаболических расстройств при сахарном диабете в кардиомиоцитах (КМЦ) главенствующее положение занимают нарушения энергетического обмена, обусловленные абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью [12]. Из-за уменьшения действия инсулина на жировую

ткань в крови значительно повышается содержание жирных кислот и их поступление в клетки миокарда, а изменения активности цитозольных ферментов создают условия для массивного проникновения жирных кислот в митохондрии – главные энергетические центры клеток. Поступившие в митохондрии длинноцепочечные жирные кислоты быстро включаются в процесс β -окисления, в результате которого в митохондриях происходит накопление конечного продукта процесса - ацетил-КоА, который в свою очередь угнетает активность митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса, блокирует превращение пирувата и дальнейшее окислительное фосфорилирование продуктов обмена глюкозы [13]. Происходит разобщение процессов гликолиза в цитозоле и окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях [14-18].

Последствия выключения окислительного фосфорилирования глюкозы, угнетения гликолиза и резкого преобладания жирных кислот в энергетическом обмене диабетического миокарда ведут к нарушению его функционирования. Кроме того, жирные кислоты являются наиболее кислородоемким субстратом процессов окисления в миокарде. Это связано с рядом причин [19]. Во-первых, при окислении жирных кислот на производство каждой молекулы АТФ затрачивается на 12% больше кислорода [20,21]. Во-вторых, жирные кислоты оказывают разобщающий эффект на процессы в дыхательной цепи. В связи с этим часть энергии окислительного фосфорилирования рассеивается в виде тепла [19]. В-третьих, кислород дополнительно используется для обеспечения синтеза триглицеридов из жирных кислот [5,19]. Также было замечено, что подавление гликолиза приводит к накоплению кальция в кардиомиоцитах, провоцирует миокардиальную контрактуру и нарушение сократительной способности миокарда [22-25].

Таким образом, в энергетическом обмене миокарда больных СД резко преобладают жирные кислоты, что ведет к кислородозатратному типу энергообмена.

И при СД, и при ИБС соответствующий комплекс изменений в конечном итоге возникает из-за неспособности митохондрий миокарда окислить все поступающие туда жирные кислоты. При СД это происходит, в основном, из-за значительного усиления внутримитохондриального транспорта жирных кислот из цитозоля кардиомиоцита, а при ИБС – из-за резкого снижения поступления в митохондрии кислорода вследствие критического снижения коронарного кровотока.

Эндотелиальная дисфункция

У пациентов с СД 2 типа имеет место значительная эндотелиальная дисфункция [26,27], ранние проявления которой выражаются в появлении специфических молекул на поверхности эндотелиальных клеток. Мо-

ноциты и Т- лимфоциты прикрепляются к этим молекулам и мигрируют в субэндотелиальное пространство. Моноциты, проникая в артериальную стенку и превращаясь в макрофаги, участвуют в выработке антигенов для Т- лимфоцитов, образовании цитокинов и молекул, регулирующих рост эндотелиальных клеток. Идентификация макрофагов и Т- лимфоцитов в артериальной стенке при эндотелиальной дисфункции свидетельствует о наличии слабовыраженной воспалительной реакции.

В физиологических условиях сосудистый эндотелий весьма чувствителен к инсулину, который оказывает вазодилатирующее, антитромботическое и ингибирующее действие на рост клеток. При СД отмечается резистентность сосудистого эндотелия к действию инсулина. С. Rask-Madsen и соавт. показали, что у больных ИБС и СД 2 типа дополнительный, вызванный инсулином вазодилататорный ответ отсутствует, что свидетельствует о снижении чувствительности эндотелия к действию инсулина [28]. Эти результаты подтверждают важную роль инсулинорезистентности в патогенезе ИБС, в том числе инфаркта миокарда у больных СД 2 типа.

Роль оксидативного стресса

В последние годы в фундаментальной кардиологии большой интерес вызывает окислительный или оксидативный стресс, которому отводится ключевая роль в инициации повреждения эндотелия. Оксидативный стресс связан с резкой интенсификацией свободно-радикальных процессов в организме и является следствием усиленного образования активных форм кислорода (АФК) – супероксидного анион-радикала ($O_2^\bullet$), гидроксил-радикала ($HO^\bullet$) и оксида азота ($NO^\bullet$), а также потенциальных эндогенных прооксидантов (таких как пероксид водорода – H_2O_2 , гипохлорная кислота – $HClO$, пероксинитрит – $ONOO_2^-$, липогидропероксиды – $LOOH$) и органических свободных радикалов (прежде всего ненасыщенных липидов – $L^\bullet$, $LO_2^\bullet$ и $LO^\bullet$) [29-34].

Согласно современным представлениям, многие жизненно важные метаболические и физиологические процессы, протекающие в организме, тесно связаны со свободно-радикальным окислением (СРО), которое является необходимым звеном обмена веществ, принимает участие в аккумуляции и биотрансформации энергии, модификации физико-химических свойств биологических мембран, осуществляет защитные функции (окисление чужеродных соединений), влияет на иммунитет и передачу информации, обеспечивая, таким образом, нормальную жизнедеятельность организма.

Важную роль в регуляции свободно-радикальных процессов в клетке играют высокомолекулярные био-антиоксиданты – антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ответственные

за образование и метаболизм активных форм кислорода; системы, утилизирующие перекисные продукты [глутатионпероксидазы (GSH-пероксидазы), глутатион-S-трансферазы (GSH-трансферазы)], а также NAD(H)H-, глутатион- и аскорбатзависимые ферментные системы биорегенерации антиоксидантов и окисленного глутатиона; перехватчики активных форм кислорода (метионин, гистамин); биоантиоксиданты (токоферол, убихинон, церулоплазмин) [31-35].

Известно, что на стадии необратимой ишемии и некроза миокарда вследствие увеличения образования активных форм кислорода на фоне необратимого ингибирования активности антиоксидантных ферментов возникает окислительный стресс.

Доказана роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе развития ишемии миокарда и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, что сопровождается «всплеском» свободнорадикальных процессов и утяжелением этих состояний. Одним из механизмов увеличения содержания продуктов ПОЛ при ишемии миокарда является ингибирование активности антиоксидантных ферментов, прежде всего – глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в ишемизированной ткани. При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов, их гибель и, как следствие, снижение функциональных свойств миокарда.

При развитии ишемии происходит нарушение процесса β -окисления жирных кислот в митохондриях, в результате чего накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот, оказывающие токсическое воздействие на мембраны кардиомиоцитов и являющиеся предпочтительными продуктами для ПОЛ. В соответствии с результатами ряда исследований установлено, что атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются классом атерогенных липопротеидов плазмы крови, наиболее подверженных свободнорадикальному окислению. Их окисление сопровождается изменением структуры частицы ЛПНП. Липопротеины (ЛПН) с дефектной конформацией частицы активно захватываются макрофагами и трансформируются в богатые липидами «пенистые клетки» и секретируют хемотактический белок и фактор, стимулирующий колониюобразование, что приводит к концентрированию перегруженных липидами клеток с образованием липидных пятен и полос [36,37]. Из изложенного становится понятной важная роль окисленных ЛПН в формировании предатеросклеротических липоидозных повреждений сосудистой стенки, развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении микроциркуляции.

Известно, что степень липидной перекиссации прямо пропорциональна степени тяжести патологиче-

ского процесса в коронарных сосудах.

Таким образом, детоксикация АФК и свободных радикалов в клетке представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором участвуют низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты, в том числе поставляющие кофакторы для биорегенерации липидных антиоксидантов и восстановления органических гидропероксидов [32-35]. Нарушение функционирования любого звена этой слаженной многоступенчатой системы, контролирующей каскад свободнорадикальных реакций, неизбежно отразится на эффективности процессов детоксикации АФК и свободных радикалов в клетке и может привести к возникновению окислительного стресса и связанных с ним необратимых повреждений.

Исходя из сказанного, изучение возможностей вазопротективной терапии и активации антиоксидантных систем, определяющих устойчивость миокарда к повреждениям у больных ОИМ и СД, представляется весьма важным.

Ингибиторы АПФ – возможности коррекции оксидативного стресса

Данные международных (SOLVD, CONSENSUS II, ISIS-4, GISSI, CCS-1) и селективных (AIRE, TRACE, SAVE) исследований определили ключевую роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в медикаментозном лечении больных ИМ и необходимость их дифференцированного назначения, так как данная группа препаратов замедляет постинфарктное ремоделирование сердца, предупреждает развитие ХСН и увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Максимальный эффект наблюдался у пациентов повышенного риска (ФВ ЛЖ < 40%, дилатация ЛЖ, обширный передний ИМ, наличие клинически выраженной СН).

О целесообразности раннего назначения иАПФ при ИМ свидетельствует ряд исследований, в которых продемонстрировано снижение риска смерти при их применении в первые 36-42 ч ИМ [38,39].

Обычно активация ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) наступает в течение первых 72 ч от начала ИМ и наблюдается практически у всех больных. За счет блокады образования ангиотензина II (АТII) иАПФ тормозят процессы структурной и функциональной перестройки (ремоделирования сердца), которые активизируются уже в самые ранние сроки ИМ.

Применение препаратов с высокой тканевой специфичностью способствует регуляции функции эндотелия, сосудистой системы в целом и повышает уровень брадикинина, который является мощным стимулятором продукции NO.

Кроме того, иАПФ снижают окислительный стресс, уменьшая генерацию АТII, стимулирующего эндоте-

лиальную NAD(P)H-оксидазу, продуцирующую свободные радикалы супероксидных анионов, в результате чего активируется протективная эндотелиальная система NO [40].

Таким образом, ингибирование ангиотензинпревращающего фермента восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами: ангиотензином II и оксидом азота [41]. Последний, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемого компонента сосудистого ремоделирования и атеросклеротического поражения артерий [41,42,43]. Все эти положительные свойства делают иАПФ препаратами первой линии в лечении ИМ.

В клинической группе пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа иАПФ обладают рядом преимуществ: снижение инсулинорезистентности (ИР), улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены, нефропротективное действие [44]. По данным ряда клинических (HOPE, CAPP, ALLHAT) и экспериментальных исследований, иАПФ способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать количество новых случаев СД 2 типа у больных АГ [44,45]. Возможно, механизм снижения ИР под воздействием иАПФ связан с их способностью корректировать эндотелиальную дисфункцию посредством уменьшения ангиотензина II и повышения активности кининов. Подтверждением этой гипотезы служат данные о нарушении трансэпителиального транспорта инсулина на фоне эндотелиальной дисфункции.

Количество иАПФ, используемых в настоящее время в клинической практике, насчитывает более 20. При этом молекулы ингибиторов АПФ имеют существенные структурные и функциональные различия, что обуславливает многопрофильность действия и разноплановость эффектов.

Такое разнообразие иАПФ резонно вызывает вопрос: какой препарат выбрать для терапии ИМ, одинакова ли их эффективность у различных групп больных?

В контексте нашего обзора интересно было бы остановиться на одном из препаратов, обладающем антиоксидантным эффектом.

Зофеноприл (патентованное название Зокардис®) – новый кардиопротективный и вазопротективный ингибитор АПФ, содержащий в своей молекуле сульфгидрильную группу, которая обладает способностью поглощать активные формы кислорода и обуславливает ряд дополнительных свойств, таких как коррекция эндотелиальной дисфункции, обратное развитие то-

лерантности к нитратам, противовоспалительное, противовоспалительное и противоатерогенное действие, уменьшение процессов апоптоза.

Зофеноприл является молекулой-предшественником, которая гидролизует до активного метаболита – зофеноприлата. Сульфгидрильная группа играет важную роль в реализации антиоксидантной активности этого препарата, нейтрализуя реактивные формы свободных радикалов кислорода.

По данным L. Cominacini и соавт. [46], зофеноприл демонстрирует эффект «очистки от свободных радикалов»: значительно уменьшает продукцию реактивных форм свободных радикалов кислорода и супероксид аниона в клетках, тогда как препарат сравнения эналаприл не вызывает существенных изменений этих показателей.

Защитные эффекты сульфгидрильных иАПФ от повреждения клеток свободными радикалами были также показаны в культуре эндотелиальных клеток, подвергнутых действию супероксид аниона и гидроксильного радикала. При низких концентрациях (10 μ M) сульфгидрильные иАПФ не только ограничивали клеточную гибель, но также и уменьшали степень «набухания мембран». Лизиноприл и эналаприл были неэффективны в концентрациях до 200 М. Антиоксидантный эффект перорального применения зофеноприла показан на модели атеросклероза при наследственной гиперлипидемии у кроликов, который уменьшал формирование атеросклеротической бляшки, образование пенистых клеток из макрофагов и степень окисления ЛПНП [47,48].

Протективный эффект зофеноприла в отношении функции эндотелия осуществляется также за счет воздействия на NO. Установлено, что препарат активизирует эндотелиальную NO-синтазу, ингибирует высвобождение эндотелина-1 более значимо, чем лизиноприл и эналаприл [47]. В исследованиях A.W. Scribner с соавт. [40] и H. Buikema с соавт. [49] показано, что зофеноприл стимулирует выработку NO из эндотелиальных клеток в большей степени, чем каптоприл и эналаприл.

Органопротективные эффекты зофеноприла, выявленные в исследованиях «in vitro», были подтверждены в клиническом исследовании SMILE, где оценивалось влияние зофеноприла на смертность и частоту развития СН у пациентов с ИМ. Было включено 1556 пациентов из группы высокого риска, не получавших тромболитической терапии вследствие поздней госпитализации или наличия противопоказаний. Пациентов с передним ИМ рандомизировали для получения 7,5 мг зофеноприла или плацебо в течение 24 часов после развития клинических проявлений ИМ с титрованием дозы по уровню САД (>100 мм рт.ст.). Назначение зофеноприла по сравнению с плацебо при остром инфаркте миокарда снизило комбинированный показа-

тель смертности и развития застойной СН на 34 % ($p=0,018$). В течение 6 недель терапии риск смерти от любых причин снизился на 22 %; на 29% уменьшилась летальность в течение первого года от развития ИМ. Эти данные были сопоставимы с результатами исследования GISSI-3, AIREX и в особенности ISIS-4, в котором наибольшая степень клинического эффекта от лечения каптоприлом наблюдалась при остром переднем ИМ в отсутствие тромбоза. Показатель ранней смертности в первые 24 ч был еще более значимым и снизился в группе зифеноприла на 46% ($p=0,018$), что также сопоставимо с данными упомянутых исследований. Можно предположить, что наибольший эффект от подавления АПФ, который можно получить в раннюю фазу ИМ, нельзя объяснить только предотвращением ремоделирования ЛЖ, которое обычно наблюдается при лечении застойной СН ингибиторами АПФ, а следует, вероятно, считать результатом взаимодействия ряда кардиопротективных механизмов [52].

Помимо клинической эффективности при ИМ, зифеноприл продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности. В исследовании SMILE частота развития артериальной гипотонии на фоне приема зифеноприла была выше, чем на фоне плацебо (17,1% против 8,9%; $p<0,001$), но это нежелательное явление только в небольшом количестве случаев стало причиной отмены лечения (3,9% против 2,7%). Тяжелые нежелательные явления при лечении зифеноприлом развивались несколько реже, чем на фоне плацебо (15,7% против 17,3%) [50].

Исследование SMILE-2 было проведено у 1024 пациентов с ИМ (менее 12 ч после развития симптомов) на фоне тромбоза; основная цель исследования — сравнить частоту развития выраженной лекарственной артериальной гипотонии (определяемой как САД $<$ 90 мм рт.ст.) у пациентов, получающих зифеноприл по 30-60 мг/сут и лизиноприл по 5-10 мг/сут (эффективность лизиноприла при ОИМ была доказана в исследовании GISSI-3). Оба препарата назначали в течение 12 ч после окончания тромбоза и в соответствии с рандомизированным двойным слепым протоколом исследования. Как показали результаты ис-

следования SMILE-2, общая частота развития выраженной гипотонии при лечении зифеноприлом оказалась несколько ниже (10,9%), чем при лечении лизиноприлом (11,7%). Частота развития выраженной лекарственной гипотонии (первичный критерий исхода) была статистически значимо ниже при лечении зифеноприлом (6,7% против 9,8%; $p = 0,048$) [51].

Основная цель исследования SMILE-ISCHEMIA — оценить влияние зифеноприла на «общую ишемическую нагрузку» после тромбоза по поводу ИМ при сохранной систолической функции ЛЖ. Предварительные результаты свидетельствуют о противоишемическом действии зифеноприла и указывают на статистически значимо меньшую частоту развития снижения сегмента ST при холтеровском мониторировании ЭКГ [52].

В исследовании SMILE-4 была проведена оценка влияния 12-месячной терапии зифеноприлом или рамиприлом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) на систолическую дисфункцию левого желудочка у 900 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Таким образом, зифеноприл является иАПФ с высокой тканевой аффинностью, обладает кардио- и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами в виде высокой антиоксидантной активности, что позволяет использовать его для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. На основании данных целого ряда клинических исследований доказана высокая эффективность зифеноприла у пациентов с острым инфарктом миокарда при хорошем профиле переносимости.

В литературе мало данных о терапии зифеноприлом больных СД и ИБС (ИМ). Так, в исследовании SMILE было показано, что у больных СД 2 типа зифеноприл улучшает прогноз в ранние сроки после ИМ в большей степени, чем у больных без СД [53]. С нашей точки зрения, изучение данной проблемы представляется весьма актуальным, учитывая важную роль оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции в формировании ИБС и ИМ у больных СД. Выявление особенностей течения ИМ у пациентов данной категории и эффективности зифеноприла остается открытой темой.

Литература

1. Профилактика неинфекционных болезней: опыт и перспективы. Под ред. Е. Лепарского. ВОЗ, Женева, 1991.
2. Задонченко В.С., Яковлева М.С., Шехян Г.Г., Миронова М.А. Применение карведилола в комплексной терапии больных инфарктом миокарда с зубцом Q. Тер арх 2005;477(8):14-9.
3. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
4. Melchior T, Kober L, Madsen CR, et al. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Eur Heart J 2000;21:1937-43.
5. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004;3(1):5-8.
6. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет - коварный тандем. Сердце 2004; 3(1): 9-12.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 1993;16:433-44.
8. Clark CM Jr, Perry RC. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. Am Heart J 1999;138(5 Pt 1):S330-3.
9. Torp-Pedersen C, Rask-Madsen C, Gustafsson I, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: just another risk factor? Eur Heart J Suppl 2003;5:F26-32.

10. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.
11. Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart* 2001;85:463-9.
12. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the CUSTO-1 experience. *J Am Coll Cardiol* 1999;28:1661-9.
13. Mokhtar N., Lavoie J-P, Rousseau-Mignerot S., Nadeau A. Physical training reverses defect in myocardial energy production in heart of chronically diabetic rats. *Diabetes* 1993;42:686-7.
14. Hail JL, Stanley WS, Lopaschuk GD, et al. Impaired pyruvate oxidation but not glucose uptake in diabetic pig heart during dobutamine stress. *Am J Physiol* 1996;271:H2320-9.
15. Chen V, Ianuzzo D, Fong BC, Spitzer JJ. The effects of acute diabetes on myocardial metabolism in rats. *Metabolism* 1984;33:1078-84.
16. Chatham JC, Forder JR. A ¹³C-NMR study of glucose oxidation in the intact functioning rat heart following diabetes-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25(10):1203-13.
17. Wall SR, Lopaschuk GD. Glucose oxidation rates in fatty acid-perfused isolated working hearts from diabetic rats. *Biochem Biophys Acta* 1989;1006:97-103.
18. Avogaro A, Nosadini R, Doria A, et al. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease. *Am J Physiol* 1990;258:E606-18.
19. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: основные закономерности. М.: ЭНЦ РАМН, 2004.
20. Lopaschuk GD. Advantages and limitations of experimental techniques used to measure cardiac energy metabolism. *J. Nucl Cardiol* 1997;4:316-28.
21. Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D, et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(6):314-9.
22. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
23. Opie LH. Cardiac metabolism-emergence, decline and resurgence. Part 1. *Cardiovasc Res* 1992;26:721-33.
24. Galderisi M, Anderson KM, Wilson RW, Levy D. Echocardiographic evidence for existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-9.
25. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.
26. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, et al. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000;35:507-11.
27. Taylor A.A. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001;30:983-97.
28. Rask-Madsen C, Ihlemann N, Krarup T, et al. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes* 2001;50:2611-8.
29. Зенков Н.К., Кандалицева Н.В., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б., Просенко А.Е. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск: Издательство СО РАМН, 2003.
30. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. Москва: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001.
31. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: PRO ET CONTRA (Пособие для врачей). Москва: РКНПК МЗ РФ, 2006.
32. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000;40(7):48-61.
33. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях (Пособие для врачей). М.: РКНПК МЗ РФ, 2001.
34. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999.
35. Lankin VZ, Tikhaze AK, Osis YG. Modeling the cascade of enzymatic reactions in liposomes including successive free radical peroxidation, reduction, and hydrolysis of phospholipid polyenoic acyls for studying the effect of these processes on the structural-dynamic parameters of the membranes. *Biochemistry (Mosc)* 2002;67(5):566-74.
36. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992;13(4):341-90.
37. Witztum J.L., Steinberg D. Role oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88(6):1785-92.
38. Maggioni AP. ACE inhibitor treatment after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;Suppl Q:7-10.
39. Hall AD, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet* 1997;349:1493-7.
40. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003;482(1-3):95-9.
41. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
42. Keidar S, Kaplan M, Hoffman A, et al. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of LDL. *Atherosclerosis* 1995;115:201-15.
43. Scholkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80(4):354-9.
44. McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003;91(12A):30H-37H.
45. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-8.
46. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 1):891-5.
47. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999;17(2):115-33.
48. de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to "in vitro" oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001;81(2-3):107-15.
49. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al.: Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol*. 2000;130(8):1999-2007.
50. Borghi C, Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
51. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145:80-7.
52. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007;153(3):445.e7-14.
53. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1862-8.

АЛГОРИТМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА, ОСНОВАННЫЕ НА РЕЗУЛЬТАТАХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ: РЕАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин, Н.А. Гасанов, В.Г. Кукуес

Кафедра клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии

Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин, Н.А. Гасанов, В.Г. Кукуес

Кафедра клинической фармакологии, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Непрямые антикоагулянты являются препаратами, которые эффективно предотвращают развитие тромбозомболических осложнений у больных с высоким риском их развития, что доказано в мультицентровых контролируемых исследованиях. Однако, несмотря на внедрение эффективного лабораторного контроля за их антикоагулянтным эффектом с помощью международного нормализованного отношения, применение препаратов данной группы связано с высоким риском развития кровотечений в т.ч. и фатальных. Исследования последнего десятилетия показали, что на эффективность и безопасность непрямых антикоагулянтов могут в значительной степени влиять генетические факторы в виде полиморфизмов генов их биотрансформации (CYP2C9) и молекул-мишеней (VKORC1). Это создало основу для применения методов фармакогенетического тестирования для персонализированного выбора режима дозирования непрямых антикоагулянтов. Однако, для применения этого подхода в реальной клинической практике, врачу необходимы алгоритмы выбора режима дозирования непрямых антикоагулянтов в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования. В обзоре проведен анализ разработанных в настоящее время подобного рода алгоритмов, приведены их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: фармакогенетика, непрямые антикоагулянты, варфарин, дозирование, CYP2C9, VKORC1

РФК 2007; 2:59-66

Varfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy

D.A. Sychev, I.M. Antonov, S.V. Zagrebina, N.A. Gasanov, V.G. Kukes

Chair of clinical pharmacology, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

Indirect anticoagulants effectively prevent thromboembolic complications in patients with high risk of their development. It was proven in multicenter controlled studies. However in spite of efficient laboratory control of anticoagulant effect with the international normalized ratio, treatment with drugs of this group deals with high risk of bleeding including fatal one. Latest decade studies showed that efficacy and safety of indirect anticoagulants significantly depend on genetic factors in the form of polymorphisms of genes of their biotransformation (CYP2C9) and molecule-targets (VKORC1). This created basis for usage of pharmacogenetics approach for individual choice of indirect anticoagulant dose regime. However to use this approach in clinical practice physician needs to have algorithms for choosing of indirect anticoagulant dose regime according to pharmacogenetics test results. Analysis of these existing algorithms, their advantages and disadvantages are described in the review.

Key words: pharmacogenetics, indirect anticoagulants, varfarin, dose regimes, CYP2C9, VKORC1

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:59-66

Применение непрямых антикоагулянтов в клинической практике

Антагонисты витамина К, называемые также непрямыми антикоагулянтами (НАКГ) или антикоагулянтами непрямого действия, занимают лидирующие позиции в качестве препаратов выбора для профилактики тромбозомболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошая доказательная база НАКГ обуславливает их широкое применение в клинической практике. Так, доказана высокая эффективность НАКГ для первичной и вторичной профилактики тромбозомболических осложнений и, в частности ишемического инсульта, у больных с мерцательной аритмией [1-3], которая является самым частым показанием для применения НАКГ. Исследование ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) доказало преимущества терапии НАКГ с точки зрения профилактики первичных и повторных тромбозомболий перед антиагрегантом клопидогрелем в сочетании с аспирином [4]. Доказано также, что терапия НАКГ остается крайне важным и обязательным показанием у лиц с протезированными

клапанами сердца, высокий риск тромбозомболических осложнений у которых и так резко возрастает при возникновении у них мерцательной аритмии. Мета-анализ Cannegieter (1994), включивший более 13 000 больных с искусственными клапанами сердца, показал, что снижение риска тромбозомболических осложнений при терапии НАКГ составляет 75% [5]. Применение НАКГ остается актуальным в профилактике и лечении тромбозов, венозных и артериальных тромбозов и эмболий. В 2003 г. Национальный институт здоровья США досрочно закончил широкомасштабное мультицентровое исследование (PREVENT), где была доказана эффективность низких доз варфарина в профилактике венозных тромбозомболий. Не исключено применение НАКГ также при инфаркте миокарда и в послеоперационном периоде при наличии противопоказаний к применению гепарина.

Традиционный подход к дозированию

Крайняя непредсказуемость эффекта НАКГ при фиксированном дозировании определяет необходимость коагулологического контроля при их применении.

В настоящее время общепринятым является метод контроля за антикоагулянтным эффектом НАКГ с помощью показателя международного нормализованного отношения (МНО). Многочисленные клинические исследования позволили установить баланс между эффективной терапией и риском развития осложнений, выраженный в 3 диапазонах значения МНО = 2,0-3,0 (у всех больных, в том числе с фибрилляцией предсердий); 2,5-3,5 (протез клапана сердца и/или мерцательная аритмия); и в некоторых случаях менее 2 (возраст старше 70 лет) [1]. Подобранная доза НАКГ, используемая для достижения этих «целевых» уровней МНО, сильно варьирует у разных лиц, что во многом связано с такими особенностями пациента, как возраст, пол, телосложение, сопутствующие патологии, рацион питания, совместно применяемые лекарственные средства (ЛС), генетически детерминированные изменения фармакокинетики и фармакодинамики НАКГ и др. Разработано несколько схем подбора дозы НАКГ [1, 6, 7].

Проблемы при применении непрямых антикоагулянтов

Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения НАКГ по-прежнему остается развитие кровотечений; по данным крупных исследований, они возникают с частотой до 26%, в том числе больших и фатальных до 4,2% [3]. Существуют данные, что из 700 тыс. пациентов с мерцательной аритмией, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, 4 тыс. из которых были фатальными [8]. Следует отметить, что риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его 0.5 повышением. При этом бессимптомное повышение МНО может случаться не только на этапе насыщения НАКГ, но и при длительном применении [9]. Можно заключить, что, несмотря на хорошо разработанные методы контроля за безопасностью НАКГ, риск развития кровотечений на фоне терапии ЛС этой группы остается высоким. Следовательно, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к НАКГ, остается крайне актуальным. Общепризнано, что одним из таких факторов являются генетические особенности пациента [10].

Генетические факторы, влияющие на терапию непрямыми антикоагулянтами

Генетические особенности пациента, определяющие индивидуальную чувствительность к НАКГ, могут быть связаны с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации НАКГ, и белков, участвующих в развитии их фармакодинамических эффектов.

Для понимания влияния генетического полиморфизма на антикоагулянтный эффект НАКГ рассмо-

трим особенности биотрансформации и фармакодинамики ЛС из этой группы. Применяемые сегодня в клинике НАКГ (варфарин, аценокумарол и фенпрокумон, который в России не зарегистрирован) представлены в виде рацемических смесей S- и R-энантиомеров, которые метаболизируются различными изоферментами цитохрома P-450 и существенно отличаются по антикоагулянтной активности. Так, S-варфарин в 5 раз превышает антикоагулянтную активность R-варфарина [11, 12] (рис. 1). Известно, что основным ферментом биотрансформации НАКГ является изофермент цитохрома P-450 - CYP2C9. Изофермент CYP2C9 ответственен за процесс гидроксилирования S-энантиомеров 3 упомянутых кумаринопроизводных, а также R-аценокумарола и в меньшей степени R-фенпрокумона. Напротив, R-варфарин гидроксилируется с образованием неактивных метаболитов при участии изоферментов CYP1A1, CYP2C19, CYP1A2 (см. рис. 1). R-фенпрокумон проходит процесс биотрансформации с участием CYP3A4. Антикоагулянтный эффект варфарина и фенпрокумона обусловлен преимущественно его S-энантиомерами. Антикоагулянтные эффекты S- и R-аценокумарола сопоставимы, но R-энантиомер этого препарата дает более сильный антикоагулянтный эффект, однако период его полувыведения менее продолжителен по сравнению с S-аценокумаролом (1 ч против 8,8 ч). Таким образом, несмотря на различия в биотрансформации S- и R-энантиомеров, общепризнанным является тот факт, что именно активность CYP2C9 определяет скорость биотрансформации НАКГ, вследствие чего изменение активности CYP2C9 под действием различных факторов, прежде всего генетического, может приводить к клинически значимым изменениям концентрации препаратов, а значит к изменению антикоагулянтного эффекта [11, 12].

Главной молекулой-мишенью для НАКГ является витамин К-эпоксидредуктаза, при этом происходит ингибирование данного фермента. Кроме того, НАКГ в какой-то степени ингибируют и редуктазу хинона витамина К, которая участвует в восстановлении хинона витамина К до гидрохинона витамина К. Последнее соединение требуется в процессе витамин К-зависимого карбоксилирования наряду с наличием молекулярного кислорода и диоксида углерода [13].

Наибольшее число исследований посвящено влиянию носительства 2 аллельных вариантов гена CYP2C9 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3) на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие кровотечений и особенности режима дозирования НАКГ. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (лица с генотипами CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3, CYP2C9*3/*3) отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к снижению клиренса НАКГ. Это имеет клинические последствия: у носите-

лей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 чаще развиваются кровотечения, эпизоды чрезмерной гипокоагуляции (повышение МНО более 3), кроме того, этой категории пациентов чаще подбирают низкие дозы НАКГ (менее 5 мг/сутки), что продемонстрировано в том числе и отечественными исследователями [14-17]. Мета-анализ японских исследователей [13] показал, что пациенты, являющиеся носителями аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, требуют более длительной процедуры подбора дозы НАКГ, а также могут демонстрировать внезапное повышение уровня МНО как в период подбора дозы на этапе «индукции» НАКГ, так и при длительной терапии [18]. Эти многочисленные исследования дали основания многим авторам использовать изучение носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 для оценки риска развития кровотечений при применении НАКГ. Так, на основе анализа 3791 истории болезни пожилых пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии была предложена шкала риска развития кровотечений при применении НАКГ (табл. 1), в которой вероятность развития кровотечений оценивается системой баллов в виде коэффициента, названного HEMORR₂HAGES [19].

Суммировав количество баллов в зависимости от наличия факторов риска, получают значение коэффициента HEMORR₂HAGES, по которому можно определить относительный риск развития кровотечений при применении варфарина у конкретного пациента (таб. 2) [19].

Все это создает реальные предпосылки к разработке алгоритмов выбора режимов дозирования НАКГ на

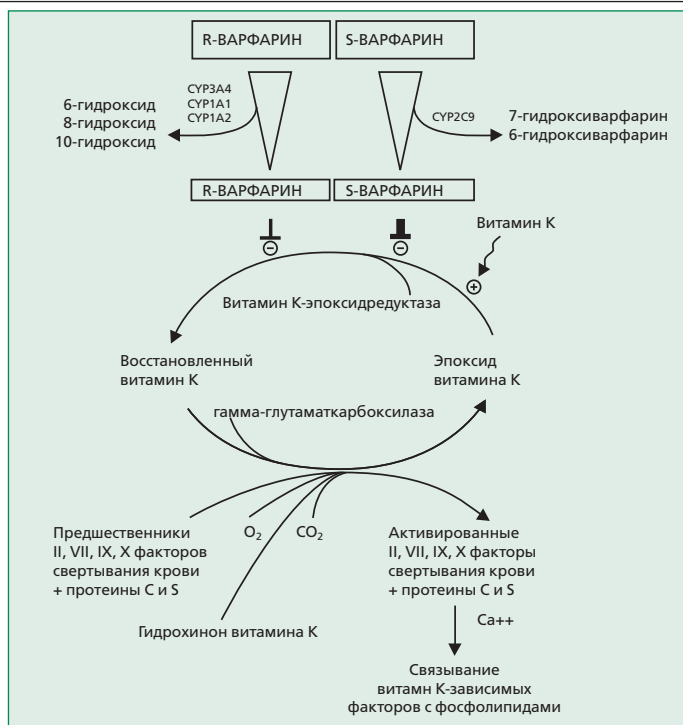


Рис. 1. Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина (по [12], с дополнениями). Объяснение в тексте

основе изучения носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, о которых речь пойдет ниже. Другие аллельные варианты гена CYP2C9 изучены недостаточно и их клиническое значение для терапии НАКГ требует уточнения. Генетический полиморфизм другого изофермента цитохрома Р-450 CYP3A4 и транспорте

Таблица 1. Шкала риска развития кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов [19, 20]

Факторы риска HEMORR ₂ HAGES, (баллы)	Объяснение
Патология печени (1)	Заболевания печени: цирроз печени, двукратно и более возросший уровень трансаминаз АЛТ или АСТ, или альбумин < 3.6 г/дл
Заболевания почек (1)	ХПН: скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин
Алкоголизм (1)	Лица со стажем употребления алкоголя, обострения токсического заболевания печени
Малигнизация (1)	Недавно выявленные метастазы
Возраст (1)	75 лет и старше
Тромбоцитопения (1)	Тромбоциты < 75,000
Функциональное снижение свертывания крови (1)	Наличие терапии НПВП (ежедневное употребление аспирина); заболевания крови
Повторные кровотечения (2)	Кровотечения в анамнезе
Артериальная гипертензия (1)	Неконтролируемое АД. Систолическое АД при последнем измерении > 160 мм рт ст.
Анемия (1)	Гематокрит в последнем анализе < 30 или гемоглобин < 10 г/дл
Генетический фактор (1)	Носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3
Пожилые люди с высокой вероятностью падений, включая лиц с психоневрологической симптоматикой	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция, шизофрения и другие заболевания, предрасполагающие к частым падениям
Тромботические осложнения (1)	Наличие транзиторных ишемических атак, ишемических инсультов

Таблица 2. Относительный риск кровотечений при применении варфарина в зависимости от значения коэффициента HEMORR₂HAGES [19, 20]

Коэффициент HEMORR ₂ HAGES (баллы)	Относительный риск кровотечений при терапии варфарином (95 % доверительный интервал)
0	1,9 (0,6-4,4)
1	2,5 (1,3-4,3)
2	5,3 (3,4-8,1)
3	8,4 (4,9-13,6)
4	10,4 (5,1-18,9)
≥ 5	12,3 (5,8-23,1)

ра ЛС гликопротеина-Р (МR11) вообще никогда не связывали с фармакокинетикой НАКГ, поэтому они не требуют учета в алгоритмах выбора режимов дозирования НАКГ [21].

Непосредственно влияют на развитие антикоагулянтного эффекта НАКГ полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующих в фармакодинамике НАКГ, наиболее важным из которых является ген, кодирующий 1 субъединицу фермента витамин К-эпоксидредуктазы (VKORC1) - главную молекулу-мишень НАКГ. На сегодняшний день известно около 10 полиморфизмов, которые были разделены на 5 основных гаплотипов. Эти гаплотипы были сформированы в группы А (гаплотипы H1 и H2) и Б (гаплотипы H7, H8, H9). К группе А относятся лица, которые чувствительны к низким дозам НАКГ. К группе Б относятся пациенты, которым для достижения целевых значений МНО требуются большие дозы НАКГ [22]. Эта классификация учитывается в разработанных алгоритмах выбора режимов дозирования НАКГ, наряду с носительством аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Есть данные о влиянии на развитие фармакодинамических эффектов НАКГ полиморфизма других генов таких как гены, кодирующие APOE (участвует в транспорте витамина К в организме человека) [23], гамма-глутамат карбоксилазу (GGCX, участвует в посттрансляционном процессинге в гепатоцитах), микросомальную эпоксидгидроксилазу (EPHX) [24].

Исходя из всего вышеперечисленного, можно заключить, что основными генетическими факторами, требующими учета при выборе режимов дозирования НАКГ являются генетические полиморфизмы CYP2C9 и VKORC1.

Алгоритмы выбора режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования

По данным Национальной академии клинической биохимии (NACB), в США выписано более 21 млн ре-

цептов на варфарин. Сотрудники упомянутой организации издали обзор с рекомендациями по дозированию варфарина, включающими персонализированный подход по результатам фармакогенетического тестирования [25]. Следует отметить, что в основном алгоритмы дозирования НАКГ на основе фармакогенетического тестирования разработаны для наиболее часто применяемого НАКГ – варфарина. Все алгоритмы дозирования можно разделить на несколько групп.

Назначение варфарина в стандартной дозе с последующей коррекцией на основе результатов фармакогенетического тестирования. Традиционный подход назначения варфарина заключается в том, что его начальная доза составляет от 5 до 10 мг/сут. Далее регулярно определяется МНО и в течение следующих 4-5 дней дозировка не меняется и остается на уровне 5 мг ежедневно [6]. I. Peuvandi показал, что в период насыщения или индукции НАКГ у пациентов, несущих аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3, и у лиц, не являющихся носителями таковых, нет существенных различий в дозировании варфарина в первые 5 дней терапии [26]. На основании этого автор считает, что фармакогенетическое тестирование пациента в клинике можно провести в этот промежуток времени. Учитывая данные нескольких фармакокинетических исследований S-варфарина, I. Peuvandi, составил графики изменения концентрации S-варфарина в плазме крови во времени у 3 групп пациентов, сформированных в зависимости от носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, демонстрирующие преимущество метода, совмещающего общепринятый подход к дозированию варфарина на этапе насыщения (рис. 2,а,б) с последующей коррекцией его дозы на основании фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (т.е. определения носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3) (рис. 2,в). Было доказано преимущество метода, который предусматривает дифференцированное назначение различных доз варфарина в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (рис. 2,б) и методом общетерапевтического подбора дозы варфарина (рис. 2,а) [26].

В качестве инструмента подбора дозы варфарина авторы предлагают пропуск приема препарата до 5 дней (что соответствует 5 периодам полувыведения S-варфарина) в случае, когда предполагаемая с учетом фармакогенетического тестирования по CYP2C9 доза варфарина у данного пациента определяется менее 5 мг в день (табл. 3), а МНО на этапе насыщения НАКГ уже приблизилось к должному уровню. После 5-дневного перерыва рекомендовано возобновить прием варфарина в дозе, выбранной с учетом результата фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (см. табл. 3). Когда ожидаемая доза НАКГ составит 5 мг/сут

Таблица 3. Рекомендованная суточная доза варфарина с учетом результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 [26]

Генотип	Суточная доза варфарина в процентах от дозы 5 мг/сутки
CYP2C9*1/1	100 %
CYP2C9*1/2	87 %
CYP2C9*2/2	82 %
CYP2C9*1/3	68 %
CYP2C9*2/3	57 %
CYP2C9*3/3	33 %

(лица с генотипом CYP2C9*1/*1), авторы предлагают более тщательную титрацию дозы в сторону ее увеличения с последующим доведением до должных значений МНО [26].

Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, основанный на результатах фармакогенетического тестирования. Это самый простой алгоритм, впервые предложенный М. Moridani и соавт. [27]. Авторы рассчитали средние рекомендованные начальные дозы варфарина для пациентов разных этнических групп и разных патологий в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (рис. 3).

Для получения начальной дозы варфарина вместо X необходимо подставить *2 или *3, в зависимости от соответствующего выявленного генотипа (рис. 3,б). Расчеты производились с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Аналогичные рекомендации были разработаны и нами на основании исследования у 82 пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий [15].

Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, которой основан на сочетании физикальных характеристик пациента и результатов фармакогенетического тестирования. Влияние на режим дозирования генетического и других факторов, заставили разрабатывать алгоритмы дозирования варфарина, учитывающие как физикальные параметры, так и результаты фармакогенетического тестирования. EA Sconce и соавт. подобрали математическую формулу выбора начальной дозы варфарина, которая была получена в результате анализа исследования, включавшего 297 европейцев, применявших варфарин, целевыми уровнями МНО которых были 2,0-3,0 [22]. Эта формула выглядит следующим образом:

$$\text{Начальная доза варфарина (мг/сут)} = [0.628 - 0.0135 \times \text{возраст (лет)} - 0.24 \times \text{CYP2C9*2} - 0.37 \times \text{CYP2C9*3} - 0.241 \times \text{VKORC1} + 0.0162 \times \text{рост (см)}]^2$$

где:

- CYP2C9 в зависимости от генотипа равен 1 при гете-

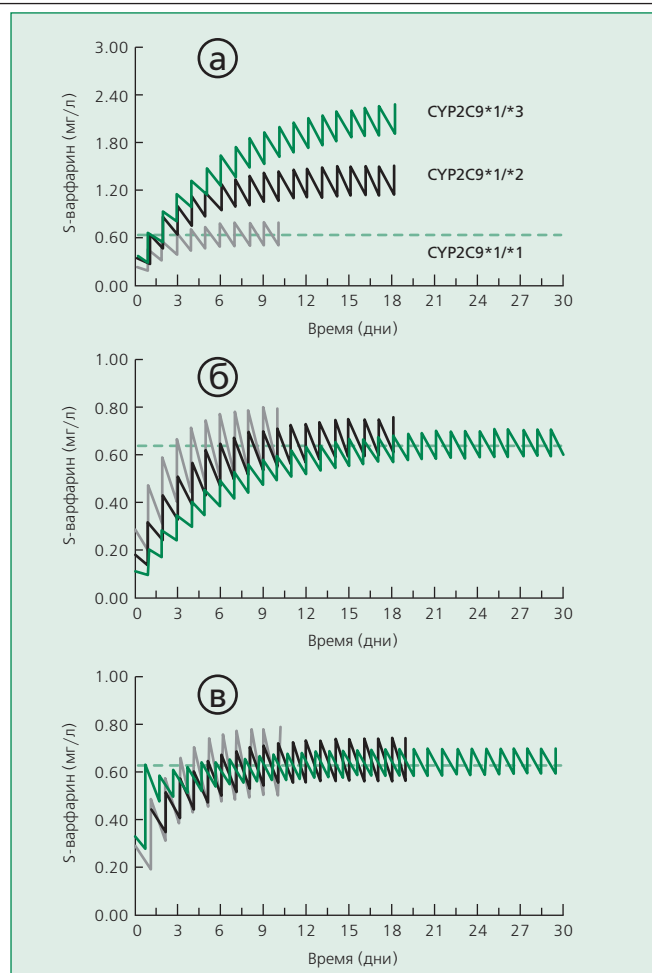


Рис. 2. Изменение концентрации S-варфарина в плазме крови во времени при разных методах дозирования [32].

а - стандартный метод подбора (5 мг)

б - фармакогенетически обусловленное дозирование

в - стандартное дозирование (5 мг) с последующим генетически персонализированным дозированием

розиготном носительстве аллельных вариантов соответствующих аллельных вариантов (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3), а при гомозиготном носительстве (генотипы CYP2C9*2/*2 или CYP2C9*3/*3) равен 2;

- показатель VKORC1 (1639 G>A) для BB - 1, AB - 2, и AA - 3.

Следует отметить, что заинтересованная общественность недооценила это исследование из-за того, что авторы не разделяли основную группу пациентов на длительно получающих варфарин, и лиц, которым недавно назначено данное ЛС. Критики также утверждали, что сопутствующая терапия пациентов сильно различалась [19].

В исследованиях, проведенных Н. Takahashi и соавт., участвовали не только европейцы, но и представители негроидной и монголоидной рас [28]. Авторы разработали свой алгоритм выбора начальной дозы варфарина, который также основывался на таких пара-

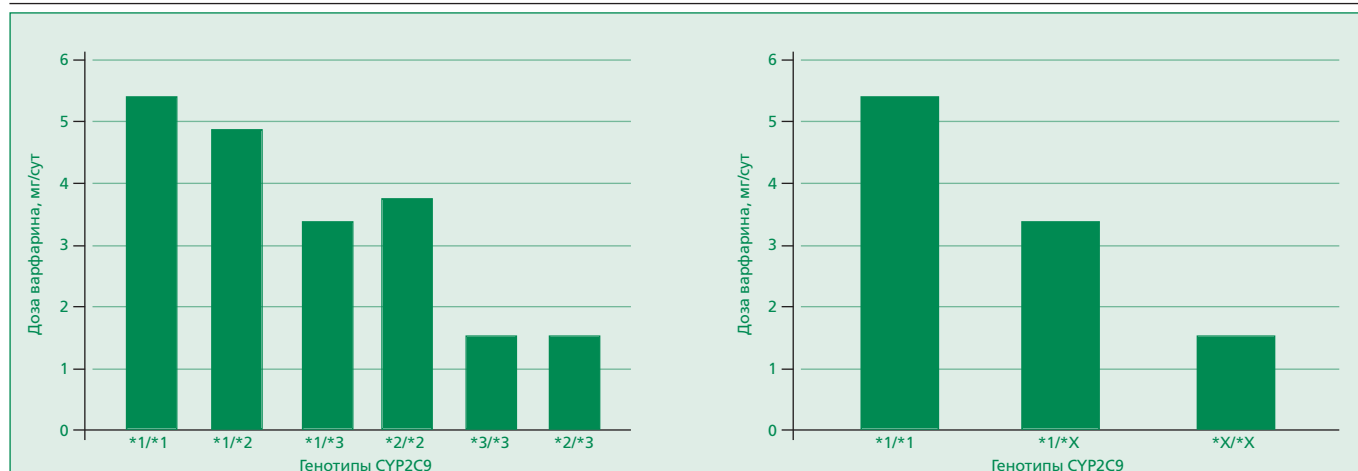


Рисунок 3. Дозы варфарина в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 [27]

метрах как носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, рост и вес пациентов. Полученный алгоритм дозирования НАКГ для гомозигот по «диному аллелю» (лица с генотипом CYP2C9*1/*1) выглядел следующим образом:

Начальная доза варфарина (мг/сут) =
 $6.6 - 0.035 \times \text{возраст (годы)} + 0.031 \times \text{вес (кг)}$

При этом если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9*2 (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*2/*2), от полученной дозы необходимо отнять 1,3 мг. Если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3) от полученной дозы необходимо отнять 2,9 мг [28].

Американские исследователи M. Hillman и соавт. разработали методику подбора дозы НАКГ на основании исследования 453 пациентов принимавших варфарин [29]. Следует отметить, что авторы не включали в исследование пациентов с сопутствующей патологией, влияющей на подбор дозы варфарина (злокачественные опухоли, заболевания печени, почек, длительная терапия барбитуратами), за исключением сахарного диабета. Параметры, лежащие в основе алгоритма выбора начальной дозы варфарина, включали носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, возраст, наличие сахарного диабета. Авторами была создана номограмма для выбора начальной дозы варфарина (мг/неделя) в зависимости от указанных параметров (рис. 4) [29].

Учитывать еще большее количество параметров позволяет использование экспоненциальной функции для выбора начальной дозы варфарина. Данный подход был разработан Gadge, Eby и соавт., которые предлагают вычислять начальную дозу варфарина по следующей формуле [21]:

Начальная доза варфарина (мг/сутки) = $\exp(0.385 - 0.0083 \times \text{возраст (кг)} + 0.498 \times \text{ППТ} - 0.208 \times \text{CYP2C9*2} - 0.350 \times \text{CYP2C9*3} - 0.341 \times (\text{амиодарон}) + 0.378 \times \text{целевое МНО} - 0.125 \times (\text{статины}) - 0.113 \times (\text{раса}) - 0.075 \times (\text{женский пол})$

При этом площадь поверхности тела (ППТ) вычисляется по специальным номограммам или формуле, исходя из веса и роста пациента: $\text{ППТ} = \text{вес (кг)}^{0.425} \times \text{рост (см)}^{0.725} \times 0.007184$. Когда пациент принимает амиодарон или статины (флувастатин или симвастатин), в формулу подставляется 1, если нет – 0. То же касается и совместного применения амиодарона. Если больной относится к европеоидной расе, в формулу необходимо подставить 1, для представителей других рас – 0; если расчет дозы варфарина ведется для женщины, необходимо подставить 1, для мужчины – 0. В процессе исследований авторы отмечали, что время насыщения НАКГ и становления фиксированных доз были сравнимы в группах пациентов, являющихся гомозиготами по «диному аллелю» (лица с генотипом CYP2C9*1/*1), и носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Была также продемонстрирована «хорошая» способность формулы предсказывать подобранную дозу варфарина. Так, для пациентов, которые получали препарат в дозе всего 1,5 мг/сут (носители аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3), с помощью данной формулы была прогнозирована постоянная доза варфарина в 1,8 мг/сут. В среднем расхождение фактических подобранных и прогнозируемых доз с помощью данной формулы, которые были использованы как начальные, составляет менее 1 мг/сут [21]. Следует отметить, что рассчитать начальную дозу варфарина по данной формуле можно быстро подсчитать с помощью компьютерной программы, размещенной на сайте www.warfarindosing.org, доступ на который свободен для всех пользователей.

Таким образом, применение формул для расчета начальной дозы варфарина позволяют снижать время подбора дозы, особенно у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, у которых иногда требуются недели для подбора дозы варфарина и стабилизации МНО [21].

L.S. Tham и соавт. в работе над алгоритмом дозирования варфарина наряду с физикальными данными

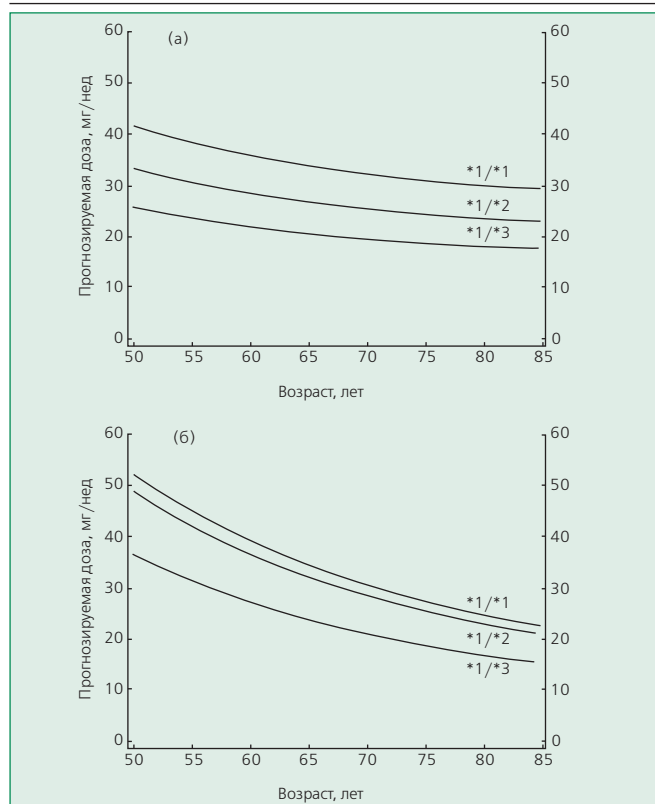


Рисунок 4. Номограмма, позволяющая выбрать начальную дозу варфарина (мг/нед) [29].
а - пациенты без сахарного диабета
б - пациенты с сахарным диабетом

и результатами фармакогенетического тестирования по CYP2C9 использовали также и учет полиморфизма гена VKORC1 [23]. Разработанная авторами формула расчета начальной дозы варфарина выглядит следующим образом:

Начальная доза варфарина (мг/сут) = $10 \times [\exp^{(0.838 - 0.005 \times (\text{возраст}) + 0.003 \times (\text{вес}) - 0.189 \times \text{CYP2C9} * 3 - 0.283 \times \text{VKOR} 381 \text{ TC} - 0.119 \times \text{VKOR} 381 \text{ TC})}]$

Данное исследование позволило добиться совпадения расчетной и подобранной дозы у 53% лиц, принимавших участие в исследованиях.

Многие авторы отмечают большое значение учета веса и ППТ в алгоритмах дозирования варфарина. Причем EA Sconce и соавт. считают, что использование ППТ предпочтительнее для расчетов доз варфарина нежели масса тела [22]. Хотя известно, что каждые 10 кг веса больного предполагают увеличение суточной дозы варфарина на 1,07 мг [3].

Что касается других НАКГ, то подобных алгоритмов как для варфарина для них не разработано. Чтобы сделать общие рекомендации по снижению дозы любого НАКГ по отношению к стандартной, была предпринята попытка провести мета-анализ. В проведенном мета-анализе 9 наиболее крупных исследований был продемонстрирован средний процент снижения дозы НАКГ (варфарина, аценокумарола и фенпрокумона) у

носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 [30]. Оказалось, что доза НАКГ у носителей аллельного варианта CYP2C9*2 должна быть снижена на 17%, а у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 – на 37%.

Преимущества фармакогенетического подхода к дозированию не прямых антикоагулянтов перед традиционным

В настоящее время снижение риска осложнений при использовании персонализированного подхода к дозированию НАКГ на основе фармакогенетического тестирования является доказанным. Так, результаты проведенного S. Sanderson и соавт. мета-анализа 9 крупных исследований (2775 пациентов) демонстрируют снижение риска кровотечений у больных, которым подбирали дозу НАКГ на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9, по сравнению с больными, которым доза НАКГ подбиралась традиционно [31].

Опыт некоторых стран показывает также экономическую эффективность существования специализированных клиник, осуществляющих контроль за эффективностью и безопасностью терапии НАКГ. Так, P.W. Sullivan и соавт. провели анализ экономической эффективности работы данных специализированных учреждений [30]. По результатам этой работы, в которой проводилась оценка в масштабах одного штата США, было отмечено снижение затрат на одного пациента в среднем на 2 100 долл. США в год при использовании фармакогенетического подхода к дозированию НАКГ в специализированных учреждениях по сравнению с пациентами, которым подбиралась доза НАКГ «традиционным» методом. Такие исследования стимулировали в США дальнейшее развитие специализированных учреждений для проведения персонализированной антикоагулянтной терапии на основе фармакогенетического тестирования. J.H. You и соавт. изучили две группы больных, в одной из которых был применен фармакогенетический подход к дозированию НАКГ (изучалось носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3). Стоимость терапии в группе, «негенотипированной» по CYP2C9, составила 155 700 долл. США против 150 500 долл. США в группе больных, которым доза варфарина подбиралась на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9. При этом маржинальная стоимость одного дополнительного предотвращенного большого кровотечения составляла 5778 долл. США [20]. Экономические преимущества фармакогенетического тестирования по CYP2C9 для дозирования НАКГ, были также продемонстрированы в уже упоминавшемся мета-анализе S. Sanderson и соавт. [31].

Заключение

В настоящее время не прямые антикоагулянты являются безальтернативными ЛС, обладающими наи-

большой доказанной эффективностью в профилактике тромботических осложнений. Поиск возможных альтернатив НАКГ продолжается. Так, большие надежды возлагались на прямой пероральный ингибитор тромбина ксимелагатран. В клинических исследованиях ксимелагатран продемонстрировал положительные результаты, и был разрешен для широко применения FDA в 2003 г. как средство для предотвращения венозной тромбоэмболии после ортопедической хирургии, для долгосрочной профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии после стандартной терапии и для предотвращения инсультов при мерцательной аритмии. Но FDA не одобрила ксимелагатран в связи с повышенным количеством коронарных заболеваний у принимающих этот препарат и возможностью развития печеночной недостаточности при долговременной терапии (повышение трансаминаз печени в 12% случаев) [32]. В феврале 2006 г. фирма Astra Zeneca изъяла препарат с рынка и прекратила его производство. В сло-

жившихся обстоятельствах повышение качества терапии НАКГ становится приоритетной задачей. С этих позиций фармакогенетическое тестирование как основа персонализации применения НАКГ в настоящее время является наиболее перспективным как с медицинской, так и с экономической точки зрения. В то же время необходима разработка алгоритмов выбора режима дозирования НАКГ на основе результатов фармакогенетического тестирования, что позволит практикующему врачу в реальных клинических условиях интерпретировать эти результаты, повышая приверженность пациента к лечению и уверенность врача в эффективности и безопасности НАКГ. Следует также отметить, что применение фармакогенетического тестирования в лечебно-профилактических учреждениях регламентировано в Приказе Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов" [33].

Литература

1. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Литтерра. 2006.
2. Ederhy S, Cohen A. Optimising stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Expert Opin Pharmacother. 2006;7(15):2079-94.
3. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology. 1999;53(6):1319-27.
4. Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events Am Heart J. 2006;151(6):1187-93.
5. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. N Engl J Med. 1994;330(7):507-8.
6. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические указания. М. 2004.
7. Макария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х. 2003.
8. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2001;161(17):2125-8.
9. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией. Клиническая медицина 2005;(1):24-7.
10. Сычев Д.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и др. Фармакогенетика непрямым антикоагулянтам: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии. Кардиология 2006;(7):72-8.
11. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм. 2004.
12. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. Blood. 2000;96(5):1816-9.
13. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives. Thromb Res. 2006;102(4):1345-9.
14. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Росс кардиол журн 2004;(6):24-31.
15. Сычев Д. А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами (фармакокинетические, клинические и этнические аспекты). Автореф. ... докт. мед. наук. М., 2006.
16. Кондратьева Л.В. Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
17. Мергябян М.Ф. Тромботические осложнения при системной красной волчанке у детей: клиника, лечение и профилактика. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
18. Moridani M, Fu L, Selby R et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. Clin Biochem. 2006;39(6):606-12.
19. Gage BF. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;37(5):467-73.
20. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. Thromb Haemost. 2004;92(3):590-7.
21. Gage BF, Eby CS. Pharmacogenetics and anticoagulant therapy. J Thromb Thrombolysis. 2003;16(1-2):73-8.
22. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood. 2005;106:2329-2333.
23. Tham LS, Goh BC, Nafziger A. et al. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9 Clin Pharmacol Ther. 2006;80(4):346-55.
24. Wadelius M, Chen LY, Downes K et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. Pharmacogenomics. 2005;5:262-70.
25. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. Clin Pharmacol Ther. 2007;81(3):328-45.
26. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni SM et al. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. Clin Pharmacol Ther. 2004;75(3):198-203.
27. Moridani M, Fu L, Selby R, Yun F et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. Clin Biochem. 2006;39(6):606-12.
28. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. Pharmacogenet Genomics. 2006;16(2):101-10.
29. Hillman MA, Wilke RA, Yale SH et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. Clin Med Res. 2005;3(3):137-45.
30. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. Pharmacoeconomics. 2006;24(10):1021-33.
31. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. Genet Med. 2005;7(2):97-104.
32. Gulseth MP. Ximelagatran: an orally active direct thrombin inhibitor. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(14):1451-67.
33. Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов". www.pharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html

Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Показания к применению

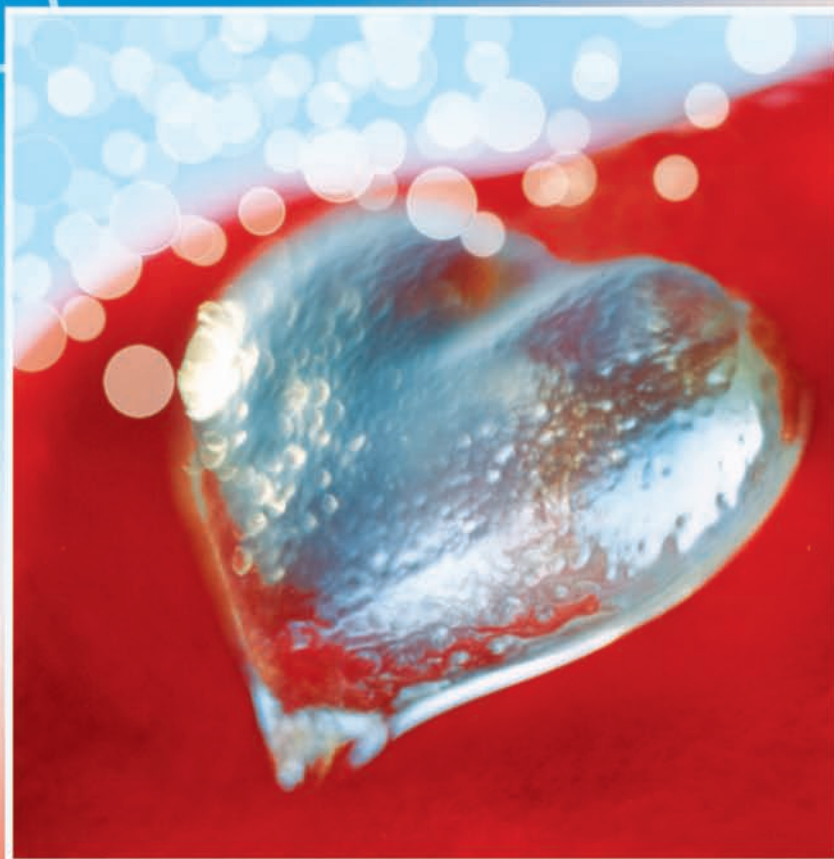
- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии



Алтиазем® PP 180 мг

ДИЛТИАЗЕМА РЕЗИНАТ



НОВЫЙ
ПУЛЬСУРЕЖАЮЩИЙ
РЕТАРДНЫЙ
АНТАГОНИСТ
КАЛЬЦИЯ

Алтиазем PP
Алтиазем PP
Алтиазем PP
Алтиазем PP

артериальная
гипертензия

метаболический
синдром

стенокардия

красивое решение клинических задач



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ

Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Антагонисты кальция в клинической практике: фокус на метаболические и сосудистые эффекты

Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Эффективность широко применяемых в настоящее время в кардиологической практике антагонистов кальция доказана как в плацебоконтролируемых, так и сравнительных исследованиях с изучением конечных точек. Антагонисты кальция являются одним из самых эффективных классов препаратов в плане вазопroteкции. Нами проведено исследование, свидетельствующее об антигипертензивной эффективности недигидропиридинового антагониста кальция дилтиазема (Алтиазема РР) и об улучшении функции эндотелия на фоне терапии препаратом. Алтиазем РР может быть препаратом выбора у широкого круга больных артериальной гипертензией, особенно с сопутствующими метаболическими нарушениями, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: антагонисты кальция, дилтиазем, дисфункция эндотелия

РФК 2007; 2:67–71

Calcium antagonists in clinical practice: focus on metabolic and vascular effects

D.V. Nebieridze

State Research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

The efficacy of calcium antagonists widely used in cardiological practice is proved both by placebo-controlled studies and in comparative trials with end-point control. Calcium antagonists are the most effective vasoprotective medicines. In our study we had shown antihypertensive efficacy and ability to improve endothelium function of non-dihydropyridine calcium antagonist, diltiazem (Altiazem RR). Altiazem RR can be drug of choice in wide profile of patients with arterial hypertension, especially in those with concomitant metabolic abnormalities, diabetes mellitus and ischemic heart disease.

Key words: calcium antagonists, diltiazem, endothelium dysfunction

Rational Pharmacother. Cardiol. 2007; 2:67–71

Согласно второму пересмотру российских рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ), в России в настоящее время для терапии АГ рекомендованы 7 классов антигипертензивных препаратов: диуретики, β-блокаторы, антагонисты кальция; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ); антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов, α-адреноблокаторы [1]. Основываясь на результатах многоцентровых, рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из классов антигипертензивных препаратов не имеет значимого преимущества в плане снижения артериального давления (АД) и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Широко применяемые в настоящее время в кардиологической практике антагонисты кальция (АК) – один из 5 классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых доказана как в плацебоконтролируемых, так и сравнительных исследованиях с изучением конечных точек.

Клиническая эффективность антагонистов кальция

Первым исследованием, где антагонисты кальция показали сопоставимую с диуретиком и β-блокатором эффективность в плане снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ),

было шведское исследование STOP Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension). У 6614 пациентов, получавших либо дигидропириidinовый антагонист кальция (фелодипин или исрадипин), либо диуретик и/или β-блокатор, либо иАПФ (эналаприл или лизиноприл), эффективность указанных антигипертензивных препаратов оказалась сопоставимой. В целом не было различий между ними по влиянию на смертность от ССЗ [2]. Аналогично в крупномасштабном рандомизированном исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), в котором у 6321 больного умеренной и тяжелой АГ изучали эффективность пролонгированного нифедипина и диуретиков (25 мг гидрохлортиазида в комбинации с 2,5 мг амилорида) в течение 4 лет, не выявлено значимых различий между группами по первичным конечным точкам (ИМ + инсульт + смерть от ССЗ) и общей смертности [3]. Вместе с тем, начиная с 90-х годов, стали появляться крупномасштабные исследования, в которых снижение ССО нельзя было объяснить только антигипертензивным эффектом препаратов [4–6]. В этой связи было выдвинуто предположение, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью препарата снижать АД, но и другими эффектами. Наиболее обсуждаемые в последнее время – метаболические, сосудистые и органопротективные эффекты.

Метаболические эффекты антигипертензивных препаратов

Отрицательные метаболические эффекты ряда антигипертензивных препаратов, например, диуретиков и β -блокаторов, которым свойственно ухудшение липидного профиля и усугубление инсулинорезистентности, могут в долгосрочной перспективе повысить риск развития сахарного диабета и снизить эффективность терапии в предупреждении ССО [7]. Недавно завершённые крупномасштабные исследования подтвердили правомочность метаболической теории. В группах пациентов, принимавших диуретики и β -ареноблокаторы, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении пациентов антагонистами кальция, иАПФ и АРА [8-10]. Более того, в 2006 г. рабочая группа по обновлению европейских рекомендаций по АГ опубликовала документ, озаглавленный «Профилактика развития сахарного диабета при лечении АГ». Документ опирается на указанные выше исследования и основной его идеей является необходимость оценки метаболических эффектов антигипертензивных препаратов в связи с высоким риском развития нарушений углеводного обмена у больных при длительной терапии АГ. В соответствии с этим антигипертензивные препараты были разделены по группам в зависимости от характера метаболических эффектов.

- Бета-блокаторы (особенно неселективные) и диуретики – отрицательно влияют на инсулинорезистентность и повышают риск развития СД.
- Антагонисты кальция – в целом метаболически нейтральны.
- иАПФ и АРА – могут даже улучшать чувствительность тканей к инсулину.

Вазопротективные эффекты антагонистов кальция

Большое значение в настоящее время придается сосудистым эффектам антигипертензивных препаратов. Важнейшей основой сосудистых нарушений при АГ является дисфункция эндотелия (ДЭ), которая рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза [11, 12]. В связи с этим коррекция ДЭ на фоне антигипертензивной терапии рассматривается как основа вазопротекции, обеспечивающей в долгосрочной перспективе эффективное снижение сердечно-сосудистого риска. Так, в последние Российские рекомендации по стратегии лечения стабильной ИБС включены некоторые ингибиторы АПФ с целью эффективного снижения риска осложнений [13]. При этом отмечается, что в основе снижения риска лежит именно вазопротекция.

Антагонисты кальция являются одним из самых эффективных классов препаратов в плане вазопротекции. Именно этим объясняется более эффективное, чем для

других классов препаратов, предупреждение инсульта, полученное в мета-анализе крупномасштабных исследований [14]. Лишь в одном исследовании (NORDIL) продемонстрировано статистически значимое снижение случаев инсульта на фоне применения антагониста кальция по сравнению с β -блокаторами и диуретиками. В указанном рандомизированном проспективном исследовании, длившемся 5 лет и включавшем 10 881 нелеченных ранее пациентов с АГ в возрасте 50-74 лет, сравнивалась эффективность дилтиазема (180-360 мг в сутки) и β -блокаторов или диуретиков. Частота первичных конечных точек (суммарная, включавшая инсульты, инфаркты миокарда и смерть от других сердечно-сосудистых причин) оказалась одинаковой в обеих группах лечения. Вместе с тем, частота фатальных и нефатальных инсультов оказалась достоверно ниже в группе дилтиазема (-20%, $p=0,04$), несмотря на то, что степень снижения АД в этой группе оказалась чуть меньше (-20,3/18,7 мм рт.ст. против -23,3/18,7 мм рт.ст. в группе β -блокаторов или диуретиков), что исследователи объясняют недостаточно высокой дозировкой дилтиазема [15]. Возможное объяснение эффективности дилтиазема в плане профилактики инсульта – антиатерогенный эффект препарата и способность снижать активность симпатической нервной системы (СНС). В свою очередь, антиатерогенный эффект, свойственный антагонистам кальция, связан со способностью этого класса корректировать ДЭ.

Влияние дилтиазема пролонгированного действия на функцию эндотелия (собственные данные)

Нами проведено исследование, свидетельствующее не только об антигипертензивной эффективности недигидропиридинового антагониста кальция дилтиазема, но и об улучшении функции эндотелия на фоне терапии препаратом. В данном случае речь идет о ретардированной лекарственной форме Алтиазем РР® (фирма Берлин-Хеми).

В открытое сравнительное рандомизированное перекрестное контролируемое исследование длительностью 12 недель было включено 30 мужчин в возрасте 30-65 лет с мягкой и умеренной АГ, отобранных из случайной выборки ранее обследованной неорганизованной популяции мужчин. После рандомизации пациенты попеременно получали Алтиазем РР® (180 – 360 мг в сутки) и Берлиприл® (10-20 мг в сутки). Оценка функции эндотелия проводилась на основании: (1) динамики эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией [16]; (2) определения биохимических маркеров (стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, экспрессии и активности фермента eNOS в культуре клеток).

В исследовании была установлена практически одинаковая антигипертензивная эффективность Алтиазема PP® и Берлиприла®. На фоне лечения обоими препаратами достоверно снизилось систолическое и диастолическое АД. Выявлено также улучшение эндотелиальной функции. Прирост ЭЗВД на фоне лечения Алтиаземом PP® составил $4,5 \pm 1,2\%$, а на фоне лечения Берлиприлом® – $6,5 \pm 1,0\%$. В обоих случаях прирост ЭЗВД по сравнению с исходным был достоверен ($p < 0,005$). Улучшение функции эндотелия на фоне лечения обоими препаратами подтверждалось динамикой биохимических маркеров, однако механизм влияния этих препаратов на функцию эндотелия различался: Алтиазем PP® улучшал функцию эндотелия за счет увеличения активности eNOS (фермент, непосредственно участвующий в образовании оксида азота), тогда как Берлиприл® – за счет увеличения экспрессии eNOS. В группе Алтиазема PP® произошло достоверное увеличение активности eNOS на 21% ($p < 0,004$), в то же время не отмечено динамики экспрессии eNOS. В группе Берлиприла®, наоборот, была выявлена достоверная динамика экспрессии eNOS на $7,6\%$ ($p < 0,003$), а динамика активности eNOS была недостоверной.

При изучении влияния препаратов на метаболические показатели (общий холестерин сыворотки, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности и глюкозу крови) не было выявлено достоверной динамики, что свидетельствует о метаболической нейтральности препаратов. Таким образом, урежающий ритм антагонист кальция Алтиазем PP® является не только адекватным антигипертензивным препаратом, но и улучшает эндотелиальную функцию и является метаболически нейтральным. В связи с этим, указанный препарат может быть средством выбора у широкого круга больных с АГ, особенно с сопутствующими метаболическими нарушениями, сахарным диабетом и ИБС. Кроме того, Алтиазем PP® может быть препаратом выбора, если нужна терапия, урежающая ритм, но β -блокаторы противопоказаны (при хронических obstructивных болезнях легких, перемежающейся хромоте). Этот препарат занимает выгодное промежуточное положение между дигидропиридиновыми антагонистами кальция и производными верапамила. В отличие от верапамила, Алтиазем PP® не вызывает резкой кардиодепрессии, а в отличие от препаратов дигидропиридинового ряда – активации симпатической нервной системы. В связи с этим для многих пациентов препаратом выбора является Алтиазем PP®.

Выявленное в нашем исследовании улучшение эндотелиальной функции на фоне применения Алтиазема PP® хорошо согласуется с данными других исследований и может объяснить антиатерогенные свойства антагонистов кальция. Так, в исследовании VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) вы-

явлена одинаковая частота ССО при лечении верапамил-SR и диуретиком хлорталидоном у 1414 больных АГ. Однако верапамил-SR превосходил хлорталидон по скорости замедления прогрессирования увеличения толщины интима-медиа сонных артерий ($p < 0,01$) при сопоставимом снижении АД [17].

В уже упомянутом исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) среди больных, получавших нифедипин, отмечалось более выраженное замедление утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, чем у пациентов, получавших диуретики [3]. Эти и другие исследования нашли отражение в последних европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ: ниша для применения антагонистов кальция (как дигидропиридиновых, так и недигидропиридиновых) – АГ с сопутствующим атеросклерозом магистральных сосудов [18]. Кроме того, общими показаниями к применению всех антагонистов кальция является АГ различного генеза, а также профилактика и купирование приступов стенокардии различной природы (включая вазоспастическую стенокардию).

Заключение

Хотелось бы обратить внимание на один важнейший аспект применения АК в клинической практике, имеющий важное значение для практического врача: разделение антагонистов кальция на 2 большие подгруппы исходя из их влияния на СНС, которая, как известно, играет важную роль не только в повышении и поддержании уровня АД, но и в возникновении ряда других негативных эффектов, значительно увеличивающих риск ССО [19,20]. Первая подгруппа – так называемые ритму-урежающие антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем). Эти препараты снижают сократимость миокарда, уменьшают ЧСС, а также обладают антиаритмическим действием и замедляют атриовентрикулярную проводимость. За счет этих свойств препараты улучшают функцию вегетативной нервной системы, сохраняя баланс между симпатической и парасимпатической нервной системой, и снижают потребность миокарда в кислороде [21,22]. Вторая подгруппа – увеличивающие частоту пульса антагонисты кальция, или дигидропиридины. У этих препаратов преобладает способность вызывать дилатацию периферических артерий, в результате чего рефлекторно повышается тонус СНС и увеличивается ЧСС [23]. В связи с этим, как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, наблюдаются различия в эффективности дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК в разных клинических ситуациях. Пульсурежающие недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) являются эффективными и безопасными средствами для лечения различных форм ИБС, тогда как дигидропири-

диновые антагонисты кальция вызывают нежелательные эффекты при острых состояниях, таких как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда, вероятнее всего, за счет активации СНС. Так, в исследовании HINT (Holland Inter - university Nifedipine Trial) было показано, что при внутривенном применении короткодействующего дигидропиридинового АК нифедипина частота неблагоприятных исходов (рецидивирующая ишемия и инфаркт миокарда) в течение первых 48 ч (от момента госпитализации) была достоверно выше, чем при использовании метопролола [24]. Другое исследование продемонстрировало повышение ранней летальности у этих больных на фоне терапии нифедипином по сравнению с нитратами и/или β -адреноблокаторами [25]. Напротив, вводимый внутривенно недигидропиридиновый АК дилтиазем достоверно снижал частоту развития некоторых неблагоприятных исходов

(ангинозные приступы, ишемические изменения миокарда на ЭКГ) в течение первых 2 суток и по своей эффективности превосходил внутривенное введение нитроглицерина [26]

Применение дигидропиридиновых антагонистов кальция следует ограничивать случаями вазоспастической стенокардии и стабильной стенокардии напряжения (пролонгированные препараты).

Не случайно впервые в новых Европейских рекомендациях по контролю АГ произошло разделение антагонистов кальция на две группы: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые [18]. Кроме общих показаний к применению этих двух подгрупп препаратов, у недигидропиридиновых антагонистов кальция есть дополнительное показание – лечение тахиаритмий, как факт, признающий симпатолитический эффект указанного подкласса антагонистов кальция.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилакт 2004; (приложение): 1-20.
2. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-II Study. Lancet 1999;354:1751-6.
3. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized 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;356:366-72.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-38.
5. 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.
6. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. ABCD Study. N Eng J Med 1998;338:645-52.
7. Kaplan NM, editor. Metabolic Aspects of Hypertension. London: Science Press Ltd., 1994.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290(21):2805-16.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
10. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
11. Taddei S, Virdis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia 1999;21(1):22-9.
12. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotensin II Receptor Antagonists. Ed. by M. Epstein, H.R. Brunner. Philadelphia: Hanley Belfus, Inc. 2001.
13. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профилакт 2004; (приложение): 1-28.
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. The effects of different blood-pressure-lowering regimen on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003;362:1527-35.
15. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000;355:359-65.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.
17. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667-76.
18. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
19. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. Eur Heart J 1998;19 Suppl F:F14-8.
20. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. Кардиоваск тер профилакт 2004;3(1):94-9.
21. Triggle DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. In: M. Epstein, editor. Calcium antagonists in clinical medicine. Philadelphia, 1998. p.1-26.
22. Марцевич С.Ю. Замедляющие пульс антагонисты кальция – роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2003;11(15):875-8.
23. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M, et al. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. Clin Pharmacol Ther 1987;41:26-30.
24. 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. Report of The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Br Heart J. 1986;56(5):400-13.
25. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. Circulation 1991;84:2598-600.
26. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med. 1988; 319(7): 385-92.

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ, АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (2006) ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



Отчет рабочей группы Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по практическим рекомендациям и комитета Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям

Рекомендации разработаны в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма и Обществом сердечного ритма

Авторы (члены рабочей группы): V. Fuster, L.E. Ryden, D.S. Cannom, H.J. Crijns, A.B. Curtis, K.A. Ellenbogen, J.L. Halperin, J.Y. Le Heuzey, G.N. Kay, J.E. Lowe, S.B. Olsson, E.N. Prystowsky, J.L. Tamargo, S. Wann,

Оригинальный текст опубликован в *European Heart Journal* (2006) 27, 1979–2030

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

1. Введение

А. Организация комитета и анализ научных данных

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к одному из самых частых стойких нарушений ритма, распространенность которого увеличивается с возрастом. ФП часто развивается на фоне органических заболеваний сердца, хотя у значительной части больных признаки поражения сердца выявить не удастся. Гемодинамические нарушения и тромбоэмболии, связанные с ФП, являются причинами высокой заболеваемости, смертности и затрат на лечение. В связи с этим Американская коллегия кардиологов (ACC), Американская ассоциация сердца (AHA) и Европейское общество кардиологов (ESC) создали комитет с целью разработки рекомендаций по ведению больных с этим распространенным нарушением ритма.

В состав комитета вошли представители ACC, AHA, ESC, Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) и Общества сердечного ритма (HRS). Данный документ был отредактирован рецензентами, уполномоченными этими организациями, и будет ежегодно пересматриваться рабочей группой.

Эксперты ACC, AHA и ESC тщательно проанализировали научную литературу с 2001 по 2006 г., содержащуюся в базах данных PubMed/MEDLINE и библиотеке Cochrane. Поиск клинических исследований проводился в основном в англоязычных источниках. Результаты опытов на животных учитывались, если они имели важное значение для понимания подходов к лечению больных.

Классификация рекомендаций

Класс I. Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны

Класс II. Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения

Класс IIa. Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства

Класс IIb. Польза/эффективность менее убедительны

Класс III. Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательств

A: Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

B: Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований

C: Общее мнение экспертов, серии случаев или стандарт лечения

В. Изменения, внесенные в первоначальную редакцию рекомендаций 2001 г.

Эксперты проанализировали научные данные, опубликованные после 2001 г. и подготовили рекомендации, включив в них результаты основных клинических исследований, например, целью которых было сравнение

эффективности стратегий контроля ритма или частоты сердечных сокращений (ЧСС). В рекомендациях отмечается приоритетность контроля ЧСС и профилактики тромбоэмболий и обсуждаются современные методы купирования ФП и поддерживающей терапии, направленной на сохранение синусового ритма. В соответствующих разделах рассматриваются методы катетерной аблации. При этом признается, что некоторые важные детали, такие как отбор больных, оптимальное расположение катетера, эффективность и частота осложнений, до конца не выяснены. При обсуждении методов фармакотерапии использованы результаты клинических исследований лекарственных средств, зарегистрированных в Северной Америке и/или Европе. Уровень доказательств, использованных при подготовке рекомендаций, в целом превышает таковой при подготовке первой версии рекомендаций.

С. Рекомендации по ведению больных с фибрилляцией предсердий

Классы рекомендаций и уровни доказательств описаны в табл. 1. При подготовке рекомендаций использовали в основном опубликованные данные.

Рекомендации

1. Контроль частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий

Класс I

1. У больных с персистирующей или постоянной ФП рекомендуется измерять ЧСС в покое и контролировать ее с помощью лекарственных средств (β -блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция) (В)

2. Если отсутствует синдром преждевременного возбуждения желудочков, то для замедления желудочкового ритма в острых ситуациях рекомендуется внутривенное введение β -блокаторов (эсмолола, метопролола или пропранолола) или недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила или дилтиазема); следует соблюдать осторожность у больных с артериальной гипотонией или сердечной недостаточностью (СН)(В)

3. Для контроля ЧСС у больных с ФП и СН рекомендуется внутривенное введение дигоксина или амиодарона (если отсутствуют дополнительные проводящие пути) (В)

4. Если симптомы, связанные с ФП, возникают при физической нагрузке, то необходимо оценить адекватность контроля ЧСС при физической активности и при необходимости оптимизировать фармакотерапию (С)

5. Пероральное применение дигоксина у больных с ФП позволяет контролировать ЧСС в покое; препарат целесообразно назначать больным СН или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также пациентам, ведущим малоактивный образ жизни (С)

Класс IIa

1. Комбинация дигоксина с β -блокатором или недигидропиридиновым антагонистом кальция может использоваться для контроля ЧСС в покое и при физической нагрузке. Препарат выбирают индивидуально; дозу следует подбирать, чтобы избежать развития брадикардии (В)

2. Если фармакотерапия не позволяет контролировать ЧСС или вызывает побочные реакции, то возможно выполнение аблации атриовентрикулярного узла или дополнительных путей (В)

3. Для контроля ЧСС у больных с ФП возможно внутривенное введение амиодарона, если другие меры неэффективны или противопоказаны (С)

4. Альтернативой электрической кардиоверсии у больных с ФП и дополнительными проводящими путями является внутривенное введение прокаинамида или ибутилида (С)

Класс IIb

1. Если монотерапия β -блокатором, недигидропиридиновым антагонистом кальция или дигоксином или же сочетанное применение этих препаратов не обеспечивают адекватный контроль желудочкового ритма, то возможно пероральное применение амиодарона (С)

2. При стабильной гемодинамике у больных с ФП и дополнительными проводящими путями возможно внутривенное введение прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона (В)

3. Если фармакотерапия не обеспечивает контроль ЧСС или предполагается развитие кардиомиопатии, обусловленной тахикардией, то для контроля ЧСС у больных с ФП возможно выполнение аблации атриовентрикулярного узла (С)

Класс III

1. Сердечные гликозиды не следует применять в виде монотерапии для контроля ЧСС у больных с пароксизмальной ФП (В)

2. До катетерной аблации атриовентрикулярного узла у больных с ФП необходимо попытаться добиться контроля желудочкового ритма с помощью лекарственных средств (С)

3. У больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью и ФП внутривенное введение недигидропиридинового антагониста кальция может вызвать ухудшение гемодинамики и не рекомендуется (С)

4. Внутривенное введение сердечных гликозидов или недигидропиридиновых антагонистов кальция у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения может привести к парадоксальному увеличению ЧСС и не рекомендуется (С)

Таблица 1. Классы рекомендаций и уровни доказательств

	Класс I Польза >>> Риск	Класс IIa Польза >> Риск	Класс IIb Польза ≥ Риск	Класс III Риск ≥ Польза
	Метод лечения СЛЕДУЕТ применять	Метод лечения ЦЕЛЕСООБРАЗНО применять	Метод лечения МОЖЕТ применяться	Метод лечения НЕ ДОЛЖЕН применяться, так как он БЕСПОЛЕЗЕН И МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ
Уровень А Результаты лечения изучены в различных популяционных группах (3-5)* Сопоставимы (направленность?) и выраженность эффекта	- Лечение полезно/эффективно - Достаточные доказательства эффективности, полученные в нескольких рандомизированных исследованиях или при мета-анализе	- Данные свидетельствуют в пользу эффективности лечения - Несколько неоднозначные результаты рандомизированных исследований или мета-анализов	- Польза/эффективность лечения установлены менее убедительно - Более противоречивые результаты нескольких рандомизированных исследований или мета-анализов	- Лечение бесполезно/неэффективно и может быть вредно - Достаточные доказательства эффективности, полученные в нескольких рандомизированных исследованиях или при мета-анализе
Уровень В Результаты лечения изучены в ограниченном числе (2-3) популяционных групп	- Лечение полезно/эффективно - Результаты одного рандомизированного или нерандомизированных исследований	- Данные свидетельствуют в пользу эффективности лечения - Несколько неоднозначные результаты одного рандомизированного или нерандомизированных исследований	- Польза/эффективность лечения установлены менее убедительно - Более противоречивые результаты одного рандомизированного или нерандомизированных исследований	- Лечение бесполезно/неэффективно и может быть вредно - Результаты одного рандомизированного или нерандомизированных исследований
Уровень С Результаты лечения изучены в 1-2 популяционных группах	- Лечение полезно/эффективно - Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения	- Данные свидетельствуют в пользу эффективности лечения - Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения	- Польза/эффективность лечения установлены менее убедительно - Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения	- Лечение бесполезно/неэффективно и может быть вредно - Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения
* Эффективность лечения изучалась в различных группах, выделенных с учетом пола, возраста, наличия сахарного диабета, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или применения аспирина. Наличие доказательств уровней В или С не означает, что рекомендация является слабой. Многие важные клинические вопросы, которые обсуждаются в рекомендациях, не изучались в клинических исследованиях. Однако даже при отсутствии достаточного числа рандомизированных исследований может существовать единое мнение по поводу пользы или эффективности метода лечения				

2. Профилактика тромбозмболий

(Рекомендации по антитромботической терапии при кардиоверсии у больных с ФП см. в разделе I.C.3.d).

Класс I

1. Всем больным с ФП рекомендуется антитромботическая терапия для профилактики тромбозмболий; исключение составляют больные с изолированной ФП, а также пациенты, у которых имеются противопоказания к назначению антитромботических средств (А)

2. Антитромботический препарат выбирают с учетом абсолютного риска инсульта и кровотечения и соотношения риска и пользы у конкретного больного (А)

3. При отсутствии противопоказаний больным с протезированными клапанами сердца, у которых имеется

высокий риск инсульта, рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К); целевое международное нормализованное отношение (МНО) составляет 2,0-3,0. Риск развития инсульта является самым высоким при наличии тромбозмболий в анамнезе (инсульт, транзиторная ишемическая атака [ТИА] или системные эмболии) и ревматического митрального стеноза (А)

4. Антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К рекомендуется больным, у которых имеется более 1 фактора риска: возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия (АГ), СН, нарушение систолической функции ЛЖ (фракция выброса ≤35% или фракция укорочения ≤25%) и сахарный диабет (СД) (А)

5. В начале терапии МНО следует определять, по крайней мере, каждую неделю, а затем ежемесячно,

если антикоагулянтная терапия остается стабильной (А)

6. Если риск развития тромбозов низкий или имеются противопоказания к назначению пероральных антикоагулянтов, то альтернативой антагонистам витамина К может быть аспирин в дозе 81–325 мг/сут (А)

7. У больных с механическими протезами клапанов сердца интенсивность антикоагуляции выбирают с учетом типа протеза; МНО поддерживают на уровне $\geq 2,5$ (В)

8. Больным с трепетанием предсердий также показана антитромботическая терапия (С)

Класс IIa

1. Для первичной профилактики тромбозов у больных с неревматической ФП, у которых имеется только 1 из перечисленных ниже факторов риска, возможна антитромботическая терапия аспирином или антагонистом витамина К; препарат выбирают с учетом риска кровотечений, возможности адекватного контроля интенсивности антикоагуляции и предпочтения больного; доказанные факторы риска: возраст 75 лет и старше (особенно у женщин), АГ, СН, нарушение функции ЛЖ и СД (А)

2. Для профилактики тромбозов у больных с неревматической ФП, у которых имеется по крайней мере 1 из менее изученных факторов риска, показана антитромботическая терапия аспирином или антагонистом витамина К: возраст 65–74 года, женский пол или ишемическая болезнь сердца (ИБС). Антитромботический препарат выбирают с учетом риска геморрагических осложнений, возможности адекватного контроля интенсивности антикоагуляции и предпочтения больного (В)

3. Антитромботическую терапию следует выбирать на основании одних и тех же критериев независимо от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) (В)

4. У больных с ФП без протезированных клапанов сердца целесообразно прерывать антикоагулянтную терапию не более чем на 1 нед (без замены на гепарин) во время хирургических или диагностических вмешательств, сопровождающихся риском кровотечений (С)

5. Целесообразно регулярно оценивать необходимость продолжения антикоагулянтной терапии

Класс IIb

1. При первичной профилактике ишемического инсульта и системных эмболий у больных в возрасте 75 лет и старше, у которых отсутствуют явные противопоказания к пероральной антикоагулянтной терапии, и других пациентов с умеренным риском тромбозов возможно снижение интенсивности антикоагуляции (целевое МНО 2,0; диапазон 1,6–2,5), если антитромботическая терапия плохо переносится (С)

2. Если при хирургических вмешательствах у больных, относящихся к группе высокого риска, приходится прерывать пероральную антикоагулянтную терапию более чем на 1 нед, то могут быть назначены нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин подкожно, хотя их эффективность в этой ситуации убедительно не доказана (С)

3. Для профилактики ишемических осложнений после чрескожного вмешательства на коронарных артериях или аортокоронарного шунтирования у больных с ФП могут быть назначены аспирин в низкой дозе (менее 100 мг/сут) и/или клопидогрел (75 мг/сут) в сочетании с антикоагулянтами, хотя подобная стратегия лечения тщательно не изучалась и сопровождается повышенным риском кровотечения (С)

4. При выполнении чрескожного вмешательства на коронарных артериях антикоагулянтная терапия может быть прервана для профилактики кровотечения из места пункции периферической артерии, однако лечение антагонистом витамина К следует возобновить как можно быстрее после вмешательства. Дозу его подбирают, чтобы обеспечить терапевтическое значение МНО. Может быть временно назначен аспирин, однако для поддерживающей терапии следует использовать клопидогрел в дозе 75 мг/сут в сочетании с варфарином (МНО 2,0–3,0). Клопидогрел следует применять, по крайней мере, 1 мес после имплантации металлического стента, по крайней мере, 3 мес после установки стента, покрытого сиролимусом, по крайней мере, 6 мес после имплантации стента, покрытого паклитакселем, и 12 мес и более при наличии индивидуальных показаний. При отсутствии коронарных осложнений в последующем может быть продолжена монотерапия варфарином. Если варфарин применяется в сочетании с клопидогрелом или аспирином в низкой дозе, то необходимо тщательно подбирать интенсивность антикоагуляции (С)

5. У больных с ФП в возрасте менее 60 лет при отсутствии заболевания сердца или факторов риска тромбозов (изолированная ФП) вероятность их развития низкая, а соотношение между эффективностью аспирина в первичной профилактике инсульта и риском кровотечения не установлено (С)

6. Если на фоне малоинтенсивной антикоагуляции (МНО 2,0–3,0) у больных с ФП развиваются ишемический инсульт или системная эмболия, то вместо присоединения антитромботического препарата возможно увеличение интенсивности антикоагулянтной терапии (целевое МНО 3,0–3,5) (С)

Класс III

Длительная антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К не рекомендуется для первичной профилактики инсульта у больных в возрасте менее 60

лет без заболевания сердца (изолированная ФП) или факторов риска тромбоемболий (С)

3. Кардиоверсия при ФП

а. Фармакологическая кардиоверсия

Класс I

Для фармакологической кардиоверсии у больных с ФП рекомендуется применение флекаинида, дофетилида, пропафенона или ибутилида (А)

Класс IIa

1. Для фармакологической кардиоверсии у больных с ФП возможно применение амиодарона (А)

2. Для купирования персистирующей ФП в амбулаторных условиях у больных без дисфункции синусового или атриовентрикулярного узла, блокады ножки пучка Гиса, синдрома удлиненного интервала QT, синдрома Бругады или органического заболевания сердца возможно однократное пероральное применение пропафенона или флекаинида, если безопасность подобной терапии была установлена ранее в стационаре. Для предупреждения быстрого атриовентрикулярного проведения в случае развития трепетания предсердий перед приемом антиаритмических средств следует назначить β -блокатор или недигидропиридиновый антагонист кальция (С)

3. У больных с пароксизмальной или персистирующей ФП возможно применение амиодарона в амбулаторных условиях, если не требуется быстрое восстановление синусового ритма (С)

Класс IIb

Для фармакологической кардиоверсии ФП возможно использование хинидина или прокаинамида, хотя польза этих препаратов убедительно не доказана (С)

Класс III

1. Применение дигоксина и соталола для фармакологической кардиоверсии ФП не рекомендуется, так как они могут оказаться вредными (А)

2. Для восстановления синусового ритма у больных с ФП в амбулаторных условиях не следует назначать хинидин, прокаинамид, дизопирамид и дофетилид (В)

б. Электроимпульсная терапия

Класс I

1. Если у больных с ФП и сохраняющейся ишемией миокарда, артериальной гипотонией, стенокардией или СН не удастся быстро добиться урежения желудочкового ритма с помощью лекарственных средств, то рекомендуется немедленно выполнить электрическую кардиоверсию, синхронизированную с зубцом R (С)

2. При наличии выраженной тахикардии или нестабильности гемодинамики у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков рекомендуется немедленная электрическая кардиоверсия (В)

3. При отсутствии нарушений гемодинамики электрическая кардиоверсия показана, если симптомы ФП плохо переносятся больным. В случае быстрого развития повторного пароксизма ФП после кардиоверсии может быть проведена повторная электроимпульсная терапия после применения антиаритмических средств (С)

Класс IIa

1. Для восстановления синусового ритма у больных с ФП возможна электрическая кардиоверсия в рамках стратегии длительного лечения (В)

2. При выборе нечасто используемого метода кардиоверсии при ФП, сопровождающейся клиническими симптомами, или рецидивирующей ФП следует учитывать желание больного (С)

Класс III

1. У больных с пароксизмами ФП, развивающимися с короткими интервалами, несмотря на профилактическое применение антиаритмических средств, частое проведение электрической кардиоверсии не рекомендуется (С)

2. Электрическая кардиоверсия противопоказана больным с интоксикацией сердечными гликозидами или гипокалиемией (С)

с. Фармакотерапия в сочетании с электрической кардиоверсией

Класс IIa

1. Для улучшения результатов электроимпульсной терапии и профилактики рецидивов ФП возможно предварительное применение амиодарона, флекаинида, ибутилида, пропафенона или соталола (В)

2. Если после успешной кардиоверсии развивается пароксизм ФП, то можно повторить электроимпульсную терапию после профилактического применения антиаритмических средств (С)

Класс IIb

1. У больных с персистирующей ФП возможно применение β -блокаторов, дизопирамида, дилтиазема, дофетилида, прокаинамида или верапамила, хотя эффективность этих препаратов в сочетании с электроимпульсной терапией или в профилактике ранних рецидивов ФП убедительно не установлена (С)

2. Для улучшения результатов кардиоверсии у больных с ФП, не страдающих заболеванием сердца, возможно назначение антиаритмических препаратов на амбулаторном этапе (С)

3. Для улучшения результатов кардиоверсии у больных с ФП и некоторыми заболеваниями сердца возможно назначение антиаритмических препаратов на амбулаторном этапе, если ранее была установлена их безопасность для пациента (С)

d. Профилактика тромбоэмболий у больных с ФП, которым проводится кардиоверсия

Класс I

1. Если ФП сохраняется 48 ч или более или длительность ФП не известна, то независимо от метода кардиоверсии (электроимпульсная терапия или фармакотерапии), по крайней мере, за 3 нед необходимо начать антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0); ее продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед после восстановления синусового ритма (В)

2. Если больным с длительностью ФП более 48 ч необходима немедленная кардиоверсия в связи с нарушением гемодинамики, то одновременно следует ввести гепарин внутривенно в виде болюса (при отсутствии противопоказаний), а затем проводить непрерывную его инфузию, добиваясь увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением. Терапию пероральными антикоагулянтами следует продолжать в течение, по крайней мере, 4 нед (МНО 2,0-3,0), как при плановой кардиоверсии. Опыт применения низкомолекулярного гепарина по этому показанию ограничен (С)

3. Если ФП сохраняется менее 48 ч и сопровождается нарушениями гемодинамики (стенокардия, инфаркт миокарда, шок или отек легких), то необходимо немедленно выполнить кардиоверсию, не теряя время на антикоагулянтную терапию (С)

Класс IIa

1. В течение 48 ч после начала ФП необходимость в применении антикоагулянтов до и после кардиоверсии можно оценивать на основании индивидуального риска тромбоэмболий (С)

2. Альтернативой антикоагуляции перед кардиоверсией является чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) с целью исключения тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия (В)

2a. Если тромб не определяется, то можно выполнить кардиоверсию сразу после назначения нефракционированного гепарина (лечение начинают с внутривенного введения в виде болюса, а затем продолжают непрерывную инфузию в дозе, обеспечивающей увеличение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением; инфузию прекращают, когда будет достигнута адекватная антикоагуляция на фоне

перорального приема антагониста витамина К, например, варфарина, - МНО $\geq 2,0$) (В). В последующем пероральную антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0) продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед, как после плановой кардиоверсии (В). Опыт подкожного применения низкомолекулярных гепаринов по этому показанию ограничен (С)

2b. Если при чреспищеводной ЭхоКГ выявлен тромб, то пероральную антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0) целесообразно продолжать в течение, по крайней мере, 3 нед до и 4 нед после восстановления синусового ритма. Может быть оправданной и более длительная антикоагуляция несмотря на успешную кардиоверсию, учитывая сохранение риска тромбоэмболий в таких случаях (С)

3. Если кардиоверсия проводится по поводу трепетания предсердий, то антикоагуляцию проводят как у больных с ФП (С)

4. Сохранение синусового ритма

Класс I

Перед назначением антиаритмических средств рекомендуется по возможности устранить причину ФП (С)

Класс IIa

1. У больных с ФП может быть полезной фармакотерапия, обеспечивающая сохранение синусового ритма и профилактику кардиомиопатии, индуцированную тахикардией (С)

2. Приемлемым результатом антиаритмической терапии являются нечастые хорошо переносимые пароксизмы ФП (С)

3. У больного с ФП, не страдающего заболеванием сердца, антиаритмическая терапия может быть начата в амбулаторных условиях при хорошей переносимости препарата (С)

4. Если у больного с пароксизмальной изолированной ФП определяется синусовый ритм, то в амбулаторных условиях может быть начато лечение пропранололом или флекаинидом (В).

5. У больных с пароксизмальной ФП в амбулаторных условиях возможно применение соталола, если нескорректированный QT составляет менее 460 мс, имеются нормальные сывороточные уровни электролитов и отсутствуют факторы риска аритмогенного действия препаратов III класса (С)

6. Альтернативой фармакотерапии при необходимости профилактики повторных пароксизмов ФП у больных с нормальным или незначительно увеличенным размером левого предсердия является катетерная абляция (С)

Класс III

1. Назначение определенного антиаритмического препарата с целью сохранения синусового ритма у больного с ФП не рекомендуется, если имеются факторы риска его проаритмогенного действия (А)

2. Больным с выраженной дисфункцией синусового или атриовентрикулярного узла не рекомендуется антиаритмическая терапия с целью сохранения синусового ритма, если им не имплантирован электрокардиостимулятор (С)

5. Особые ситуации

а. Послеоперационная фибрилляция предсердий

Класс I

1. Для профилактики ФП после операций на сердце рекомендуется пероральное применение β -блокаторов при отсутствии противопоказаний (А)

2. Для контроля ЧСС у больных с послеоперационной ФП рекомендуется назначение препаратов, подавляющих функцию атриовентрикулярного узла (В)

Класс IIa

1. Предоперационное применение амиодарона снижает частоту ФП после операций на сердце и является адекватным методом профилактики послеоперационной ФП у больных группы высокого риска (А)

2. В случае развития ФП после операции рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью ибутилида или электроимпульсной терапии, как рекомендовано больным, у которых не выполнялось хирургическое вмешательство (В)

3. У больных с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП рекомендуется профилактическое применение антиаритмических средств с целью удержания синусового ритма (В)

4. В случае развития послеоперационной ФП рекомендуется применение антитромботических средств, как рекомендовано больным, у которых не выполнялось хирургическое вмешательство (В)

Класс IIb

При риске развития ФП после операции на сердце возможно профилактическое применение соталола (В)

б. Острый инфаркт миокарда

Класс I

1. Если у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) и ФП развиваются тяжелые нарушения гемодинамики или рефрактерная ишемия миокарда или лекарственные средства не позволяют добиться адекватного контроля ЧСС, то рекомендуется электрическая кардиоверсия (С)

2. Для замедления желудочкового ритма и улучшения

функции ЛЖ у больных острым ИМ и ФП рекомендуется внутривенное введение амиодарона (С)

3. Для замедления желудочкового ритма у больных острым ИМ и ФП, не страдающих дисфункцией ЛЖ, бронхоспазмом или атриовентрикулярной блокадой, рекомендуется внутривенное введение β -блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (С)

4. При отсутствии противопоказаний к антикоагуляции у больных острым ИМ и ФП рекомендуется непрерывная внутривенная инфузия или подкожные инъекции нефракционированного гепарина в дозе, достаточной для увеличения активированного частично-тромбопластинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением (С)

Класс IIa

У больных острым ИМ и ФП, сочетающимися с тяжелой дисфункцией ЛЖ и СН, целесообразно внутривенное введение сердечных гликозидов с целью замедления желудочкового ритма и улучшения функции ЛЖ (С)

Класс III

В случае развития ФП на фоне острого ИМ введение антиаритмических препаратов IC класса не рекомендуется (С)

с. Лечение фибрилляции предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ)

Класс I

1. Если ФП развивается при синдроме ВПУ и сопровождается клиническими симптомами (особенно при наличии обмороков на фоне тахикардии или при коротком рефрактерном периоде дополнительных путей), то рекомендуется катетерная абляция дополнительных путей (В)

2. Для профилактики фибрилляции желудочков у больных с коротким рефрактерным периодом дополнительных путей, у которых ФП сочетается с тахикардией и нестабильностью гемодинамики, рекомендуется немедленная электрическая кардиоверсия (В)

3. Для восстановления синусового ритма у больных с синдромом ВПУ, у которых ФП не сопровождается нарушением гемодинамики и сочетается с широким комплексом QRS на ЭКГ (≥ 120 мс) или быстрым желудочковым ритмом, рекомендуется внутривенное введение ибутилида или прокаинамида (С)

Класс IIa

Если ФП развивается на фоне синдрома преждевременного возбуждения желудочков и сопровождается очень высокой ЧСС, то рекомендуются внутривенное введение флекаинида или электрическая кардиоверсия.

Класс IIb

При стабильной гемодинамике у больных с ФП и дополнительными проводящими путями возможно внутривенное введение хинидина, прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона (В)

Класс III

Внутривенное введение сердечных гликозидов или недигидропиридиновых антагонистов кальция не рекомендуется больным с синдромом ВПУ, у которых наблюдается преждевременная активация желудочков во время ФП (В)

d. Гипертиреоз

Класс I

1. При отсутствии противопоказаний для контроля частоты желудочкового ритма у больных гипертиреозом и ФП рекомендуется применение β -блокатора (В)

2. Если применение β -блокатора невозможно, то для контроля ЧСС у больных тиреотоксикозом и ФП рекомендуется применение недигидропиридиновых антагонистов кальция (дилтиазема или верапамила) (В)

3. У больных тиреотоксикозом и ФП рекомендуется применение пероральных антикоагулянтов (МНО 2,0-3,0) для профилактики тромбоэмболий, как и у пациентов с другими факторами риска инсульта (С)

4. После восстановления эутиреоидного состояния рекомендации по антитромботической профилактике соответствуют таковым у больных без гипертиреоза (С)

e. Лечение фибрилляции предсердий во время беременности

Класс I

1. Для контроля ЧСС у беременных женщин с ФП рекомендуется применение дигоксина, β -блокатора или недигидропиридинового антагониста кальция (С)

2. В случае нарушения гемодинамики в результате ФП у беременной женщины рекомендуется электрическая кардиоверсия (С)

3. Для профилактики тромбоэмболий у всех беременных женщин с ФП (за исключением пациенток с изолированной ФП и/или низким риском развития тромботических осложнений) рекомендуется применение антитромботических средств. Терапию (антикоагулянт или аспирин) выбирают с учетом срока беременности (С)

Класс IIb

1. У женщин с ФП и факторами риска тромбоэмболий в первом триместре и на последнем месяце беременности возможно применение гепарина. Нефракционированный гепарин можно вводить путем непрерывной внутривенной инфузии в дозе, достаточной для увеличения активированного частичного тром-

бластинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением, или подкожно в дозе 10 000 – 20 00 ЕД каждые 12 ч. При этом активированное частичное тромбопластиновое время через 6 ч после инъекции должно увеличиться в 1,5 раза по сравнению с контрольным значением (В)

2. У больных с ФП и факторами риска тромбоэмболий в первом триместре и на последнем месяце беременности возможно подкожное применение низкомолекулярных гепаринов, хотя опыт их применения ограничен (С)

3. Во втором триместре беременности у больных с ФП и высоким риском тромбоэмболий возможно применение перорального антикоагулянта (С)

4. В случае развития ФП во время беременности у больных со стабильной гемодинамикой возможно применение хинидина или прокаинамида (С)

f. Лечение фибрилляции предсердий у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП)

Класс I

Больным ГКМП и ФП рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов (МНО 2,0-3,0), как и другим пациентам с высоким риском тромбоэмболий (В)

Класс IIa

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГКМП могут быть использованы антиаритмические средства. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать определенный препарат, однако обычно используют (а) дизопирамид в сочетании с β -блокатором или недигидропиридиновым антагонистом кальция или (б) амиодарон (С)

g. Лечение фибрилляции предсердий у больных с заболеваниями легких

Класс I

1. Если ФП развивается на фоне острого заболевания легких или обострения хронического заболевания системы дыхания, то в первую очередь рекомендуется оптимизация гипоксемии и ацидоза (С)

2. У больных с обструктивной болезнью легких и ФП для контроля частоты желудочкового ритма рекомендуется применение недигидропиридинового антагониста кальция (дилтиазема и верапамила) (С)

3. При нарушении гемодинамики в результате ФП у больного с заболеванием легких рекомендуется электрическая кардиоверсия (С)

Класс III

1. Теофиллин и β -адреномиметики не рекомендуется назначать больным с бронхоспазмом, у которых развивается ФП (С)

2. Применение β -блокаторов, соталола, пропафенона и аденозина не рекомендуется у больных с obstructивной болезнью легких и ФП (С)

II. Определение

А. Фибрилляция предсердий

ФП определяют как наджелудочковую тахикардию, характеризующуюся нескоординированной активацией предсердий и последующим нарушением их механической функции. На ЭКГ вместо зубцов Р появляются волны, отличающиеся по амплитуде и форме, а желудочковые комплексы при отсутствии нарушений проводимости возникают часто и нерегулярно [1]. Частота желудочкового ритма зависит от электрофизиологических свойств атриовентрикулярного узла и других проводящих тканей, тонуса симпатической и парасимпатической систем, наличия дополнительных проводящих путей и действия лекарственных средств [2]. При наличии атриовентрикулярной блокады или желудочковой или узловой тахикардии желудочковые комплексы могут возникать регулярно (интервалы RR). При наличии искусственного водителя ритма для установления диагноза ФП может потребоваться подавление функции кардиостимулятора. Стойкая тахикардия с нерегулярно возникающими широкими комплексами QRS характерна для ФП, возникающей на фоне наличия дополнительных проводящих путей или блокады ножки пучка Гиса. Трепетание предсердий обычно легко дифференцировать от ФП. Очень высокая ЧСС (200 в минуту и более) свидетельствует о наличии дополнительных проводящих путей или желудочковой тахикардии.

В. Родственные аритмии

ФП может сочетаться с трепетанием предсердий или предсердной тахикардией. При трепетании предсердий на ЭКГ определяются пилообразные регулярные зубцы (f), которые лучше видны в отведениях II, III, aVF и V1. Если не проводится лечение, то частота предсердных зубцов составляет 240–320 в минуту. В отведениях II, III и aVF зубцы F являются инвертированными, а в V1 – положительными. Трепетание предсердий может перейти в ФП, а ФП может перейти в трепетание предсердий. Трепетание предсердий обычно легко отличить от ФП, однако ошибочный диагноз возможен, если фибрилляция предсердий определяется более чем в 1 отведении ЭКГ [3].

Очаговые предсердные тахикардии и узловые тахикардии по типу re-enty могут индуцировать развитие ФП. В этих случаях обычно определяются зубцы Р, морфология которых позволяет определить происхождение аритмии.

III. Классификация

Предложены различные классификации ФП в за-

висимости от характера изменений ЭКГ [1], регистрации эпикардиальной [4] активности, распределения электрической активности предсердий или клинических проявлений. Хотя тип ФП может со временем измениться, целесообразно определять его в данный момент времени. Рекомендуемая классификация выбрана с учетом простоты и клинического значения.

Клиницист должен выделять впервые выявленный эпизод ФП (сопровожающийся и не сопровождающийся симптомами или проходящий самостоятельно). При этом следует учитывать, что определить реальную длительность пароксизма удастся не всегда. Кроме того, ему могут предшествовать недиагностированные пароксизмы ФП (рис. 1). При наличии 2 или более пароксизмов ФП считают рецидивирующей. Если ФП проходит спонтанно, то рецидивирующую ФП называют пароксизмальной; если она сохраняется более 7 дней, то используют термин персистирующая ФП. Восстановление синусового ритма путем фармакологической или электрической кардиоверсии не отражается на классификации ФП. Впервые выявленная ФП может быть пароксизмальной или персистирующей. К персистирующей ФП относят также случаи длительно сохраняющейся аритмии (например, более 1 года). При этом обычно развивается постоянная ФП.

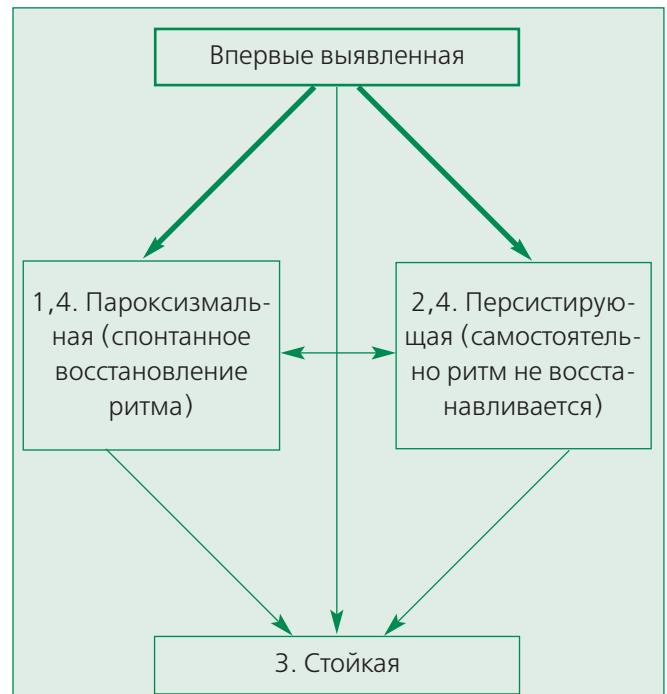


Рис. 1. Варианты фибрилляции предсердий (ФП).

1. Эпизоды аритмий, сохраняющиеся обычно ≤ 7 дней (чаще всего менее 24 ч);
2. Эпизоды обычно продолжаются более 7 дней;
3. Кардиоверсия оказалась неэффективной или не проводилась;
4. Как пароксизмальная, так и персистирующая ФП может рецидивировать

Эти варианты ФП не являются взаимоисключающими. У одного и того же пациента могут наблюдаться несколько эпизодов пароксизмальной ФП и отдельные эпизоды персистирующей ФП или наоборот. С практической точки зрения тип ФП целесообразно определять на основании более частых эпизодов аритмии. Выделение постоянной ФП часто является субъективным. При этом обычно оценивают длительность отдельных эпизодов и срок установления диагноза у конкретного больного. Например, у больного пароксизмальной ФП на протяжении многих лет могут возникать повторные эпизоды аритмии длительностью от нескольких секунд до нескольких часов.

Приведенные выше термины используют для обозначения эпизодов ФП длительностью более 30 с, не связанных с обратимыми причинами. Вторичную ФП, развивающуюся при остром инфаркте миокарда, операциях на сердце, перикардите, миокардите, гипертиреозе или острых заболеваниях легких, рассматривают отдельно. В этих случаях ФП не является первичной проблемой, а лечение основного заболевания обычно приводит к восстановлению синусового ритма. Однако если ФП возникает на фоне компенсированного гипотиреоза, то используют общую классификацию.

Изолированной называют ФП, возникающую у пациентов в возрасте менее 60 лет, у которых отсутствуют клинические или эхокардиографические признаки заболеваний сердца и легких, включая АГ [5]. В таких случаях риск тромбоэмболических осложнений и смерти низкий, а прогноз благоприятный. Со временем риск тромбоэмболий или смерти увеличивается, что может быть следствием старения или появления изменений сердца, например, увеличения левого предсердия. Термином неревматическая (неклапанная) ФП обозначают случаи ФП, не связанной с ревматическим пороком сердца, протезированными клапанами сердца или восстановительными операциями на клапанах.

IV. Эпидемиология и прогноз

ФП часто встречается в клинической практике. Доля ее среди причин госпитализаций по поводу нарушений ритма составляет примерно одну треть. Пароксизмальная или персистирующая ФП имеется у 2,3 млн американцев и 4,5 млн европейцев [9]. За последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП возросла на 66% [7] в результате старения населения, увеличения распространенности хронических заболеваний сердца, более частой диагностики при амбулаторном мониторингировании ЭКГ и других факторов. ФП является причиной значительных затрат для здравоохранения (примерно 3000 евро или 3600 долларов на больного в год) [8]; в Европейском союзе общие затраты, связанные с ФП, достигают 13,5 млрд евро (или 15,7 млрд долларов).

А. Распространенность

Расчетная распространенность ФП в общей популяции составляет 0,4-1% [9]. Она увеличивается до 8% у людей в возрасте старше 80 лет [10]. У мужчин распространенность ФП, скорректированная по возрасту, за последние десятилетия увеличилась более чем вдвое, [10] в то время как у женщин она остается относительно постоянной [11]. Медиана возраста больных ФП составляет около 75 лет. Число мужчин и женщин, страдающих с ФП, практически одинаковое, однако примерно 60% больных в возрасте старше 75 лет женщины. Скорректированный по возрасту риск развития ФП у афроамериканцев в 2 раза ниже, чем у представителей европеоидной расы.

В эпидемиологических исследованиях доля пациентов без заболеваний сердца и легких в анамнезе среди больных ФП не превышает 12% [10]. Однако в некоторых исследованиях доля пациентов с изолированной ФП превышала 30% [12].

В. Заболеваемость

В проспективных исследованиях заболеваемость ФП увеличивалась с менее 0,1% в год у людей в возрасте до 40 лет до более 1,5% и 2% в год у женщин и мужчин соотв. в возрасте старше 80 лет [13]. У больных СН частота развития ФП в течение 3 лет достигала 10% [14]. Ингибирование ангиотензина может сопровождаться снижением риска развития ФП у больных СН [15] и АГ [16].

С. Прогноз

ФП ассоциируется с увеличением риска развития инсульта [17], СН и общей смертности, особенно у женщин [18]. У больных с ФП летальность примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, и зависит от тяжести заболевания сердца [19]. В исследовании ALFA (Etude en Activite Libérale sur la Fibrillation Auriculaire Study) ежегодная смертность (5%) на 2/3 была связана с сердечно-сосудистыми причинами [12]. В крупных исследованиях у больных СН (COMET, Val-HeFT) ФП оказалась мощным независимым фактором риска смертности и заболеваемости [20,21]. СН способствует развитию ФП, а ФП ухудшает течение СН. У пациентов с обоими состояниями прогноз неблагоприятный [22]. Ведение таких больных представляет собой важную проблему, поэтому необходимы рандомизированные исследования для изучения влияния ФП на прогноз СН.

Частота ишемического инсульта у больных с неревматической ФП составляет в среднем 5% в год и в 2-7 раз превышает таковую у пациентов без ФП [23]. Каждый шестой случай инсульта регистрируют у больных с ФП. С учетом ТИА и бессимптомного инсульта, который диагностируют с помощью томографии, частота ишемии головного мозга на фоне неревматической ФП пре-

вышает 7% в год [24]. Во Фремингемском исследовании риск инсульта у больных с ревматическими пороками сердца и ФП был примерно в 17 раз выше, чем у пациентов контрольной группы, подобранных по возрасту [25], а атрибутивный риск в 5 раз превышал таковой у больных с неревматической ФП [23]. Риск инсульта увеличивался с возрастом. Ежегодный риск инсульта, связанный с ФП, составлял 1,5% у людей в возрасте от 50 до 59 лет и 23,5% у пациентов в возрасте от 80 до 89 лет [23].

V. Патогенез

A. Предсердные факторы

1. Патология предсердий как причина ФП

У больных с ФП чаще всего обнаруживают фиброз и уменьшение мышечной массы предсердий, однако изменения, связанные с ФП, трудно отличить от признаков заболевания сердца. Фиброз предсердий может предшествовать развитию ФП [26]. Причиной неоднородности проведения может быть очаговый фиброз [27]. Интерстициальный фиброз может развиться в результате апоптоза, который приводит к замещению миоцитов предсердий [28], утрате миофибрилл, накоплению гранул гликогена, нарушению сцепления клеток [29] и агрегации органелл [30]. Причиной указанных изменений может быть дилатация предсердий при любом заболевании сердца.

Больные с пороками клапанов сердца и незначительным фиброзом лучше отвечают на кардиоверсию, чем пациенты с выраженным фиброзом. Полагают, что фиброз способствует развитию персистирующей ФП [31]. Концентрация связанных с мембраной гликопротеинов, регулирующих взаимодействие клеток друг с другом и матриксом, при ФП увеличивается вдвое. Эти изменения могут способствовать развитию дилатации предсердий при длительно сохраняющейся аритмии. Дилатация предсердий активирует различные сигнальные пути, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Активация ангиотензина II происходит в ответ на растяжение [32], а в ткани предсердий у больных с персистирующей ФП отмечается повышенная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [33]. Подавление ангиотензина II может препятствовать развитию ФП за счет уменьшения фиброза [34]. Дилатация предсердий и интерстициальный фиброз при СН способствуют сохранению ФП [35]. Отсутствие электрической активности (свидетельствующее о наличии рубца), снижение вольтажа и замедление проводимости, наблюдающиеся у больных СН, характерны для изменений предсердий, развивающихся в результате старения [36].

2. Механизмы развития фибрилляции предсердий

Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии очаговых триггеров ФП (повышенный автоматизм или множественные очаги циркуляции возбуждения - re-entry), которые не исключают друг друга и могут сочетаться (рис. 2).

Идентификация и абляция эктопических очагов позволяют ликвидировать ФП [37], что подтверждает их роль в развитии аритмии. Источником ФП чаще всего являются изменения легочных вен, хотя очаговые изменения находили также в верхней полой вене, связке Маршалла, задней стенке левого предсердия, пограничном гребне (crista terminalis) и коронарном синусе [37-40]. При гистологических исследованиях ткань мышцы сердца с неизменной электрической активностью обнаруживали в легочных венах [41]. Роль легочных вен как триггера ФП послужила основанием для изучения их анатомических и электрофизиологических свойств. Ткань предсердий в легочных венах у больных с ФП характеризуется более коротким рефрактерным периодом по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы и по сравнению с тканью в других участках предсердий у больных с ФП [42,43]. Неоднородность проведения может способствовать возникновению циркуляции возбуждения и является субстратом для развития постоянной ФП [44].

В случае циркуляции возбуждения 46 мелкие волны беспорядочно повторно входят в миокард, в котором ранее уже вызвали возбуждение эти и другие мелкие волны. Число волн в определенный момент времени зависит от рефрактерного периода, массы и скорости проведения в различных частях предсердий. Большая масса предсердия в сочетании с коротким рефрактерным периодом и замедленным проведением приводит к увеличению числа мелких волн и способствует развитию стойкой ФП. Существование этого механизма подтверждается результатами одновременной регистрации электрической активности с помощью нескольких элек-

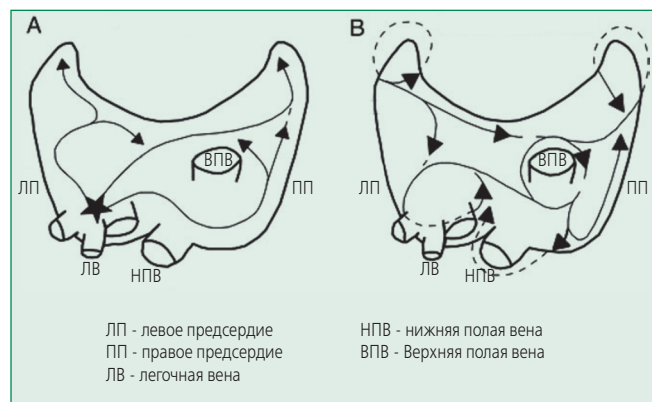


Рис. 2. Основные электрофизиологические механизмы развития ФП. (А) Эктопическая активация. Триггер (обозначен звездочкой) часто находится в области легочных вен. (В) Циркуляция возбуждения (reentry).

тродов [47]. Хотя циркуляцию возбуждения долгое время считали основным механизмом развития ФП, результаты экспериментальных [47а] и клинических исследований [47b,47с] позволили подвергнуть сомнению эту точку зрения. У больных с идиопатической пароксизмальной ФП распространенные изменения электрограмм правого предсердия предшествуют развитию персистирующей ФП [48], что указывает на роль патологической субстрата в сохранении аритмии. Более того, у больных персистирующей ФП, у которых восстанавливается синусовый ритм, внутриведенное проведение замедлено по сравнению с контролем, особенно у пациентов с рецидивирующей ФП [49]. У больных СН удлинение зубца Р на ЭКГ чаще отмечалось при развитии пароксизмальной ФП [50]. Многие из этих изменений обнаруживали до появления ФП, поэтому их нельзя связать с ремоделированием предсердий, происходящим вследствие ФП. Вопрос о том, какой вклад вносят изменения архитектуры предсердий в развитие и сохранение ФП, остается нерешенным.

3. Электрическое ремоделирование предсердий

Фармакологическая или электрическая кардиоверсия более эффективна, если ФП сохраняется менее 24 ч [51], в то время как более длительное сохранение аритмии снижает вероятность восстановления синусового ритма. На основании этого был сделан вывод о том, что «фибрилляция предсердий способствует сохранению фибрилляции предсердий». Эта гипотеза подтверждается в опытах на овцах с использованием автоматического электростимулятора предсердий, который вызывал развитие ФП при спонтанном восстановлении синусового ритма [52]. Первоначально пароксизмы ФП проходили самостоятельно. Однако повторные эпизоды аритмии становились все более продолжительными. В конечном итоге ФП персистировала и сопровождалась более высокой частотой активации предсердий. Увеличение длительности эпизодов ФП ассоциировалось с нарастающим укорочением эффективного рефрактерного периода. Этот феномен называют электрофизиологическим ремоделированием.

Помимо ремоделирования и изменения рефрактерного периода длительная ФП вызывает нарушение сократительной функции предсердий. Для нормализации сократимости предсердий после восстановления синусового ритма при персистирующей ФП может потребоваться от нескольких дней до нескольких недель. Этот факт имеет важное значение для выбора длительности антикоагуляции после кардиоверсии (см. раздел VIII.В.2. Профилактика тромбоэмболий).

4. Другие факторы, способствующие развитию ФП

Накапливаются данные, подтверждающие важность РААС в патогенезе ФП [53]. Применение ирбе-

сартана в сочетании с амиодароном привело к снижению частоты развития ФП после кардиоверсии по сравнению с таковой при монотерапии амиодароном [15]. Лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II и диуретиками снижало частоту ФП после катетерной аблации трепетания предсердий [54]. Ингибция РААС сама по себе или в сочетании с другими видами воздействия может препятствовать развитию или сохранению ФП за счет нескольких механизмов [55], включая снижение давления в левом предсердии и напряжения его стенки, подавление структурного ремоделирования (фиброз, дилатация и гипертрофия) левых предсердия и желудочка, ингибирование нейрогуморальной активности, снижение артериального давления (АД), предупреждение или уменьшение СН, профилактику гипокалиемии. Лечение трандолаприлом

Таблица 2. Факторы, предрасполагающие к развитию ФП

Электрофизиологические нарушения
Повышенный автоматизм
Нарушения проводимости (reentry)
Повышение давления в предсердиях
Порок митрального или трикуспидального клапанов
Поражение миокарда (первичное или вторичное; приводящее к нарушению систолической или диастолической функции)
Изменения полулунных клапанов (вызывают гипертрофию желудочков)
Системная или легочная гипертензия (тромбоэмболия легочной артерии)
Внутрисердечные опухоли или тромбы
Ишемия предсердий
Ишемическая болезнь сердца
Воспалительные или инфильтративные заболевания предсердий
Перикардит
Амилоидоз
Миокардит
Возрастные фиброзные изменения предсердий
Лекарства
Алкоголь
Кофеин
Эндокринные нарушения
Гипертиреоз
Феохромоцитома
Изменения вегетативной нервной системы
Повышение активности парасимпатической системы
Повышение активности симпатической системы
Первичные опухоли или метастазы в стенку предсердий
Операции на сердце, легких или пищеводе
Врожденные пороки сердца
Нейрогенные факторы
Субарахноидальное кровоизлияние
Негеморрагический инсульт
Идиопатическая (изолированная) ФП
Семейная ФП

снижало частоту ФП у больных с дисфункцией ЛЖ после острого ИМ [56], однако остается неясным, связан ли этот эффект с регрессом структурного или электрического ремоделирования предсердий или другими механизмами.

Одним из факторов, которые могут играть роль в развитии или сохранении ФП, является воспаление. В настоящее время изучается эффективность статинов, обладающих противовоспалительными свойствами, в лечении ФП.

В. Атриовентрикулярная проводимость

1. Общие аспекты

При отсутствии дополнительных проводящих путей или дисфункции пучка Гиса атриовентрикулярный узел ограничивает проведение импульсов при ФП [57]. Факторами, определяющими атриовентрикулярное проведение, являются рефрактерность атриовентрикулярного узла, скрытое проведение и тонус вегетативной системы. Скрытое проведение служит основным фактором, определяющим желудочковый ритм при ФП [58] за счет изменения рефрактерности атриовентрикулярного узла и замедления или блокады проведения предсердных импульсов [59]. Если частота предсердных импульсов при ФП относительно невысокая, частота желудочкового ритма имеет тенденцию к увеличению, и, наоборот, более высокая частота предсердных импульсов сопровождается замедлением желудочкового ритма.

Повышение тонуса парасимпатической системы и снижение активности симпатической системы оказывают негативное влияние на атриовентрикулярную проводимость [58]. Кроме того, парасимпатическая система усиливает негативные хронотропные эффекты скрытого проведения на атриовентрикулярный узел [60]. Изменения активности вегетативной нервной системы могут вызывать колебания частоты желудочкового ритма, например, ее снижение во время сна и увеличение при физической нагрузке. Сердечные гликозиды, снижающие частоту желудочкового ритма при ФП в основном за счет увеличения тонуса парасимпатической системы, более эффективно контролируют ЧСС в покое и менее эффективно влияют на ЧСС при физической нагрузке.

2. Атриовентрикулярная проводимость при синдромах преждевременного возбуждения желудочков

Проведение возбуждения по дополнительным путям может вызвать опасное увеличение частоты желудочкового ритма у больных с ФП [2]. Развитие ФП у больных с синдромом ВПУ может привести к выраженной тахикардии, переходящей в фибрилляцию желудочков [61]. Препараты, увеличивающие рефрактерный период и замедляющие проведение через атриовентрикулярный узел (такие как сердечные гли-

козиды, верапамил и дилтиазем), не влияют на проведение по дополнительным путям и могут вызвать увеличение частоты желудочкового ритма. Соответственно, эти препараты в подобной ситуации противопоказаны [62]. Хотя способность β -блокаторов усиливать проведение по дополнительным путям спорная, необходимо соблюдать осторожность при их использовании у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков.

С. Гемодинамические последствия ФП

К факторам, оказывающим влияние на гемодинамику при ФП, относятся утрата систолы предсердий, нерегулярные сокращения желудочков, тахикардия и нарушение коронарного кровотока. Отсутствие систолы предсердий может привести к значительному снижению сердечного выброса, особенно при нарушении заполнения желудочка в диастолу при митральном стенозе, АГ, гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатии. Сократимость миокарда при ФП не является постоянной в связи с наличием зависимости между силой сокращения и длительностью сердечного цикла [63]. У больных с персистирующей ФП средние объемы левого и правых предсердий со временем увеличиваются [64], а восстановление и сохранение синусового ритма приводит к их уменьшению [65]. При чреспищеводной ЭхоКГ продемонстрировано восстановление сократимости левого предсердия и скорости кровотока после кардиоверсии, что указывает на обратимость предсердной кардиомиопатии у больных с ФП [66]. Хотя можно предположить, что восстановление синусового ритма должно улучшать другие гемодинамические нарушения, характерные для ФП, это не всегда так [67].

Стойкое увеличение частоты желудочкового ритма при ФП может вызвать нарастание митральной регургитации и развитие дилатационной кардиомиопатии (кардиомиопатии, индуцированной тахикардией) [2,68]. Важно распознавать эту форму кардиомиопатии, при которой СН является не причиной, а следствием ФП, а контроль желудочкового ритма может привести к обратному развитию поражения миокарда. Предложены различные гипотезы, объясняющие развитие кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, включая ишемию, нарушение регуляции гомеостаза кальция и ремоделирование, однако точный патогенез ее не установлен [69].

Д. Тромбоэмболии

Хотя ишемический инсульт и окклюзию артерий большого круга кровообращения у больных с ФП обычно связывают с тромбоэмболиями из левого предсердия, патогенез тромбоэмболий сложен [70]. Причиной инсульта у больных с ФП в 25 % случаев могут быть поражение

церебральных сосудов, другие источники эмболий или атероматозные изменения проксимального отдела аорты [71,72]. Риск развития инсульта у больных с ФП составляет 3-8% в год и зависит от наличия других факторов риска [23]. Примерно у половины пожилых больных с ФП имеется АГ (основной фактор риска цереброваскулярной болезни), а у 12% - стеноз каротидной артерии [73]. Частота атеросклероза сонных артерий у больных с ФП и инсультом существенно не отличается от таковой у больных без ФП, а этот фактор риска, по-видимому, имеет не очень большое значение [74].

1. Патопфизиология тромбообразования

Образование тромба, которое является следствием стаза крови в ушке левого предсердия, считают основной причиной кардиоэмболического ишемического инсульта у больных с ФП. Внутрисердечные тромбы не всегда удается выявить с помощью трансторакальной ЭхоКГ [75], а чреспищеводная ЭхоКГ является более чувствительным и специфичным методом анализа функции ушка левого предсердия [76] и диагностики тромбов. Результаты ЭхоКГ левого предсердия [77,78] в динамике во время кардиоверсии продемонстрировали снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия в результате утраты систолы предсердия при ФП. У больных с ФП, перенесших инсульт, тромбы обнаруживают чаще, чем у больных без инсульта [79]. Хотя предполагается, что тромбообразование происходит, если ФП сохраняется в течение по крайней мере 48 ч, тем не менее, при чреспищеводной ЭхоКГ тромбы обнаруживали и через более короткий срок [80,81].

Повышение риска тромбоэмболий после успешной кардиоверсии (электрической, фармакологической или спонтанной) [82] может быть следствием оглушения миокарда ушка левого предсердия. Оно наиболее выражено непосредственно после кардиоверсии; улучшение транспортной функции предсердий обычно происходит в течение нескольких дней, хотя иногда для этого требуется 3-4 нед в зависимости от длительности ФП [82,83]. Известно, что более 80% тромбоэмболий после кардиоверсии регистрируются в первые 3 дня и почти все – в течение 10 дней [84]. С помощью чреспищеводной ЭхоКГ подтверждено растворение тромбов у большинства больных [85]. Динамический характер дисфункции левого предсердия после кардиоверсии послужил основанием для антикоагуляции, которую продолжают в течение нескольких недель до и после восстановления синусового ритма. Хотя оглушение миокарда может быть менее выраженным при определенных состояниях или при короткой продолжительности ФП, однако антикоагуляцию рекомендуют проводить во время кардиоверсии и в течение, по крайней мере, 4 нед после нее у всех больных, у ко-

торых длительность ФП составляет более 48 ч или неизвестна, включая пациентов с изолированной ФП (если нет противопоказаний).

Снижение кровотока в левом предсердии и ушке левого предсердия при ФП ассоциировалось с появлением эхотеней, тромбообразованием и развитием эмболических осложнений [86,87]. Эхоконтрастные тени различной плотности обнаруживают при трансторакальной или чреспищеводной ЭхоКГ в условиях замедленного кровотока [88]. Их наличие считают маркером стаза крови, вызванного ФП [89,90], однако роль подобных изменений как фактора риска тромбоэмболий не установлена.

Скорость кровотока в ушке левого предсердия при трепетании предсердий обычно ниже, чем при синусовом ритме, но выше, чем при ФП. Однако неясно, позволяет ли это объяснить пониженную частоту тромбообразования и тромбоэмболий при трепетании предсердий. При этой аритмии, как и при ФП, после кардиоверсии наблюдается замедленное опорожнение ушка левого предсердия, что создает угрозу развития тромбоэмболий [91] и является основанием для антикоагуляции (см. раздел 8.1.4.1.3).

2. Клиническое значение

Развитие тромбоэмболий при ФП является следствием сложного взаимодействия различных факторов, включая стаз крови, эндотелиальную дисфункцию и системную и возможно локальную гиперкоагуляцию. Тесная ассоциация между АГ и инсультом у больных с ФП, возможно, опосредуется тромбоэмболиями из ушка левого предсердия [72], однако АГ повышает также риск эмболий из других источников [92]. Важное значение имеет изучение вопроса о том, может ли лечение АГ привести к снижению риска развития кардиоэмболического инсульта у больных с ФП.

Возрастное повышение риска инсульта у больных с ФП также является результатом различных факторов. Пожилой возраст – это фактор риска атеросклероза, а образование бляшек в дуге аорты может привести к инсульту независимо от ФП [93]. Неблагоприятное значение возраста повышается при наличии других факторов риска, таких как АГ или женский пол. Риск инсульта особенно высокий при наличии ФП у женщин в возрасте старше 75 лет [94].

Систолическая дисфункция ЛЖ, диагностированная на основании СН или эхокардиографических данных, позволяет предсказать развитие ишемического инсульта у больных с ФП, не получающих антитромботические средства [95], но не у больных группы среднего риска, принимающих аспирин [96,97]. Систолическая дисфункция ЛЖ ассоциировалась с образованием тромба в левом предсердии и некардиоэмболическим инсультом у больных с ФП [72,98].

VI. Причины, ассоциированные с состоянием, клинические проявления и качество жизни

А. Причины и ассоциированные состояния

1. Обратимые причины фибрилляции предсердий

ФП может быть следствием обратимых причин, включая употребление алкоголя (синдром праздничного сердца), хирургические вмешательства, удар электрическим током, ИМ, перикардит, миокардит, тромбоэмболию легочной артерии или другие заболевания легких, гипертиреоз и другие метаболические заболевания. В таких случаях лечение основного заболевания часто приводит к восстановлению синусового ритма. При остром ИМ ФП является неблагоприятным прогностическим фактором [99, 100]. Если ФП сочетается с трепетанием предсердий, синдромом ВПУ или узловой тахикардией, то лечение первичной аритмии часто приводит к снижению частоты развития рецидивов ФП [101]. ФП часто развивается в раннем периоде после операций на сердце и других органах грудной клетки.

2. Фибрилляция предсердий без заболеваний сердца

Примерно 30-45% случаев пароксизмальной ФП и 20-25% случаев персистирующей ФП наблюдаются у молодых людей, не страдающих заболеваниями сердца (изолированная ФП) [12]. У части больных с изолированной или семейной ФП со временем появляются признаки заболевания сердца [102]. Хотя ФП может развиваться у пожилых людей без явных симптомов заболевания сердца, ее причиной считают возрастные изменения структуры и функции миокарда, такие как повышение жесткости мышцы сердца. В то же время заболевания сердца у пожилых людей могут быть не связаны с ФП.

3. Заболевания, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий

Ожирение является важным фактором риска развития ФП [103]. Увеличение риска связывают с дилатацией левого предсердия. По мере возрастания индекса массы тела наблюдается увеличение диаметра левого предсердия, а изменения массы тела ассоциировались с регрессом дилатации предсердия [104]. Эти данные указывают на наличие физиологической связи между ожирением, ФП и инсультом и позволяют предположить, что снижение массы тела может привести к уменьшению риска, ассоциирующегося с ФП.

4. Фибрилляция предсердий и заболевания сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциирующиеся с ФП, включают в себя пороки клапанов сердца (чаще всего митрального), СН, ИБС, АГ, особенно сопровождающуюся гипертрофией ЛЖ. Кроме

того, ФП может быть связана с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией или врожденными пороками сердца, особенно дефектом межпредсердной перегородки у взрослых. К возможным этиологическим факторам ФП относят рестриктивные кардиомиопатии (например, амилоидоз, гемохроматоз, эндомиокардиальный фиброз), опухоли сердца и констриктивный перикардит. Другие заболевания сердца, такие как пролапс митрального клапана, сопровождающийся и не сопровождающийся митральной регургитацией, кальциноз митрального кольца, легочное сердце и идиопатическая дилатация правого предсердия, ассоциировались с высокой частотой ФП. ФП часто развивается у больных с синдромом апноэ во время сна, хотя остается неясным, являются ли ее причинами гипоксия, другие биохимические нарушения, изменения функции легких или правого предсердия, нарушения тонуса вегетативной нервной системы или системная АГ.

5. Семейная фибрилляция предсердий

Семейная ФП (изолированная ФП, наблюдающаяся у членов одной семьи) встречается чаще, чем считалось ранее, однако ее следует отличать от других генетических заболеваний, таких как семейные кардиомиопатии. Вероятность развития ФП повышена у детей больных с ФП. Генетическая предрасположенность может быть не связана с электрофизиологическими механизмами, так как ассоциацию наблюдали у больных с семейным анамнезом АГ, СД или СН [105]. Молекулярные дефекты, лежащие в основе семейной ФП, не установлены. Наличие связи ФП с определенными локусами хромосом в некоторых семьях [106] указывает на роль определенных генетических мутаций [107].

6. Вегетативная нервная система и фибрилляция предсердий

Изменения вегетативной нервной системы играют важную роль в развитии ФП. Вариабельность сердечного ритма в большей мере отражает соотношение активности симпатической и парасимпатической систем, а не абсолютный ее уровень. Баланс между тонусом двух систем является важным предиктором ФП. У некоторых пациентов без структурных изменений сердца в течение нескольких минут до развития ФП обнаруживали преобладание парасимпатического тонуса, в то время как у других отмечалось смещение баланса в сторону симпатической нервной системы [108, 109]. У части пациентов можно выделить вагальную или адренергическую формы ФП [110]. ФП, опосредованная парасимпатической активностью, обычно возникает ночью или после еды, в то время как адренергическая ФП в типичном случае развивается в дневное время [111]. У больных с ФП, опосредованной парасимпатической

системой, которая встречается чаще, аденоблокаторы или сердечные гликозиды иногда ухудшают симптомы. При ФП адренергического типа средствами первой линии являются β -блокаторы.

В. Клинические проявления

ФП может проявляться сердцебиением, вызывает нарушения гемодинамики и тромбоэмболические осложнения или протекает бессимптомно. Результаты мониторинга ЭКГ свидетельствуют о том, что у одного и того же больного эпизоды ФП могут сопровождаться или не сопровождаться клиническими симптомами [112-114]. Со временем сердцебиения могут исчезнуть, поэтому у больных с постоянной аритмией клинические проявления иногда отсутствуют. Это особенно характерно для пожилых людей. У некоторых пациентов симптомы возникают только при пароксизмальной ФП или появляются на время при устойчивой аритмии. Симптомы ФП зависят от правильности и частоты желудочкового ритма, состояния сердца, длительности ФП и индивидуальных факторов [115].

Первым проявлением ФП могут быть тромбоэмболия или нарастание СН, однако большинство больных жалуются на учащенное сердцебиение, боль в груди, одышку, утомляемость, головокружение или обморок. Полиурия может быть следствием секреции предсердного натрийуретического фактора, особенно при восстановлении синусового ритма. ФП, сопровождающаяся стойким увеличением частоты желудочкового ритма, может привести к развитию кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, особенно у больных, которые не знают о существовании аритмии. Обморок – это нечастое осложнение, которое может развиваться при восстановлении ритма у больных с дисфункцией синусового узла или на фоне частого желудочкового ритма у больных гипертрофической кардиомиопатией, стенозом аортального отверстия или синдромом преждевременного возбуждения.

С. Качество жизни

У больных с ФП качество жизни значительно ухудшается по сравнению с пациентами того же возраста. Устойчивый синусовый ритм сопровождается улучшением качества жизни и переносимости физической нагрузки, хотя этот эффект был подтвержден не во всех исследованиях [116]. Большинство больных с пароксизмальной ФП отмечали, что аритмия оказывает влияние на образ жизни, хотя их ощущения не зависели от частоты или длительности клинически явных эпизодов аритмии [117].

VII. Клиническое обследование

1. Анамнез и физикальное обследование

Диагноз ФП должен быть подтвержден с помощью

ЭКГ путем телеметрии или амбулаторного холтеровского мониторинга. При наличии ФП необходимо определить, является ли она пароксизмальной или персистирующей, установить причину и выявить сопутствующую

Таблица 3. Клиническое обследование больных с ФП

Минимальное обследование
1. Анамнез и физикальное обследование
Наличие и характер симптомов ФП
Клинический тип ФП (первый эпизод, пароксизмальная, персистирующая или стойкая)
Дата диагностики ФП
Частота, длительность, триггеры ФП и методы восстановления синусового ритма
Ответ на различные лекарственные средства
Наличие заболевания сердца или обратимых причин ФП (например, гипертиреоза или злоупотребления алкоголем)
2. ЭКГ
Ритм (подтвердить наличие ФП)
Гипертрофия левого желудочка
Длительность и морфология зубца Р или волны фибрилляции
Преждевременное возбуждение
Блокада ножки пучка Гиса
Перенесенный инфаркт миокарда
Другие предсердные аритмии
Контроль интервалов RR, QRS и QT на фоне антиаритмической терапии
3. Трансторакальная эхокардиография
Порок клапана сердца
Размер левого и правого предсердий
Размер и функция левого желудочка
Пиковое давление в правом желудочке (легочная гипертензия)
Гипертрофия левого желудочка
Тромб в левом предсердии (низкая чувствительность метода)
Поражение перикарда
4. Исследования крови с целью оценки функции щитовидной железы, почек и печени
При первом эпизоде ФП, если трудно контролировать частоту желудочкового ритма
Дополнительные исследования
Могут быть выполнены один или несколько тестов
1. Проба с 6-минутной ходьбой
Если вызывает сомнения адекватность контроля частоты желудочкового ритма
2. Проба с физической нагрузкой
Если вызывает сомнения адекватность контроля частоты желудочкового ритма (стойкая ФП)
С целью воспроизведения ФП, индуцированной физической нагрузкой
Для исключения ишемии перед назначением антиаритмического препарата 1С класса
3. Холтеровское мониторирование
Если диагноз аритмии вызывает сомнение
С целью оценки адекватности контроля частоты желудочкового ритма
4. Чреспищеводная эхокардиография
С целью диагностики тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия
Для контроля кардиоверсии
5. Электрофизиологическое исследование
Для уточнения механизма тахикардии с широкими комплексами QRS
Для идентификации другой аритмии, такой как трепетание предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардии
Для идентификации места для аблации или модификации атриовентрикулярного узла
6. Рентгенография грудной клетки
Исследование паренхимы легких при наличии соответствующих симптомов
Сосуды легких, если клинические проявления указывают на их заболевание

щие заболевания сердца и других органов, которые могут способствовать развитию аритмии, оказывать влияние на ее переносимость или лечение. Обследование обычно проводят в амбулаторных условиях (табл. 3) за исключением тех случаев, когда нарушение ритма не было документировано и необходимо дополнительное мониторирование.

Физикальное обследование позволяет заподозрить ФП при наличии неправильного пульса, неритмичной пульсации югулярных вен, вариабельной интенсивности первого тона или отсутствия четвертого тона, который определялся на фоне синусового ритма. Сходные изменения выявляют при трепетании предсердий, хотя в последнем случае ритм может быть более правильным.

2. Дополнительные исследования

Диагноз ФП должен быть подтвержден на ЭКГ, по крайней мере, в одном отведении. У больных с имплантированными водителями ритма или дефибрилляторами наличие диагностических функций или функции памяти у прибора позволяет автоматически регистрировать аритмию [118]. Рентгенографию грудной клетки проводят для исключения заболеваний легких и легочных сосудов. По крайней мере однократно следует провести исследования функции щитовидной железы, почек и печени, анализ крови и измерить сывороточные уровни электролитов [119]. Всем больным необходимо проводить двухмерную доплеровскую ЭхоКГ для измерения размеров левых предсердия и желудочка, толщины стенки ЛЖ и его функции, а также для исключения порока клапанов сердца, заболевания перикарда и ГКМП. Трансторакальная ЭхоКГ редко позволяет выявить тромбы в левом предсердии или ушке левого предсердия. Следующие изменения при чреспищеводной ЭхоКГ ассоциируются с развитием тромбоэмболий у больных с неревматической ФП: тромб, эхоконтрастные тени, снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия и атероматозные изменения аорты [120]. Однако необходимы проспективные исследования с целью сравнения перечисленных изменений с клиническими и эхокардиографическими предикторами тромбоэмболий. Наличие тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия у больных с инсультом или системной эмболией убедительно подтверждает их кардиогенное происхождение.

VIII. Лечение

А. Цели лечения

Выделяют три цели лечения больных с ФП: контроль ЧСС, профилактика тромбоэмболий и контроль ритма. Эти цели не являются взаимоисключающими. В первую очередь следует выбрать первичную стратегию лечения – контроль ЧСС или ритма. Если выбрана первая стра-

тегия, то не предпринимаются меры, направленные на восстановление и/или удержание синусового ритма. Последняя стратегия предполагает также контроль ЧСС. Если первичная стратегия окажется неэффективной, то она может быть заменена на альтернативную. Независимо от выбранной стратегии – контроль ЧСС или ритма – необходимо также использовать антитромботические средства для профилактики тромбоэмболий.

В. Фармакологические и нефармакологические методы лечения

Лекарственные средства и абляция позволяют контролировать как ЧСС, так и ритм. В определенных ситуациях хирургическое вмешательство имеет преимущества. Необходимость в антикоагуляции зависит от риска развития инсульта, а не сохранения синусового ритма. Если планируется контроль ритма, то лечение обычно начинают с лекарственных средств, а абляцию левого предсердия рассматривают как метод второй линии, особенно у больных с изолированной ФП. У некоторых больных, особенно молодых людей, у которых ФП сопровождается выраженными симптомами и необходимо удержание синусового ритма, радиочастотная абляция имеет преимущества перед многолетней антиаритмической терапией. Уникальная возможность абляции возникает у больных с ФП, которым планируется выполнение операции на сердце. Операция “лабиринт” или абляция левого предсердия могут быть дополнением к аортокоронарному шунтированию или операциям на клапанах сердца и позволяют предупредить рецидив ФП после хирургического вмешательства. Тромбы в 95% случаев образуются в ушке левого предсердия, поэтому эту структуру обычно исключают из циркуляции во время кардиохирургических вмешательств у больных группы риска развития послеоперационной ФП, хотя не доказано, что эта мера эффективна в профилактике инсульта [121].

1. Контроль частоты сердечных сокращений или ритма

У больных с ФП, сохраняющейся несколько недель, лечение может быть начато с антикоагуляции и контроля ЧСС, хотя целью длительной терапии может быть восстановление синусового ритма. Если планируется кардиоверсия, а длительность ФП не известна или превышает 48 ч, то больным, не нуждающимся в длительной антикоагулянтной терапии, может быть проведена кратковременная антикоагуляция. Если контроль ЧСС не приводит к адекватному симптоматическому эффекту, то очевидной целью лечения является восстановление синусового ритма. Ранняя кардиоверсия может оказаться необходимой, если ФП сопровождается артериальной гипотонией или декомпенсацией СН. И наоборот, уменьшение симптомов на фоне контроля ЧСС у пожилых пациентов может послужить осно-

Таблица 4. Исследования, в которых сравнивались стратегии контроля ЧСС и ритма у больных с ФП

Исследование	Источник	Число больных	Длительность ФП	Длительность наблюдения, лет	Возраст, лет	Больные с синусовым ритмом*	Осложнения			
							Инсульт/эмболии		Смерть	
							ЧСС	Ритм	ЧСС	Ритм
AFFIRM (2002)	[128]	4060	Нд**	2,3	70±9	35% vs 63% (через 5 лет)	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE (2002)	[124]	522	1-399 дней	3,5	68±9	10% vs 39% (через 2,3 года)	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF (2000)	[130]	252	7-360 дней	1	61±10	10% vs 56% (через 1 год)	0/125	2/127	2/125	2/127
STAF (2003)	[126]	200	6±3 мес	1,6	66±8	11% vs 26% (через 2 года)	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFE (2004)	[127]	205	7-730 дней	1,7	61±11	нет данных vs 64%	1/101	3/104	1/101	3/104

*Результаты сравнения стратегий контроля ЧСС и ритма. ** Примерно у трети больных имелся первый эпизод ФП

Таблица 5. Общие характеристики исследований, в которых сравнивали стратегии контроля ЧСС и ритма

Исследование	Источник	Число больных	Средний возраст, лет	Средняя длительность наблюдения	Критерии включения	Первичная конечная точка	Частота конечных точек, число больных		Р
							Контроль ЧСС	Контроль ритма	
PIAF (2000)	[130]	252	61,0	1,0	Персистирующая ФП (7-360 дней)	Уменьшение симптомов	76/123 (60,8%)	70/127 (55,1%)	0,317
RACE (2002)	[124]	522	68,0	2,3	Персистирующая ФП или трепетание предсердий длительностью менее 1 года, 1-2 кардиоверсии в течение 2 лет и терапия пероральными антикоагулянтами	Комбинированная: сердечно-сосудистая смерть, ЗСН, тяжелое кровотечение, имплантация водителя ритма, тромбозэмболические осложнения, выраженные побочные эффекты антиаритмических средств	44/256 (17,2%)	60/266 (22,6%)	0,11
STAF (2002)	[126]	200	66,0	1,6	Персистирующая ФП (более 4 нед и менее 2 лет), размер левого предсердия менее 45 мм, класс по NYHA II-IV, фракция выброса ЛЖ менее 45%	Комбинированная: общая смертность, церебро-васкулярные осложнения, сердечно-легочная реанимация, эмболические осложнения	10/100 (10,0%)	9/100 (9,0%)	0,99
AFFIRM (2002)	[128]	4060	69,7	3,5	Пароксизмальная или персистирующая ФП, возраст 65 лет и старше или риск инсульта или смерти	Общая смертность	310/2027 (25,9%)	356/2033 (26,7%)	0,08
HOT CAFE (2004)	[127]	205	60,8	1,7	Первый клинически явный эпизод ФП или персистирующая ФП (7 дней или более, но менее 2 лет), 50-75 лет	Комбинированная: смерть, тромбозэмболии, внутричерепное или другое большое кровотечение	1/101 (1,0%)	4/104 (3,9%)	>0,71

ванием для отказа от попыток восстановления синусового ритма. В некоторых случаях, когда причиной ФП являются обратимые состояния, например, тиреоток-

сикоз или операция на сердце, длительная терапия может не потребоваться.

Результаты рандомизированных исследований, в ко-

Таблица 6. Сравнение нежелательных исходов при использовании стратегий контроля ЧСС и ритма у больных с ФП

Исследование	Источник	Общая смертность (ЧСС/ритм)	Сердечно-сосудистая смертность	Смерть от несердечно-сосудистых причин	Инсульт	Тромбоэмболии	Кровотечения
RACE (2002)	[124]	36	18/18	нд	нд	14/21	12/9
PIAF (2000)	[130]	4	1/1	1*	нд	нд	нд
STAF 2003)	[126]	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	нд	8/11
AFFIRM (2002)	[128]	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	нд	107/96
HOT CAFE (2004)	[127]	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	нд	5/8

нд – нет данных; * общее число больных не указано

торых сравнивались исходы стратегий контроля ритма и ЧСС у больных с ФП, приведены в табл. 4-6. В исследовании AFFIRM не было выявлено разницы смертности или частоты инсульта на фоне использования двух стратегий. В исследовании RACE контроль ЧСС не уступал стратегии контроля ритма по эффективности в профилактике смерти и осложнений ССЗ. Бессимптомные рецидивы ФП у больных, получающих антиаритмические средства, могут быть причиной тромбоэмболических осложнений после прекращения антикоагуляции. В связи с этим у больных с высоким риском инсульта может быть необходима антикоагулянтная терапия независимо от выбранной стратегии лечения, хотя дизайн исследования AFFIRM не позволил получить ответ на этот вопрос [122]. Вторичный анализ подтверждал эту гипотезу, однако частота инсульта на фоне стратегии контроля ритма у больных, прекративших прием варфарина, осталась неопределенной, поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения этой важной проблемы.

Данные о влиянии антиаритмических и хронотропных средств на качество жизни не однозначны [116,130,131]. В исследованиях AFFIRM [132], RACE [124], PIAF [125] и STAF [126] не было выявлено разницы качества жизни на фоне контроля ЧСС или ритма. Контроль ритма в исследованиях PIAF и HOT CAFE [127] обеспечивал улучшение толерантности к физической нагрузке по сравнению с таковой на фоне контроля ЧСС, однако это не привело к улучшению качества жизни. Уменьшение симптомов было отмечено после выполнения операции «лабиринт» у больных с ФП [133]. Однако у больных с одинаковым состоянием здоровья качество жизни может быть совершенно разным, поэтому лечение следует подбирать индивидуально с учетом характера, выраженности и частоты симптомов, предпочтения больного, сопутствующих заболеваний и ответа на лечение.

В зависимости от наличия симптомов контроль ЧСС может быть приемлемой первичной стратегией лечения у пожилых больных с персистирующей ФП,

страдающих АГ или заболеванием сердца. У молодых людей, особенно с изолированной пароксизмальной ФП, может оказаться предпочтительной стратегия контроля ритма. Часто используют препараты, которые одновременно оказывают антиаритмическое и хронотропное действие. При отсутствии ответа на антиаритмическую терапию возможным методом контроля синусового ритма является катетерная абляция [134].

У больных с ФП частота желудочкового ритма может резко возрастать при физической нагрузке, даже на фоне адекватного контроля ЧСС в покое. Улучшение внутривентрикулярного проведения и снижение частоты желудочкового ритма не только обеспечивает адекватное заполнение желудочков и позволяет избежать ишемии миокарда, связанной с тахикардией, но и может привести к улучшению гемодинамики. Может оказаться полезным измерение ЧСС при субмаксимальной или максимальной физической нагрузке или мониторинг ее в течение длительного срока (с помощью холтеровского метода). Критерии адекватности контроля ЧСС были выбраны преимущественно на основании кратковременных гемодинамических эффектов и недостаточно изучены с точки зрения влияния на правильность желудочкового ритма, качество жизни, симптомы или риск развития кардиомиопатии. Критерии контроля ЧСС зависят от возраста больного. Обычно считают целесообразным добиваться снижения ЧСС до 60-80 в минуту в покое и до 90-115 в минуту при умеренной физической нагрузке.

Больным, у которых ФП сопровождается клиническими симптомами и тахикардией, необходимо немедленно начать лечение, а при наличии АГ, стенокардии или СН следует обсудить целесообразность кардиоверсии. Стойкая неконтролируемая тахикардия может привести к ухудшению функции желудочков (кардиомиопатия, индуцированная тахикардией), которая улучшается на фоне адекватного контроля ЧСС. Кардиомиопатия, вызванная тахикардией, подвергается обратному развитию в течение 6 мес на фоне контроля ритма или ЧСС. Если тахикардия возобновляется, то фрак-

ция выброса ЛЖ снижается, а СН развивается быстрее и сопровождается относительно неблагоприятным прогнозом [137].

а. Контроль ЧСС во время фибрилляции предсердий

Функциональный рефрактерный период атрио-вентрикулярного узла обратно коррелирует с частотой желудочкового ритма во время ФП. Препараты, удлиняющие рефрактерный период, обычно эффективно контролируют ЧСС. Сведений о неблагоприятном влиянии фармакологического контроля ЧСС на функцию ЛЖ нет, однако нежелательными эффектами β -блокаторов, амиодарона, сердечных гликозидов и недигидропиридиновых антагонистов кальция могут быть брадикардия и блокада сердца, особенно у больных с пароксизмальной ФП, прежде всего пожилого возраста. Если необходимо добиться быстрого контроля ЧСС или невозможно пероральное применение лекарственных средств, то их можно вводить внутривенно. У больных со стабильной гемодинамикой и тахикардией препараты, урежающие сердечный ритм, могут быть назначены внутрь (табл. 7). В острых и хронических ситуациях для адекватного контроля ЧСС может потребоваться сочетанная терапия. У некоторых больных развивается брадикардия, вынуждающая имплантировать постоянный водитель ритма. Если фармакотерапия оказывается неэффективной, следует обсудить возможность использования немедикаментозных методов лечения.

Особые меры предосторожности у больных с синдромом ВПУ. Внутривенное введение β -блокаторов, сердечных гликозидов, аденозина, лидокаина и недигидропиридиновых антагонистов кальция, замедляющих проведение через атриовентрикулярный узел, противопоказано больным с синдромом ВПУ и тахикардией, ассоциирующейся с синдромом преждевременного возбуждения, так как подобные препараты улучшают антеградное проведение возбуждения по дополнительным путям [2], что может привести к нарастанию тахикардии, артериальной гипотонии или развитию фибрилляции желудочков [62]. Если аритмия сопровождается нарушением гемодинамики, показана электрическая кардиоверсия. У больных со стабильной гемодинамикой и синдромом преждевременного возбуждения возможно внутривенное введение антиаритмических препаратов I класса или амиодарона. Для поддерживающей терапии целесообразно применение β -блокаторов и антагонистов кальция [138].

Фармакологический контроль ЧСС у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий. При лечении препаратами, замедляющими проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел, возможно увеличение или снижение частоты желудочкового ритма в случае развития трепетания предсердий. Сход-

ные изменения возможны при использовании антиаритмических средств, таких как пропафенон или флекаинид, для профилактики рецидивов ФП. Эти вещества повышают вероятность проведения возбуждения через атриовентрикулярный узел 1:1 при трепетании предсердий и развития резко выраженной тахикардии. Если указанные средства применяются для профилактики пароксизмальной ФП или трепетания предсердий, то одновременно следует назначать препараты, блокирующие атриовентрикулярный узел. Исключением могут быть больные с пароксизмальной ФП, перенесшие катетерную абляцию кавотрикуспидального перешейка с целью профилактики трепетания предсердий.

б. Регуляция атриовентрикулярного проведения с помощью стимуляции

Стимуляция желудочков удлиняет рефрактерный период атриовентрикулярного узла, приводит к устранению более длительных желудочковых циклов и может вызывать снижение числа коротких желудочковых циклов, связанных с быстрым атрио-вентрикулярным проведением при ФП. Кардиостимуляция обеспечивает контроль желудочкового ритма у больных с ФП [139]. Этот метод лечения может оказаться полезным для больных с выраженной вариабельностью частоты желудочкового ритма и пациентов, у которых развивается брадикардия на фоне медикаментозной терапии. У некоторых больных благоприятный гемодинамический эффект реваскуляризации может нивелироваться асинхронной активацией желудочков при стимуляции правого желудочка.

в. Абляция атриовентрикулярного узла

Абляция атриовентрикулярного узла в сочетании с имплантацией водителя ритма является высокоэффективным методом контроля ЧСС и вызывает уменьшение симптомов [140-143]. Наибольшего эффекта удастся добиться при наличии симптомов или кардиомиопатии, связанных с тахикардией, которую не удастся контролировать с помощью антиаритмических или хронотропных препаратов. При мета-анализе 21 исследования, опубликованного с 1989 по 1998 год (в целом 1181 больной), был сделан вывод, что абляция атриовентрикулярного узла и имплантация постоянного водителя ритма вызывают уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и снижение затрат у больных с ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии [143]. Катетерная абляция атриовентрикулярного узла без имплантации водителя ритма замедляет желудочковый ритм во время ФП и уменьшает симптомы [144,145]. Этот метод имеет ряд ограничений, включая возможность развития полной атриовентрикулярной блокады и тенденцию к увеличению частоты желудочкового

Таблица 7. Лекарственные средства, которые вводят внутривенно и перорально для контроля ЧСС у больных с фибрилляцией предсердий

Препараты	Класс/уровень доказательств	Нагрузочная доза	Начало действия	Поддерживающая доза	Основные побочные эффекты
Острые ситуации					
<i>Контроль ЧСС у больных без дополнительных проводящих пучков</i>					
Эсмолол ^{a,b}	Класс I, C	500 мкг/кг в/в в течение 1 мин	5 мин	60-200 мкг/кг/мин в/в	Снижение АД, блокада сердца, снижение ЧСС, астма, сердечная недостаточность
Метопролол ^b	Класс I, C	2,5-5 мг в/в болюс в течение 2 мин, до 3 доз	5 мин	Не применимо	Снижение АД, блокада сердца, снижение ЧСС, астма, сердечная недостаточность
Пропранолол ^b	Класс I, C	0,15 мкг/кг в/в	5 мин	Не применимо	Снижение АД, блокада сердца, снижение ЧСС, астма, сердечная недостаточность
Дилтиазем	Класс I, B	0,25 мг/кг в/в в течение 2 мин	2-7 мин	5-15 мг/ч в/в	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность
Верапамил	Класс I, B	0,075-0,15 мг/кг в/в в течение 2 мин	3-5 мин	Не применимо	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность
<i>Контроль ЧСС у больных с дополнительными проводящими путями ^d</i>					
Амиодарон ^{c,e}	Класс IIa, C	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в	Снижение АД, блокада сердца, поражение легких, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, отложения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусовая брадикардия
<i>Контроль ЧСС у больных сердечной недостаточностью без дополнительных проводящих путей</i>					
Дигоксин	Класс I, B	0,25 мг в/в каждые 2 ч, до 1,5 мг	60 мин или более ^d	0,125-0,375 мг/сут в/в или внутрь	Интоксикация, блокада сердца, брадикардия
Амиодарон ^c	Класс IIa, C	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в	Снижение АД, блокада сердца, поражение легких, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, отложения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусовая брадикардия
Неострые ситуации и поддерживающая терапия ^f					
<i>Контроль ЧСС</i>					
Метопролол ^b	Класс I, C	Соответствует поддерживающей дозе	4-6 ч	25-100 мг два раза в день внутрь	Снижение АД, блокада сердца, брадикардия, астма, сердечная недостаточность
Пропранолол ^b	Класс I, C	Соответствует поддерживающей дозе	60-90 мин	80-240 мг/сут внутрь	Снижение АД, блокада сердца, брадикардия, астма, сердечная недостаточность
Дилтиазем	Класс I, B	Соответствует поддерживающей дозе	2-4 ч	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением, внутрь	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность
Верапамил	Класс I, B	Соответствует поддерживающей дозе	1-2 ч	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением, внутрь	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность, взаимодействие с дигоксином
<i>Контроль ЧСС у больных сердечной недостаточностью без дополнительных проводящих путей</i>					
Дигоксин	Класс I, C	0,5 мг внутрь	2 дня	0,125-0,375 мг/сут внутрь	Интоксикация, блокада сердца, брадикардия
Амиодарон ^c	Класс IIb, C	800 мг/сут в течение 1 нед внутрь, 600 мг/сут в течение 1 нед, 400 мг/сут в течение 4-6 нед	1-3 нед	200 мг/сут внутрь	Снижение АД, блокада сердца, поражение легких, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, отложения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусовая брадикардия
a - начало действия вариабельное; некоторые эффекты проявляются быстрее. b - в таблицу включены отдельные представители группы бета-блокаторов, однако могут быть использованы и другие препараты в адекватных дозах; бета-блокаторы приводятся в алфавитном порядке. c - амиодарон может оказаться полезным для контроля ЧСС у больных с ФП, если другие меры оказываются неэффективными или противопоказаны. d - обычно рекомендуются кардиоверсия и катетерная абляция дополнительных проводящих путей; в некоторых случаях может оказаться адекватным фармакологический контроль ЧСС. e - если не удается восстановить синусовый ритм или выполнить абляцию и необходим контроль ЧСС, рекомендуется внутривенное введение амиодарона. f - адекватность контроля ЧСС следует оценивать при физической активности и в покое					

ритма через 6 мес после аблации. В связи с этим он редко используется без имплантации постоянного водителя ритма.

Хотя симптоматический эффект аблации атриовентрикулярного узла очевиден, ограничения этого метода включают в себя необходимость в постоянной антикоагуляции и пожизненную зависимость от водителя ритма. Кроме того, существует определенная угроза смерти от желудочковой тахикардии по типу пирует или фибрилляции желудочков [146]. У больных с нарушениями диастолического заполнения желудочков (например, страдающих ГКМП или гипертоническим сердцем), у которых адекватный сердечный выброс обеспечивается за счет синхронности атриовентрикулярного узла, после аблации его и имплантации во-

дителя ритма могут появиться стойкие симптомы. В связи с этим пациентов следует информировать о возможных исходах этого вмешательства.

Вероятность улучшения состояния после аблации атриовентрикулярного узла и имплантации водителя ритма выше всего у больных с нормальной функцией ЛЖ или обратимой дисфункцией ЛЖ. Пациентам с нарушенной функцией ЛЖ, не связанной с тахикардией, может быть имплантирован бивентрикулярный водитель ритма, в том числе сочетающийся с дефибриллятором. Установка бивентрикулярного кардиостимулятора целесообразна также после аблации атриовентрикулярного узла у больных СН, которым проводилась стимуляция правого желудочка [147].

(окончание в следующем номере)

Литература

1. Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
2. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.
3. Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. J Electrocardiol 1999;32:315–9.
4. Allessie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RW, editors. Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Armonk, NY: Futura, 1994:37–49.
5. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med 1987;317:669–74.
6. Deleted in proof.
7. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. Epidemiology 2003;14:666–72.
8. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. Am Heart J 2004;147:121–6.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–5.
10. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994;74:236–41.
11. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). Am J Cardiol 2003;92:1419–23.
12. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation 1999;99:3028–35.
13. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455–61.
14. Crijns HJ, Tjeerdema G, De Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. Eur Heart J 2000;21:1238–45.
15. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. Circulation 2002; 106: 331–6.
16. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005;45:712–9.
17. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in Arch Intern Med 1994;154:2254]. Arch Intern Med 1994; 154: 1449–57.
18. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113:359–64.
19. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995;98:476–84.
20. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7–13.
21. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005; 149: 548–57.
22. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003;107:2920–5.
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–8.
24. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Intern Med 1999; 131: 688–95.
25. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. Neurology 1978;28:973–7.
26. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. Atrial Fibrillation: Mechanism and Management. New York: Raven Press, 1992:15–39.
27. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002; 54: 230–46.
28. Aime-Sempe C, Folliquet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999;34:1577–86.
29. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. J Am Coll Cardiol 2001;38:883–91.
30. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. Circ Res 1983;52:188–99.
31. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. Ann Intern Med 1968; 69:13–20.
32. Pokhare S, van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. Circulation 2004;110:3129–35.
33. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1669–77.
34. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003;41:2197–204.
35. Verheule S, Wilson E, Everett T, et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. Circulation 2003;107:2615–22.
36. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. Circulation 2003;108:1461–8.
37. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation 1997; 95: 572–6.
38. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339:659–66.
39. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:560–6.
40. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. Circulation 2004;109:828–32.
41. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:328–35.
42. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. Circulation 2002;106:2479–85.
43. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1631–5.
44. Ortiz J, Niwano S, Abe H, et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter: insights into mechanism. Circ Res 1994;74:882–894.
45. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation 1994; 89:1665–80.

46. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
47. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–26.
- 47a. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194–99.
- 47b. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;110:3181–86.
- 47c. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789–97.
48. Nakao K, Seto S, Ueyama C, et al. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:996–1002.
49. Akyurek O, Sayin T, Dincer I, et al. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001;42:575–84.
50. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:405–13.
51. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815–6.
52. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
53. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219–26.
54. Anne W, Willems R, Van der MN, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004;90:1025–30.
55. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9.
56. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–80.
57. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:552–71.
58. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;77:260–5.
59. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 1964;4:447–60.
60. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)* 1994;86:531–5.
61. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1080–5.
62. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262–77.
63. Brookes CJ, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762–8.
64. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792–7.
65. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, et al. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1666–72.
66. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535–40.
67. Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998;63:63–70.
68. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–70.
69. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709–15.
70. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937–41.
71. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046–50.
72. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;43:32–6.
73. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, et al. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1372–7.
74. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803–8.
75. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:163–6.
76. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 599–607.
77. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, et al. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:617–23.
78. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1359–66.
79. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; 24: 1015–9.
80. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452–9.
81. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155:2193–8.
82. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787–94.
83. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;121:1–3.
84. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545–7, A8.
85. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of non-rheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;92:160–3.
86. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961–9.

87. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:451–7.
88. Yang Y, Grosset DG, Li Q, et al. Identification of echocardiographic 'smoke' in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000;31:907–14.
89. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001;77:63–8.
90. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000;17:373–82.
91. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Left atrial 'stunning' following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:468–75.
92. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.
93. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999;30:834–40.
94. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687–91.
95. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;56:61–70.
96. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223–9.
97. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998;128:630–8.
98. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997;58:163–9.
99. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969–74.
100. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
101. Prystowsky EN. Tachycardia-induced tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. *Atrial Arrhythmias: State of the Art*. Armonk, NY: Futura, 1995.
102. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905–11.
103. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–95.
104. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–7.
105. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–5.
106. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14–16. *Circulation* 2003;107:2880–3.
107. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2185–92.
108. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743–9.
109. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:869–74.
110. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press, 1992:109–25.
111. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1269–70.
112. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–94.
113. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47–52.
114. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224–7.
115. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:82N–5N.
116. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–72.
117. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, et al. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:826–9.
118. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369–82.
119. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156:2221–4.
120. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622–6.
121. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288–93.
122. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165:1185–91.
123. Deleted in proof.
124. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–40.
125. Gronefeld GC, Lillenthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430–6.
126. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–6.
127. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–86.
128. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
129. Pelargonio G, Prystowsky EN. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:514–21.
130. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–94.
131. Hagens VE, Ranchor AV, Van SE, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241–7.

132. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1247–53.
133. Lonnerrholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2607–11.
134. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934–41.
135. Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750–5.
136. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182:548–55.
137. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247–52.
138. Petri H, Kafka W, Rudolph W. [Discrepant effects of oral and intravenous verapamil on A-V conduction in patients with ventricular preexcitation and atrial fibrillation]. *Herz* 1983;8:144–52.
139. Wittkampf FH, de Jongste MJ, Lie HI, et al. Effect of right ventricular pacing on ventricular rhythm during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:539–45.
140. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98:953–60.
141. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121–35.
142. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;96:2617–24.
143. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138–44.
144. Williamson BD, Man KC, Daoud E, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation [published erratum appears in *N Engl J Med* 1995;332:479]. *N Engl J Med* 1994;331:910–7.
145. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, et al. Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994;90:2299–307.
146. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991;84:1924–37.
147. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258–63.

КОММЕНТАРИИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ, АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (2006) ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

С.Р. Гиляревский

Кафедра клинической фармакологии и терапии,
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

В этом номере продолжается публикация материалов, посвященных новым клиническим рекомендациям. Относительно недавно опубликованные рекомендации по ведению больных с фибрилляцией предсердий (ФП), разработанные совместно Американской коллегией кардиологов, Американской ассоциацией кардиологов и Комитетом по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов, могут представлять интерес не только для кардиологов, но и достаточно широкого круга врачей, которые в повседневной практике вынуждены определять тактику ведения больных с этой наиболее распространенной аритмией.

Создание новой версии клинических рекомендаций (предыдущая опубликована в 2001 г.) было обусловлено необходимостью учета результатов нескольких крупных клинических исследований, в частности тех, в которых сравнивались подходы к длительному ведению больных, основанные на контроле ритма и частоты сокращения желудочков. Измененный текст рекомендаций отражает практические аспекты ведения больных, начиная с распознавания ФП и определения ее патогенеза, а также общие подходы, направленные прежде всего на контроль частоты сокращения желудочков, профилактику тромбоэмболий, а также методы лечения, которые могут применяться в отдельных случаях для лечения аритмии и поддержания нормального синусового ритма.

Отдельно рассматривается тактика применения методов, основанных на выполнении катетерной абляции. При этом обращается внимание на отсутствие полной информации о таких жизненно важных аспектах, как отбор больных, оптимальное расположение катетера, определение абсолютной частоты эффективности вмешательства, а также о частоте развития осложнений. Раздел, посвященный лекарственной терапии, ограничен сведениями о клинических испытаниях препаратов, которые одобрены в Северной Америке и/или Европе. По-

скольку тактика лечения больных, предрасположенных к развитию ФП в определенных ситуациях, изучена наиболее полно, рекомендации по профилактике и лечению ФП в подобных случаях опираются на доказательность данных более высокого уровня по сравнению с предыдущим вариантом рекомендаций.

В целом тактика ведения больных с ФП, представленная в новом варианте рекомендаций, не требует значительной адаптации для нашей страны. Однако есть некоторые особенности, требующие обсуждения. Во-первых, в России отсутствует ряд лекарственных препаратов, которые приводятся в данных рекомендациях. К таким лекарственным средствам следует отнести прежде всего антиаритмический препарат IC класса флекаинид и препарат III класса дофетилид. Ибутилид, также относящийся к препаратам III класса, до недавнего времени, хотя и ограниченно, был доступен в России. Учитывая, что ибутилид не упоминается в последнем издании справочника Видаль, его роль в лечении ФП в России стала еще меньше. В рекомендациях не приводятся такие отечественные препараты, как нибентан и этацинин. По мнению некоторых отечественных авторов, в России вместо ибутилида для внутривенной кардиоверсии при ФП, по-видимому, можно использовать отечественный препарат нибентан, эффективность и безопасность которого не изучалась в крупных рандомизированных клинических испытаниях. Считается также, что в отсутствие в нашей стране полного спектра антиаритмических препаратов, приводимых в рекомендациях, выбор антиаритмического препарата для кардиоверсии в России может ограничиваться амиодароном (внутривенно и внутрь), нибентаном (внутривенно), прокаинамидом (внутривенно) и пропафеноном (внутривенно и внутрь).

И вторая проблема, на которой следует остановиться, связана с тем, что в нашей стране не во всех медицинских учреждениях осуществляется оптимальная такти-

ка ведения больных с ФП, которая обеспечивала бы современные подходы к применению непрямых антикоагулянтов. Такие подходы, прежде всего, подразумевают применение современного антикоагулянта варфарина и возможность своевременного и точного определения международного нормализованного отношения (МНО). Причем эффективность и безопасность терапии у большинства больных достигается при уровне МНО от 2,0 до 3,0. Реальная практика свидетельствует

о том, что сохранение такого диапазона МНО во многих случаях представляет довольно трудную задачу. По-видимому, для ее принципиального решения необходимы соответствующие организационные мероприятия на уровне первичного звена здравоохранения.

Тем не менее, можно надеяться, что новая версия клинических рекомендаций по ведению больных с ФП позволит улучшить тактику лечения широкого круга пациентов с этой распространенной аритмией.

ИНФОРМАЦИЯ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ Министерства образования и науки Российской Федерации

О Перечне ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 20 апреля 2006г. N 227 в Положение о порядке присуждения учёных степеней внесены изменения, существенно повышающие уровень требований к материалам, выносимым на защиту докторской и кандидатской диссертации. Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации сформирован новый Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (далее - Перечень).

Перечень помимо изданий, выпускаемых в Российской Федерации, содержит раздел зарубежных изданий.

Для каждого российского издания указан его индекс в одном из общероссийских каталогов (ОАО "Роспечать", Объединенный каталог "Пресса России" или Общероссийский каталог "Почта России"), а также по рекомендации соответствующего экспертного совета приведено уточнение тематической направленности конкретного издания, в рамках которой будут учитываться публикации кандидатских и докторских исследований.

Отечественные издания, рекомендованные для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, отмечены в Перечне звездочками (*). Публикации результатов научных исследований соискателей ученой степени кандидата наук размещаются в любом издании указанного Перечня.

Все реквизиты зарубежных изданий, включенных в Перечень, можно узнать на соответствующих сайтах в Интернете.

Новый Перечень вводится в действие с 01 января 2007 года. Однако работы соискателей, опубликованные или принятые к печати до 31 декабря 2006 года изданиями, входившими в предыдущий Перечень, но не вошедшими в новый Перечень, после выхода публикаций в свет учитываются при приёме и защите

диссертаций.

Высшая аттестационная комиссия Министерства образования и науки Российской Федерации обращает внимание редакционных советов и лично редакторов отечественных журналов и изданий, включённых в Перечень, на необходимость оказания оперативной и бескорыстной поддержки аспирантам и соискателям в опубликовании научных материалов.

Ниже приводится сокращенный вариант Перечня, касающийся только отечественных медицинских журналов, рекомендованных ВАК. Полный вариант Перечня, а также Перечень зарубежных журналов, рекомендованных ВАК, можно найти на сайте ВАК: <http://vak.ed.gov.ru>

ПЕРЕЧЕНЬ

ведущих рецензируемых научных журналов и изданий по медицине, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (2006 г.)

(Утвержден Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации 30.11.2006)

- Акушерство и гинекология *
- Аллергология
- Аллергология и иммунология *
- Ангиология и сосудистая хирургия *
- Анестезиология и реаниматология *
- Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии *
- Анналы хирургии *
- Архив патологии *
- Биохимия *
- Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» *
- Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
- Бюллетень экспериментальной биологии и медицины *
- Вестник Волгоградского государственного медицинского университета *
- Вестник восстановительной медицины *
- Вестник дерматологии и венерологии *
- Вестник новых медицинских технологий

-
- Вестник оториноларингологии *
 - Вестник офтальмологии *
 - Вестник рентгенологии и радиологии*
 - Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина *
 - Вестник Российской академии медицинских наук *
 - Вестник Санкт-Петербургского университета
Серия 11. Медицина *
 - Вестник Санкт-Петербургской государственной
медицинской академии
 - Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова *
 - Вестник хирургии им. И.И. Грекова *
 - Водоснабжение и санитарная техника *
 - Военно-медицинский журнал *
 - Вопросы биологической, медицинской
и фармацевтической химии *
 - Вопросы вирусологии *
 - Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии *
 - Вопросы детской диетологии *
 - Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной
физической культуры
 - Вопросы наркологии *
 - Вопросы онкологии *
 - Вопросы питания *
 - Вопросы практической педиатрии *
 - Вопросы современной педиатрии *
 - Врач *
 - Гематология и трансфузиология *
 - Гигиена и санитария *
 - Дезинфекционное дело *
 - Детская и подростковая реабилитация
 - Детская онкология *
 - Детская хирургия *
 - Журнал акушерства и женских болезней *
 - Журнал микробиологии, эпидемиологии
и 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 *
-

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. Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (научного редактирования). Заключение и рекомендации научного редактора могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
19. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статью, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
20. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
21. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
22. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

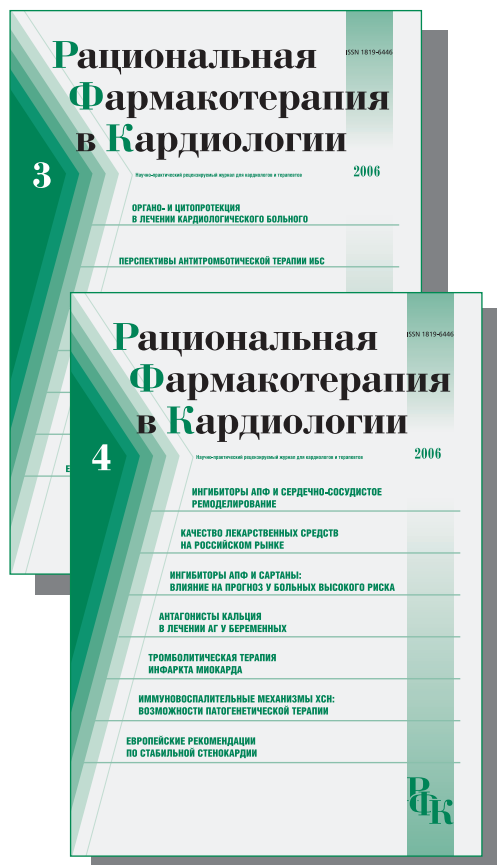
Статьи следует направлять по адресу:

Адрес редакции:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 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.

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

2007



Контактный телефон с кодом города
 Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

Кордафлекс® РД 40мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Качество швейцарских часов



Новое
для приема **Раз в День**



Оптимальный выбор при лечении АГ у пожилых больных



Кордафлекс® 20мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ РЕТАРД

Кордафлекс РД®

Рег. № ЛС-001219 от 03.02.2006

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина с контролируемым высвобождением 40 мг по 10 и 30 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 1 раз в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Кордафлекс® 20 мг

Рег. № П №012475/02 25.11.2003

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина ретард 20 мг по 30 и 60 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 2 раза в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

- **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нифедипину или любому другому компоненту препарата. Выраженная артериальная гипотензия с риском коллапса при сердечно-сосудистом шоке с дыхательными проявлениями. Нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью.
- **Побочное действие.** Гиперемия кожных покровов, артериальная гипотензия, периферические отеки, тахикардия.
- **Предупреждения.** У больных пожилого возраста начальную дозу следует снизить в 2 раза. Возможно лечение Кордафлексом РД и 20 мг беременных женщин. Следует избегать назначения Кордафлекса в период лактации.

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

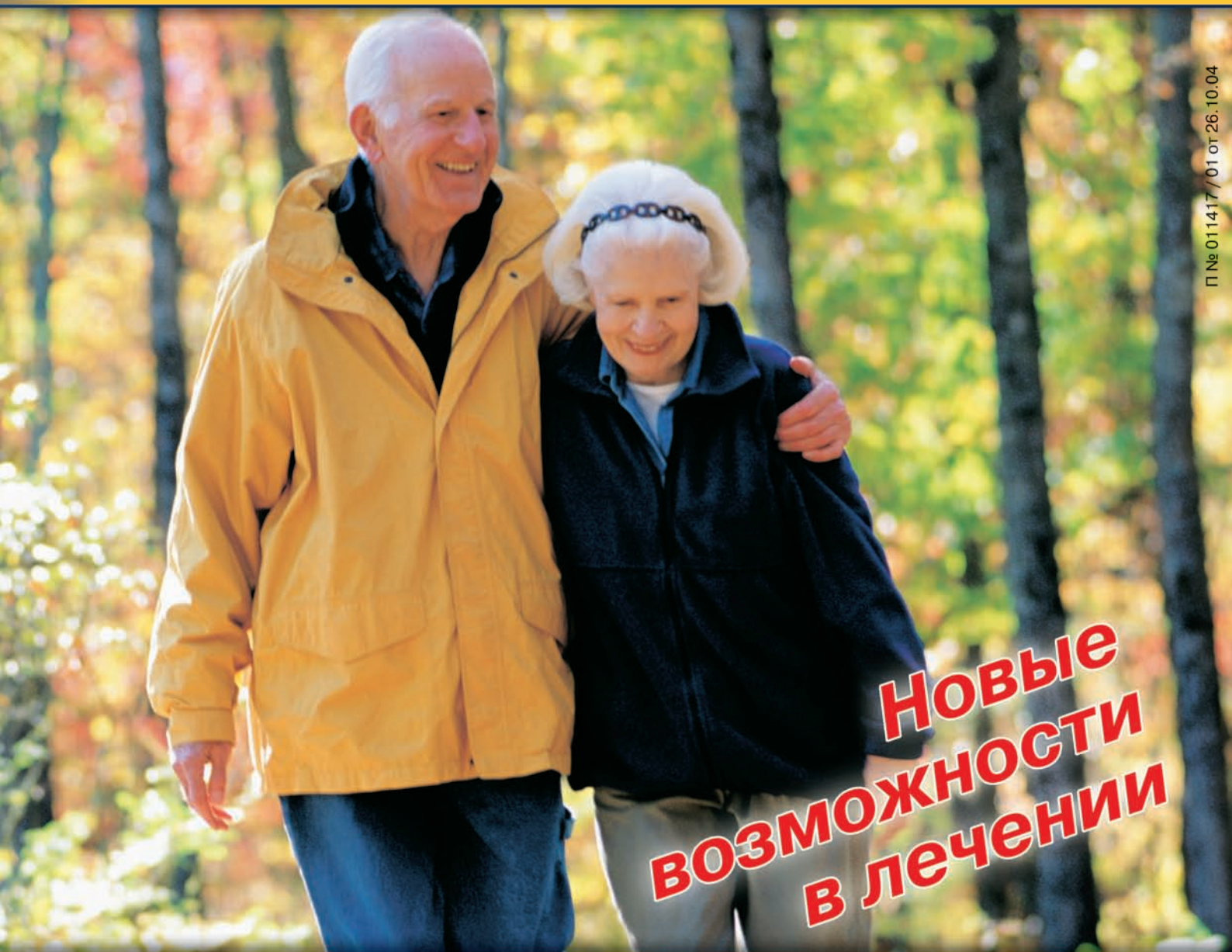
Региональные представительства:
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67



Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5—5 мг 1 раз в сутки



П № 011417/01 от 26.10.04

**Новые
возможности
в лечении**

- ✦ Уникальный двойной механизм действия
- ✦ Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия
- ✦ Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект
- ✦ Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

<http://www.berlin-chemie.ru>