

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

3

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2007

**ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ ИБС**

**ДЕПРЕССИЯ
И ИНФАРКТ МИОКАРДА**

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ
ПРЕПАРАТАМ**

**СТРЕСС КАК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ
ФАКТОР РИСКА**

**РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АПФ В СНИЖЕНИИ
СУММАРНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

РФК

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



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрава

При поддержке
Всероссийского научного
общества кардиологов



Столичная Издательская Компания

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

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

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)

Деев А.Д. (Москва)

Довгалевский П.Я. (Саратов)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Кательническая Л.И. (Ростов-на-Дону)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Савенков М.П. (Москва)

Сулимов В.А. (Москва)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород)

Фомина И.Г. (Москва)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Адрес редакции:

101990 Москва, Петроверигский пер., 10.

Тел. (495) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Издатель:

ООО "Столичная Издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: (495) 585-44-15, 518-14-20 (размещение рекламы)

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

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

109202, Москва, 1-я Фрезерная, дом 2/1, строение 1.

© 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, редакция от июля 2007). Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» включен в указанный Перечень.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 3

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

О некоторых ошибках и их причинах в лечении острого коронарного синдрома

Г.И. Зимарин, Ю.В. Бисюк 4

Фармакоэпидемиологический мониторинг использования антидепрессантов

у больных с тревожно-депрессивным синдромом в клинике внутренних болезней

Н.В. Иванова, Б.Б. Фишман, Г.И. Шварцман, Л.А. Фоменко,
А.А. Абдулин, М.С. Казымов, И.В. Самсонова, М.А. Бобырь 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы

воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко, В.В. Малахов,
В.П. Масенко, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова 10

Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата

биспролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени

С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич 15

Сравнительное влияние монотерапии и комбинированной терапии препаратом магния

и β -адреноблокатором на течение первичного пролапса митрального клапана с

нарушениями ритма сердца
Э.Г. Нуртдинова, А.Н. Закирова, Т.Б. Хайретдинова 22

Лечение больных эссенциальной гипертензией 1-2 степени метопрололом

тарtratом с анализом вариабельности ритма сердца

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин 27

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Головокружения в практике врача-интерниста

О.М. Драпкина, С.О. Чапаркина 33

Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается (Часть I)

Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев 41

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных

ишемической болезнью сердца

Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов 52

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска?

Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова 60

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при остром инфаркте миокарда:

когда начинать терапию и какой препарат использовать?

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина 68

Снижение суммарного сердечно-сосудистого риска у больных артериальной

гипертензией: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в свете

новых Европейских рекомендаций
М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина, З.Н. Токарева, А.А. Евдокимова 72

НОВОСТИ XVII ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Комментарий к новым Европейским Рекомендациям по лечению артериальной гипертонии (2007)

В.М. Горбунов77

Новые Европейские Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (2007): что нового в подходе к выбору лекарственного препарата?

С.Ю. Марцевич80

НОВОСТИ СЕКЦИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИИ ВНОК

Максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений – главная цель современной терапии больных высокого риска. Рандомизированное исследование по комплексной медикаментозной коррекции артериальной гипертонии и нарушений липидного обмена

Н.П.Кутишенко, В.В.Якусевич, А.А.Серажим, А.Д.Деев, С.Ю.Марцевич83

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

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

.....84

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

В.А. Сулимов112

А.И. Тарзиманова114

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

В.С. Шерашов115

НЕКРОЛОГИ

Памяти академика Любопы Ильиничны Ольбинской116

Памяти профессора Ирины Георгиевны Фоминой117

ИНФОРМАЦИЯ

Вниманию авторов118

Подписка на журнал119

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

CONTENTS

EDITORIAL3

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

About some mistakes and reasons for them in acute coronary syndrome treatment

G.I. Zimarin, Y.V. Bisyuk4

Pharmacoepidemiological monitoring of antidepressant usage in patients with anxious and depressive syndromes in internal medicine

N.V. Ivanova, B.B. Fischman, G.I. Schwartzman, L.A. Fomenko, A.A. Abdulin, M.S. Kazymov, I.V. Samsonova, M.A. Bobyr6

ORIGINAL STUDIES

The assessment of effects of combined therapy with mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease

I.V. Sergienko, V.V. Kukharchuk, S.A. Gabrusenko, V.V. Malakhov, V.P. Masenko, M.I. Tripoten, T.V. Balahonova10

Comparative evaluation of efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in patients with arterial hypertension 1-2 grade

S.N. Tolpygina, E.V. Shilova, S.Y. Martsevich15

Comparative effects of monotherapy with magnesium and combined therapy with magnesium and β -blocker on primary mitral valve prolapse with heart rhythm disorders

E.G. Nurtidinova, A.N. Zakirova, T.B. Khairtdinova22

Treatment of patients with essential hypertension 1-2 grade with metoprolol tartrate and analysis of heart rate variability

V.E. Oleinikov, V.A. Budanova, A.V. Kulyutsin27

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Vertigo in internal medicine practice

O.M. Drapkina, S.O. Chaparkina33

Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins. Part I

Y.A. Vasyuk, A.V. Lebedev41

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Resistance to antiplatelet drugs in patients with ischemic heart disease

D.H. Aynetdinova, A.E. Udovichenko, V.A. Sulimov52

POINT OF VIEW

Stress: what we actually know about this risk factor?

R.G. Oganov, G.V. Pogosova60

Angiotensin converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction: when to start therapy and which drug to use?

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpygina68

Reduction of cumulative cardiovascular risk in patients with arterial hypertension: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors according to the new European recommendations

M.N. Mamedov, N.A. Chepurina, Z.N. Tokareva, A.A. Evdokimova72

NEWS OF XVII EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION

Comments to the latest European Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (2007)

V.M. Gorbunov77

Recent European Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (2007): what is new in approach to choice of drug?

S.Y. Martsevich80

NEWS OF SECTION OF ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF CARDIOLOGISTS ON RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY

Maximal reduction of cardiovascular complications risk – the main task of modern therapy for high risk patients. Randomized study on comprehensive control on arterial hypertension and dyslipidaemia

N.P. Kutishenko, V.V. Yakusevich, A.A. Seragzim, A.D. Deev, S.Y. Martsevich83

THERAPY GUIDELINES

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

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 guidelines84

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

V.A. Sulimov112

A.I. Tarzimanova114

LETTER TO EDITOR

V.S. Sherashov115

OBITUARIES

In memory of Academician Lubov I. Olbinskaya116

In memory of Professor Irina G. Fomina117

INFORMATION

To author's attention118

Subscription to the journal119



ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

Перед Вами третий в 2007 году номер научно-практического рецензируемого журнала для кардиологов и терапевтов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Открывает номер статья Г.И. Зимарина и Ю.В. Бисюка, посвященная ошибкам в лечении острого коронарного синдрома. Авторами проведен анализ 312 медицинских карт больных острым коронарным синдромом, умерших в стационаре. Ошибки в назначении фармакотерапии выявлены в 45,8% случаев.

В статье Н.В. Ивановой и соавторов изучена реальная практика применения антидепрессантов при лечении тревожно-депрессивных расстройств в клинике внутренних болезней. Авторами сделан вывод о необходимости дифференцированного подхода к назначению антидепрессантов.

В рубрике «Оригинальные исследования» представлены работы по изучению эффективности фармакотерапии у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. И.В. Сергиенко и соавторы оценили влияние терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Продемонстрировано положительное влияние препарата на перечисленные параметры. В исследовании С.Н. Толпыгиной и соавторов изучена клиническая эквивалентность двух препаратов бисопролола – оригинального и генерика – у больных артериальной гипертонией 1 и 2 степени. Как оказалось, оригинальный препарат, при сходной с генериком переносимости, обладает лучшей эффективностью. В статье Э.Г. Нуртдиновой и соавторов продемонстрированы преимущества комбинированной терапии препаратом магния и бета-блокатором у больных первичным пролапсом митрального клапана с нарушениями ритма сердца. Наблюдался значимый эффект в отношении уменьшения суточного количества экстрасистол, контроля частоты сердечных сокращений, уменьшения признаков вегетативной дисфункции, нормализации внутрисердечной гемодинамики. В работе В.Э. Олейникова и соавторов представлены результаты эффективности 96-недельного применения метопролола тартрата в пролонгированной форме у больных артериальной гипертонией 1 и 2 степени. Показано, что длительная терапия этим препаратом способствует не только повышению качества жизни, но и обеспечивает прогностически значимое кардиопротективное действие.

В рубрике «Смежные проблемы кардиологии» представлены работы, посвященные головокружениям и депрессии, состояниям, часто наблюдающимся в кардиологической практике. О.М. Драпкина и С.О. Чапаркина дают определение и классифи-

кацию головокружений, представляют их клиническую картину и подходы к лечению. Ю.А. Васюк и А.В. Лебедев освещают вопросы коморбидности инфаркта миокарда и тревожно-депрессивных расстройств. В первой части статьи представлены данные о распространенности депрессии при инфаркте миокарда, патофизиологических механизмах, связывающих депрессию и ишемическую болезнь сердца.

В рубрике «Актуальные вопросы клинической фармакологии» представлена статья Д.Х. Айнетдиновой и соавторов, посвященная актуальной проблеме – резистентности к антитромбоцитарным препаратам.

Рубрику «Точка зрения» открывает статья Р.Г. Оганова и Г.В. Погосовой, в которой проанализированы результаты большого числа исследований последних лет, посвященных взаимосвязи стресса с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

С.Ю. Марцевич и С.Н. Толпыгина рассматривают проблему применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при остром инфаркте миокарда.

М.Н. Мамедов и соавторы обсуждают роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в снижении суммарного сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией, основываясь на положениях новых Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертонии.

Новым Европейским рекомендациям по артериальной гипертонии посвящены комментарии В.М. Горбунова и комментарии С.Ю. Марцевича, опубликованные в рубрике «Новости XVII Европейского конгресса по АГ». Перевод рекомендаций будет представлен вниманию читателей в одном из следующих номеров журнала.

В рубрике «Новости секции рациональной фармакотерапии в кардиологии ВНОК» Н.П. Кутишенко и соавторы представляют обоснование и дизайн нового исследования комплексной медикаментозной коррекции артериальной гипертонии и нарушений липидного обмена.

В этом номере журнала публикуются 2 часть рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов по ведению больных с фибрилляцией предсердий. Так как данные рекомендации вызывают большой интерес и являются поводом для дискуссий, журнал публикует разные точки зрения на проблему лечения фибрилляции предсердий – комментарии профессора В.А. Сулимова, комментарии А.И. Тарзимановой и письмо в редакцию В.С. Шерашова.

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

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

О НЕКОТОРЫХ ОШИБКАХ И ИХ ПРИЧИНАХ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Г.И. Зимарин, Ю.В. Бисюк

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1, Воронеж

О некоторых ошибках и их причинах в лечении острого коронарного синдрома

Г.И. Зимарин, Ю.В. Бисюк

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1, Воронеж

Цель. Провести анализ ошибок и их причин в лечении острого коронарного синдрома.

Материалы и методы. Проанализировано 312 медицинских карт больных острым коронарным синдромом, умерших в стационаре.

Результаты. При проведении экспертизы качества фармакотерапии ошибки были выявлены в 143 случаях неблагоприятных исходов (45,8%). Из всех ошибок в 60,8% случаев был выявлен неверный выбор лекарственного средства, а в 88,1% назначение лекарственных средств не соответствовало современным рекомендациям.

Заключение. Систематическое изучение ошибок в оказании экстренной кардиологической помощи и их причин позволит повысить ее качество на всех этапах.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, исходы, фармакотерапия, ошибки.

РФК 2007;3:4–5

About some mistakes and reasons for them in acute coronary syndrome treatment

G.I. Zimarin, Y.V. Bisyuk

City clinical hospital of emergency service №1, Voronezh

Aim. To make an analysis of mistakes and their reasons in acute coronary syndrome treatment.

Material and methods. 312 medical charts of patients with acute coronary syndrome, who were hospitalized and died in the hospital, were analyzed.

Results. Pharmacotherapy quality expertise revealed defects in 143 cases of fatal outcomes (45,8%). Among all mistakes 60,8% cases were caused by incorrect choice of drugs, and in 88,1% cases prescription of drugs didn't meet the requirements of up-to-date recommendations.

Conclusion. Systematic analysis of mistakes in providing cardiologic emergency service and their reasons will allow to increase in quality of service at all stages.

Key words: acute coronary syndrome, outcomes, pharmacotherapy, mistakes.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:4–5

Высокая заболеваемость и смертность при ишемической болезни сердца диктуют необходимость повышения качества проводимой фармакотерапии как на догоспитальном, так и на раннем госпитальном этапе [1,2].

При анализе качества лечения необходимо учитывать такие компоненты, как квалификация врача, оптимальное использование ресурсов, риск для пациента, удовлетворенность пациента взаимоотношениями с органами здравоохранения [3,4,5].

Дефекты в оказании медицинской помощи – это ненадлежащее исполнение медицинским работником своих профессиональных обязанностей, обусловившее неправильную диагностику и лечение больного, что может привести к неблагоприятному исходу [6,7].

Цель исследования – выявление и качественный анализ дефектов фармакотерапии острого коронарного синдрома и их причин.

Материал и методы

Нами изучено 312 случаев госпитализации больных с острым коронарным синдромом (ОКС), закончившихся неблагоприятным (летальным) исходом. У 275 больных (88,1%) на догоспитальном и раннем госпитальном этапе диагностирован инфаркт миокарда (ИМ), у 37 человек (11,9%) – ОКС, впоследствии верифицированный как инфаркт с зубцом Q или инфаркт без зубца Q.

При оценке качества проводимой фармакотерапии использовались клинические рекомендации Всероссий-

ского научного общества кардиологов (ВНОК) «Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме» [8], рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в отделениях экстренной помощи стационаров, разработанные в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе [9].

Результаты и обсуждение

При проведении экспертизы качества фармакотерапии дефекты были выявлены в 143 случаях с неблагоприятным исходом (45,8%).

При анализе качества лечения по критерию «оценка выбора лекарственного средства» дефекты были выявлены в 87 случаях (27,9%): 5 (3,5%) пациентам на догоспитальном этапе вводился гепарин при наличии противопоказаний, в 3 (2,1%) случаях была назначена ацетилсалициловая кислота (ранний госпитальный этап) пациентам, страдавшим язвенной болезнью, 77 (53,8%) больным на догоспитальном этапе проводилось обезболивание путем введения анальгина, что было расценено как неверный выбор лекарственного средства (ЛС) и 2 (1,4%) пациентам при лечении кардиогенного шока на раннем госпитальном этапе инфузионная терапия проводилась без учета параметров гемодинамики.

При оценке схем назначения ЛС в 12 (8,4%) случаях выявлено частичное несоответствие доз, кратности и пути введения гепарина.

Из побочных реакций выявлено 6 случаев кровотечения из острой язвы двенадцатиперстной кишки при назначении больным комбинации гепарина и аспирина и 1 случай геморрагического инсульта как осложнения антикоагулянтной терапии.

Отсутствие контроля безопасности лечения выявлено во всех 7 случаях лекарственной ятрогении.

Недопустимые комбинации ЛС отмечены в 3 (2,1%) случаях: одновременное назначение бета-адреноблокатора и антагониста кальция (верапамила), инфузия гепарина на растворе глюкозы (инактивирование антикоагулянта).

Несоответствие выбора ЛС современным рекомендациям выявлено в 126 случаях (88,1%): неадекватное проведение инфузионной терапии, нерациональное применение анальгетиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антиаритмических препаратов, антиагрегантов и антикоагулянтов. Тромболитическая терапия была проведена лишь 47 больным (15,1%), что объясняется не столько наличием противопоказаний к введению тромболитиков, сколько их отсутствием в достаточном количестве в городских стационарах.

Все 11 (7,7%) случаев необоснованной полипрагмазии касались назначения дополнительных к основному лечению ЛС с недоказанной клинической эффективностью (рибоксин, милдронат и др.).

Таким образом, установлен ряд типичных ошибок, связанных с нерациональным ведением больных с ОКС. Дефекты фармакотерапии ОКС встречаются на всех этапах лечебного процесса и могут приводить к негативным последствиям в состоянии пациентов.

Причинами дефектов медицинской помощи, которые имеют как объективный, так и субъективный характер являются недостаточная квалификация медицинского работника, невнимательное отношение к пациенту, нарушение преемственности при ведении пациента, неполноценное обследование, атипичное течение болезни, позднее обращение за медицинской помощью, нарушение пациентом предписанного порядка обследования или лечения, недостатки в организации лечебного процесса и отсутствие достаточных финансовых возможностей у стационаров для закупки высокоэффективных ЛС.

Выявление объективных и субъективных факторов, приводящих к ненадлежащему оказанию экстренной кардиологической помощи, может помочь в разработке комплекса мер по их устранению и тем самым снизить удельный вес неблагоприятных исходов.

Основными мероприятиями по снижению числа дефектов лечения ОКС являются совершенствование подготовки врачей бригад скорой медицинской помощи, терапевтов, кардиологов поликлиник и стационаров, врачей общей практики, повышение их профессионального уровня в вопросах неотложной кардиоло-

гии, а также обеспечение лечебно-профилактических учреждений высокоэффективными лекарственными препаратами для оказания экстренной кардиологической помощи. Руководителям подразделений стационаров, оказывающих экстренную кардиологическую помощь, необходимо проводить совместно с клиническим фармакологом постоянный контроль качества диагностики и фармакотерапии с последующими разборами на клиничко-анатомических и врачебных конференциях. Существенную роль в повышении качества оказания экстренной кардиологической помощи играют разработка и широкое внедрение в клиническую практику стандартов и протоколов ведения больных с ОКС. Большой проблемой является неадекватное обеспечение бригад скорой медицинской помощи и стационаров, оказывающих экстренную медицинскую помощь, современным диагностическим оборудованием и лекарственными препаратами. Возможно, данная задача будет решена в процессе осуществления национального проекта в области здравоохранения. Имеющие место существенные дефекты в организации работы могут быть преодолены только путем постоянного и систематического контроля за работой медицинского персонала со стороны администрации станций скорой медицинской помощи и стационаров, оказывающих экстренную медицинскую помощь.

Заключение

Проведение анализа качества лечения при оказании экстренной кардиологической помощи, выявление причин дефектов фармакотерапии могут способствовать развитию и совершенствованию механизмов его обеспечения и контроля, а это, как известно, является одним из значимых элементов для решения многих проблем неотложной кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Неблагоприятный исход оказания медицинской помощи. Москва-Иваново, 2001.
2. Доронкина М.В. Врачебные ошибки при диагностике различных заболеваний и пути их устранения на амбулаторном этапе. РМЖ. 2003; 6:7-8.
3. Томилин В.В., Соседко Ю.И. Обоснование основных понятий дефектов оказания медицинской помощи. Суд. мед. экспертиза 2000;6:4-8.
4. Хапий Х.Х., Старченко А.А., Шифман Е.М. Правовые аспекты деятельности врача. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003.
5. Белокриницкий В.И., Фиалко В.А. Анализ причин ошибок в диагностике острых форм ишемической болезни сердца. Скорая мед. помощь 2001;2:26-28.
6. Пашиных Г.А., Ившин И.В. Профессиональные преступления медицинских работников против жизни и здоровья. М.: Медицинская книга; 2006.
7. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Проблема ненадлежащего оказания медицинской помощи: методика изучения и актуальность. Мед. право 2003;1:3-5.
8. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме. Мед. кафедра 2002;2:11-15, 120-141.
9. Рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в отделениях экстренной помощи стационаров. СПб.: Невский Диалект; 2005.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ У БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ СИНДРОМОМ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Н.В.Иванова, Б.Б.Фишман, Г.И.Шварцман, Л.А.Фоменко, А.А.Абдулин,
М.С.Казымов, И.В.Самсонова, М.А.Бобырь

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова,
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого

Фармакоэпидемиологический мониторинг использования антидепрессантов у больных с тревожно-депрессивным синдромом в клинике внутренних болезней

Н.В. Иванова, Б.Б. Фишман, Г.И. Шварцман, Л.А. Фоменко, А.А. Абдулин, М.С. Казымов, И.В. Самсонова, М.А. Бобырь
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова,
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого

Цель. Изучить реальную практику применения антидепрессантов при лечении тревожно-депрессивных расстройств в клинике внутренних болезней.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 290 историй болезни пациентов, наблюдавшихся в Псковской областной больнице в 2004-2005 гг. с различными соматическими заболеваниями, сопровождавшимися тревожно-депрессивными расстройствами, при лечении которых использовались антидепрессанты.

Результаты. Больные страдали артериальной гипертонией (28%), ИБС (20%), сердечной недостаточностью (14%), цереброваскулярной патологией и патологией периферической нервной системы (18%), гастродуоденальной патологией (20%). Амитриптилин занимал первое место (49%) среди антидепрессантов в назначениях врачей. Затем по популярности следовали пароксетин (22%) и тианептин (12%). Частота использования других антидепрессантов не превышала 5%. Отмечены различия в использовании антидепрессантов у врачей различных специальностей.

Заключение. Необходим дифференцированный подход к назначению антидепрессантов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина имеют преимущество для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинике внутренних болезней, связанное с их хорошей переносимостью. Тем не менее, остаются клинические ситуации, при которых могут применяться трициклические антидепрессанты.

Ключевые слова: коморбидность, тревожно-депрессивные расстройства, психофармакотерапия, антидепрессанты.

РФК 2007;3:6-9

Pharmacoepidemiological monitoring of antidepressant usage in patients with anxious and depressive syndromes in internal medicine

N.V. Ivanova, B.B. Fischman, G.I. Schwartzman, L.A. Fomenko, A.A. Abdulin, M.S. Kazymov, I.V. Samsonova, M.A. Bobyr
St. Petersburg Medical Academy of postgraduate education
St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov.
Novgorod State University named after Yaroslav the Wise

Aim. To study antidepressant usage in treatment of anxious and depressive disorders in real internal medicine practice.

Material and methods. Retrospective analysis of 290 charts of patients, which were observed in Pskov region hospital from 2004 to 2005 was held. All patients suffered from different internal diseases and were treated with antidepressants because of anxious and depressive concomitant disorders.

Results. Arterial hypertension observed in 28% of patients, ischemic heart disease – in 20%, heart failure – in 14%, cerebrovascular and peripheral nervous system diseases – in 18% and gastroduodenal diseases – in 20% of patients. Amitriptyline took the first place (49%) among antidepressant prescriptions. Next antidepressants according to prescription popularity were paroxetine (22%) and tianeptine (12%). Rate of other antidepressant prescriptions were not higher than 5%. There were differences in antidepressant prescriptions between physicians of different specialties.

Conclusion. Reasonable approaches should be used to choose antidepressants. Selective serotonin reuptake inhibitors have benefit for the therapy of concomitant anxious and depressive disorders due to their good tolerability. Nevertheless tricyclic antidepressants are essential in some clinical situations.

Key words: comorbidity, anxious and depressive disorders, psychopharmacotherapy, antidepressants.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 3:6-9

Тревножно-депрессивные расстройства в настоящее время составляют одну из ведущих медико-социальных проблем. По разным данным, психосоматические расстройства являются широко распространенным дезадаптивным феноменом, который встречается в 20-50% популяции и часто своим аффективным компонентом имеет тревожные расстройства. Наиболее важными проявлениями социально-стрессовых нарушений являются общие неспецифические

расстройства в виде разного рода невротических реакций и состояний [1,2]. Экономические трудности, ломка привычных стереотипов, этнические конфликты, происходящие в нашей стране, – все это является испытанием для пределов адаптации человеческой психики [4]. Поэтому фактор эмоциональной напряженности в обществе проявляется в виде фактора риска (тревоги и депрессии) по своей мощности затмившего все иные.

Признаки тревожно-депрессивного расстройства имеют около 60% больных с соматической патологией [5]. При формировании депрессивных расстройств в клинике внутренних болезней возможны следующие клинические варианты: 1) в рамках коморбидных депрессивных расстройств, формирующихся без участия соматической патологии; 2) как депрессивная реакция на констелляцию психогенных и ситуационных факторов, связанных с семантической значимостью диагноза, изменениями качества жизни и ограничениями, вызванными соматическим страданием (нозогенные депрессии); 3) на фоне органических нарушений, обусловленных тяжестью соматического страдания, а также, возможно, приемом фармакологических препаратов (соматогенные депрессии). Список препаратов, обладающих в той или иной мере депрессогенными свойствами, превышает 120 наименований. Следует иметь в виду, что ятрогенные депрессии связаны с длительным приемом лекарственных средств. Тот факт, что при их отмене симптомы депрессии исчезают, может подтвердить эту связь. Ориентация врача на возможность развития депрессии должна иметь место при применении следующих групп препаратов – β -блокаторы, α -метилдопа, леводопа, эстрогены, кортикостероиды, холинергические средства, бензодиазепины, барбитураты и препараты, сходные с ними по действию, ранитидин, блокаторы кальциевых каналов, психотропные средства (галоперидол, рисперидон и др.); гипотензивные средства (алкалоиды раувольфии, пропранолол, верапамил, нифедипин); сердечные гликозиды (дигоксин); антиаритмические препараты 1 класса (новокаиномид); гиполипидемические средства [3]. В условиях столь частой полифармакотерапии у пожилых пациентов проблема ятрогенных депрессий становится все более актуальной.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на столь широкое распространение расстройств тревожно-депрессивного спектра, в клинике внутренних болезней нет единых принципов проведения психофармакотерапии при данной патологии – в связи с этим представляет интерес исследование применения психофармакотерапевтических средств, а именно антидепрессантов. Такие исследования позволяют не только оценить особенности использования лекарственных средств, в частности, степень следования врачей имеющимся рекомендациям, но и на основании полученных данных разработать предложения по включению фармакологических препаратов этого класса в больничный формуляр.

Цель исследования – изучить реальную практику применения антидепрессантов при лечении коморбидных состояний в клинике внутренних болезней.

Материалы и методы

Применена базовая методика фармакоэпидемиологии – качественный обзор использования препаратов (Drug Utilization Review - DUR). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с различными видами соматической патологии, в схему лечения которых были включены антидепрессанты. Были проанализированы 290 историй болезни пациентов, обратившихся за медицинской помощью в Псковскую областную больницу в период с 2004 по 2005 г. Учитывались следующие критерии: 1) наличие показаний для назначения данного класса лекарственных средств; 2) наличие клинически значимых лекарственных взаимодействий, которые могут увеличивать возможность токсических реакций или снижать эффективность проводимой терапии; 3) адекватность дозировки и продолжительности лечения; 4) документированность состояния пациента, включая психический статус в начале лечения и динамику в процессе терапии.

Изучалась частота назначения препаратов с ориентацией на торговые наименования.

Результаты

Среди изученных пациентов 76% составляли женщины и 24% мужчины. Возраст пациентов колебался от 43 до 76 лет и в среднем составлял 54,8 года. Коморбидные состояния были представлены артериальной гипертонией (28%), ИБС (20%), сердечной недостаточностью (14%), цереброваскулярной патологией и патологией периферической нервной системы (18%), гастродуоденальной патологией (20%).

У больных артериальной гипертонией в 44% случаев отмечались расстройства адаптации в виде тревожно-депрессивных реакций и тревожно-фобических расстройств (агорафобия, паническое расстройство), а также встречались симптомы неврологического и психопатического регистров с патологическими ощущениями в виде различных соматовегетативных симптомов-комплексов (56%). Это в одних случаях фиксация внимания на плохом самочувствии, разнообразные патологические ощущения в виде локальных или диффузных алгий: распирающие боли в голове или вертиго, боли в области сердца и груди, сжатие или покалывание в области сердца, боли в области эпигастрия, чувство нехватки воздуха, внутренняя дрожь или чувство тяжести за грудиной, которые сопровождаются чувством тревоги. Данную симптоматику можно назвать коморбидной, так как она характерна и для клинической картины сердечно-сосудистого заболевания, и для сопутствующей аффективной патологии. При этом, в большинстве случаев больные отмечали появление страха за свое здоровье. Для больных характерно сочетание соматовегетативных и вегето-сосудистых патологических ощущений с тревожной фиксацией на них.

У пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью наблюдалась разная степень выраженности тревожного, фобического синдромов, а также конверсионная симптоматика (ощущение кома и спазмов в горле), кардиофобическая и сенестопатическая симптоматика. В 30% случаев в клинической картине преобладали симптомокомплексы, выходящие за пределы симптоматики сердечно-сосудистых расстройств. В качестве фасада выступали соматоформные расстройства, имитирующие сердечно-сосудистую патологию, стойкие идиопатические алгии – головные боли, невралгии различной локализации. Явления соматизации, как правило, были сопряжены с тревожными опасениями за свое здоровье и преувеличением тяжести реально существующего соматического заболевания.

Для пациентов с цереброваскулярной патологией было характерно наличие тревожно-депрессивной, дисфорической, ипохондрической симптоматики, что проявлялось в цефалгиях, агрипнии, подавленном настроении, появлении разнообразных нозофобий, ипохондрических переживаний, озабоченности, страха инвалидизации и потери работы.

Для больных с гастродуоденальной патологией (синдром раздраженной кишки, билиарные расстройства) было характерно присутствие тревожно-депрессивной симптоматики. Отмечались дисфорические и конверсионные симптомы.

Диагноз расстройства тревожно-депрессивного спектра устанавливался на основании анамнеза, симптомов заболевания и анализа одного типичного дня из жизни больного, что в значительной мере зависело от опыта и квалификации врача. Документированность состояния пациента, включая психический статус

в начале лечения и динамику в процессе терапии, была удовлетворительной в 92% изучаемых случаев. На протяжении 2004 – 2005 гг. врачи отдавали предпочтение антидепрессантам, представленным в таблице.

Давая оценку данным препаратам, мы учитывали, что ингибиторы МАО в настоящее время не применяются в связи с высоким риском возникновения гипертензивного криза при взаимодействии с тираминсодержащими продуктами питания и некоторыми лекарственными средствами, в том числе трициклическими антидепрессантами. Врачи-гастроэнтерологи и неврологи наиболее часто назначали amitriptyline, кардиологи – рексетин и коаксил. Препараты леривон, феварин и гептрал использовались только в гастроэнтерологической практике, частота использования других препаратов не превышала 5% для всех врачебных специальностей. Amitriptyline следует с осторожностью применять при ишемической болезни сердца, аритмиях, сердечной недостаточности, так как он имеет очень серьезные противопоказания (острый и восстановительный период перенесенного инфаркта миокарда, декомпенсированные пороки сердца, нарушения внутрисердечной проводимости, гипертоническая болезнь III стадии, острые заболевания печени и почек с выраженным нарушением функций, заболевания системы крови, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, закрытоугольная глаукома, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, атония мочевого пузыря и т. п.), тем не менее он занимал третье место среди антидепрессантов в назначениях кардиологов.

Антидепрессанты не назначались совместно с препаратами своего класса ни в одном из рассматриваемых

Частота назначения антидепрессантов (торговые названия)

Препарат	Международные непатентованные названия	Средняя суточная доза, мг/сут	Интервал применяемых доз, мг/сут	% назначений в общей выборке
Циклические соединения				
Амитриптилин	амитриптилин	75	25 - 150	49
Леривон	миансерин	60	30 - 90	3,5
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина				
Феварин	флувоксамин	100	50 - 200	4,5
Профлузак	флуоксетин	20	10 - 40	5
Паксил	пароксетин	20	10 - 40	4
Рексетин	пароксетин	20	10 - 40	18
Антидепрессанты других групп				
Коаксил	тианептин	25	12,5 - 50	12
Гептрал	адеметионин	в/в – 600 п/о – 1200	400 – 800 800 – 1600	4

мых случаев. В 7 % историй болезни отмечены неблагоприятные лекарственные сочетания антидепрессантов с сердечными гликозидами и бета-блокаторами.

Обсуждение

Антидепрессанты могут с успехом применяться для лечения не только расстройств настроения, но также и тревожно - депрессивных расстройств, расстройств пищевого поведения и хронических болевых синдромов в клинике внутренних болезней. Показана их эффективность при явлениях соматизации, которые, как правило, сопряжены с тревожными опасениями пациентов за свое здоровье и преувеличением тяжести реально существующего соматического заболевания. Эти больные активно ищут помощи, требуют все новых консультаций, дополнительных обследований, установления «точного» диагноза, тщательно регистрируют изменения физиологических параметров (следят за пульсом, измеряют артериальное давление и пр.). Выявленные у пациентов симптомы депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств разной степени выраженности значительно снижают качество жизни и приверженность терапии основного заболевания. Новые возможности использования антидепрессантов, вероятно, еще не раскрыты. Термин «антидепрессант» является слишком узким, и применение данных препаратов при состояниях, отличных от депрессии, требует дополнительного разъяснения больным. В каждом стационаре должна быть разработана стратегия рационального и безопасного применения препаратов данного класса.

Заключение

При назначении психофармакологического препарата врач должен помнить о его вегетотропной активности, а также соматотропных эффектах.

Одномоментное назначение двух антидепрессантов или более не рекомендуется, поскольку может возрасти риск побочных эффектов.

Необходим дифференцированный подход к назначению антидепрессантов. В случае преобладания в структуре депрессивного синдрома тревоги и ажитации целесообразно назначение антидепрессантов с седативным действием, а в случае преобладания симптоматики заторможенности и апатии — со стимулирующим. Препараты сбалансированного действия можно назначать в обоих случаях. К седативным антидепрессантам относят азафен, amitриптилин, миансерин, тримипрамин, тразодон, флувоксамин. К антидепрессантам-стимуляторам относят имипрамин, моклобемид, ребоксетин, флуоксетин. К антидепрессантам с более широким, сбалансированным спектром действия относят мапротилин, кломипрамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, тианептин.

Больные должны наблюдаться регулярно, особенно

в первые недели лечения, с целью контроля возможных суицидальных тенденций. По этой же причине антидепрессанты нужно назначать в минимально необходимых дозах, учитывая опасность токсических реакций в случае передозировки, особенно трициклических антидепрессантов.

Лечение должно проводиться в режиме оптимальных доз в течение как минимум 2-3 нед до развития тимоаналептического эффекта, а после купирования депрессивной симптоматики — не менее 4-6 мес, что обусловлено спонтанной длительностью ремиссии и высокой вероятностью развития рецидива в этот период.

Формуляр лечебного учреждения должен включать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (успех селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, сместивший трициклические антидепрессанты с позиции средств первого выбора, базируется не на различиях в эффективности, а, скорее, связан с хорошей их переносимостью и высоким терапевтическим индексом). Тем не менее, трициклические антидепрессанты (амитриптилин) остаются полезными при лечении пациентов с тревожно - депрессивными расстройствами в гастроэнтерологии, а также при хронических болевых синдромах (например, диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии или невралгии тройничного нерва). Использование ингибиторов МАО в связи с их токсичностью в клинике внутренних болезней должно быть ограничено. Антидепрессант с мягким стимулирующим действием адеметионин может использоваться гастроэнтерологами при гепатогенной энцефалопатии, поскольку является не только психотропным средством, но и гепатопротектором. Миансерин не только обладает тимоаналептическим и седативным действием, но и прямо влияет на моторику толстой кишки. Включение этого препарата в формуляр лечебно-профилактического учреждения позволяет с успехом применять его как при центральных, так и при «периферических» вариантах синдрома раздраженной кишки.

Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 2000; 496 с.
2. Александровский Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; 240 с.
3. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. М.: Бином, 2004; 415 с.
4. Дмитриева Т.Д., Положий Б.С. Психическое здоровье населения в условиях реформирующего общества. Экология человека, 2001; 4: 5-8.
5. Симаненков В.И. Психозомоциональный стресс и соматизированные личностные расстройства. Тезисы симпозиума «Стресс — индуцированные заболевания внутренних органов и возможности их коррекции». СПб, 2005: 1-3.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко, В.В. Малахов, В.П. Масенко, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрави, Москва

Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко, В.В. Малахов, В.П. Масенко, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрави, Москва

Цель. Изучить влияние терапии корректором метаболизма милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса. Больные основной группы (n=30) на фоне стандартной терапии проводили лечение милдронатом в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 3 месяцев. Больные группы сравнения (n=30) продолжали получать подобранную стандартную терапию. Определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аспаратаминотрансминазы (АСТ), аланинаминотрансминазы (АЛТ), креатинкиназы (КК), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), липопротеида (α) (Лп(α)), оксида азота NO₂. Выполняли исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии.

Результаты. У пациентов основной группы не выявлено достоверных отличий ХС, ХС ЛПВП и ТГ до и на фоне терапии милдронатом. Через 3 месяца терапии милдронатом отмечено снижение уровня ХС ЛПНП (исходно 3.06 ± 1.32 , на фоне терапии 2.7 ± 1.0 ммоль/л, $p < 0.05$). У больных, получавших милдронат, отмечено достоверное снижение уровня СРБ – с 1.5 ± 1.8 до 1.0 ± 1.1 мг/л ($p < 0.01$) и отсутствие достоверного снижения уровня ИЛ-6 – исходно 3.7 ± 2.3 до 3.4 ± 1.8 пг/мл ($p > 0.05$). В обеих группах не было достоверного изменения уровня Лп(α). После проведения терапии отмечено недостоверное увеличение ПЗВД. На фоне терапии милдронатом отмечено повышение уровня NO₂ в сыворотке крови: исходно 33.5 ± 10.0 мкмоль/л, на фоне терапии 44.1 ± 32.3 мкмоль/л ($p < 0.05$).

Заключение. Таким образом, настоящая работа продемонстрировала, что использование корректоров метаболизма оказывает положительное влияние на липидный спектр и факторы воспаления у больных ИБС.

Ключевые слова: корректор метаболизма, липидный спектр, факторы воспаления, милдронат, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2007;3:10–14

The assessment of effects of combined therapy with mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease

I.V. Sergienko, V.V. Kukharchuk, S.A. Gabrusenko, V.V. Malakhov, V. P. Masenko, M. I. Tripoten, T.V. Balahonova

Russian Cardiological Research Complex of Roszdrav, Moscow

Aim. To study the effect of treatment with metabolic corrector mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 60 patients with IHD (stable exertional angina, II-IV functional class) were included in to the study. They were split in two groups. Patients of the main group (n=30) were treated with mildronate (1000 mg per day during 3 months) combined with standard therapy. Patients of the second group (n=30) received the standard therapy only. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), cholesterol of low density lipoprotein (LDL-C), cholesterol of high density lipoprotein (HDL-C), aspartate aminotransaminase (AST), alanine aminotransaminase (ALT), creatine kinase (CK), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), lipoprotein (α) (Lp(α)), NO₂ were determined. Besides endothelium dependent vasodilatation of brachial artery was studied.

Results. TC, HDL-C and TG levels did not differ before and after treatment with mildronate, but LDL-C level significantly reduced (from 3.06 ± 1.32 to 2.7 ± 1.0 mmol/l, $p < 0.05$) in IHD patients after 3 months of mildronate treatment. There was significant decrease in CRP level (from 1.5 ± 1.8 to 1.0 ± 1.1 mg/l, $p < 0.01$) and absent of IL-6 level difference (before treatment – 3.7 ± 2.3 and after treatment – 3.4 ± 1.8 pg/ml, $p > 0.05$). The significant change of Lp(α) was not found in both groups. Increase in endothelium dependent vasodilatation was noted after mildronate treatment. Besides increase in NO₂ level in blood was detected (from 33.5 ± 10.0 to 44.1 ± 32.3 μmol/l, $p < 0.05$).

Conclusion. Data of the study demonstrated that metabolic correctors exert positive influence on lipid profile and inflammatory factors in patients with IHD.

Key words: metabolic corrector, lipid profile, inflammatory factors, mildronate, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:10–14

Распространённость ишемической болезни сердца (ИБС) диктует необходимость поиска новых подходов к лечению [1]. В настоящее время лечение направлено на уменьшение потребления кислорода миокардом и увеличение его доставки. Но часто этих методов оказывается недостаточно. Поэтому вызывает интерес группа препаратов, позволяющих корректировать метаболизм миокарда, т.е. устранять нежелательные изменения метаболизма, вызванные ишемией [2].

Корректоры метаболизма положительно влияют на клиническую картину, улучшают кровоснабжение миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличивают фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [3,4]. В настоящее время используются два пути коррекции метаболизма. Первый путь – это блокирование 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазы на внутренней мембране митохондрий, что ведёт к снижению бета-окисления жирных кислот. Недостатком данного пути является то, что митохондрии всё равно

перегружаются жирными кислотами. Более оправданным является частичное блокирование переноса жирных кислот через мембрану митохондрии. Таким эффектом обладает милдронат, который снижает синтез карнитина, что ведёт к уменьшению транспорта жирных кислот через мембрану [5,6].

Нам представляется интересным изучить другие возможные эффекты корректора метаболизма милдроната, которые можно ожидать, исходя из механизмов его действия. Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При назначении милдроната увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина [7,8]. Уменьшение количества карнитина ведёт к снижению переноса жирных кислот через мембраны митохондрий, увеличение гамма-бутиробетаина приводит к увеличению синтеза NO. NO является вазодилатором, поэтому можно ожидать улучшения функции эндотелия. Так как в условиях ишемии миокарда процесс бета-окисления жирных кислот нарушается, то митохондрии перегружаются свободными жирными кислотами, ацилкарнитином и ацил-коэнзимом А [9]. Это ведёт к нарушению транспортной функции мембраны – частичному блокированию Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулаума (кальциевый насос), Na^+ , K^+ -АТФазы сарколеммы (Na^+ и K^+ насосы) и аденин-нуклеотид-трансферазы (АТФ-насос) [10]. Следовательно, при назначении милдроната и нормализации данных процессов можно рассчитывать на изменение липидного спектра и изменение факторов воспаления.

В настоящей работе мы изучали влияние терапии милдронатом на три патогенетических звена атеросклероза: нарушение липидного обмена, факторы воспаления и функцию эндотелия.

Материал и методы

Исследование проведено как одноцентровое открытое контролируемое нерандомизированное. Было включено 60 больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК), все мужчины. Во всех случаях диагноз подтверждён данными коронароангиографии. Все больные были разделены на 2 группы, по 30 человек в каждой. Больным основной группы на фоне стандартной терапии проводили лечение милдронатом (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) в дозе 1000 мг (по 500 мг 2 раза в день) на протяжении 3 месяцев. Больные контрольной группы продолжали получать подобранную стандартную терапию, включающую бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, аспирин, статины.

Критериями исключения были сахарный диабет, гипертиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (креатинин более 150 мкмоль/л), начало приема ги-

полипидемических препаратов менее чем за 1 мес до включения в исследование, уровень печеночных трансаминаз выше 50 Е/л или креатинкиназы выше 400 Е/л, острый инфаркт миокарда менее 3 мес до визита 1, искусственный водитель ритма, синкопальные состояния или сердечный приступ неясной этиологии в течение года до включения в исследование, нестабильная стенокардия, кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика давностью менее 6 мес, III или IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, стеноз ствола левой коронарной артерии, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, постоянная форма мерцательной аритмии или трепетания предсердий, необходимость приёма лекарственных средств, затрудняющих интерпретацию изменений сегмента ST на ЭКГ, приём амиодарона в течение последних 3 мес, депрессия ST в покое более 1 мм, гипертрофия миокарда левого желудочка в сочетании с симптомом перегрузки (ST-T), увеличение продолжительности комплекса QRS более 0,12 с, синдром предвозбуждения желудочков, выраженная над- и желудочковая тахикардия, неконтролируемое лекарственными средствами повышенное АД (САД > 180 мм рт. ст. и ДАД > 95 мм рт. ст.), злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков, тяжёлые сопутствующие заболевания с неблагоприятным краткосрочным прогнозом (например, злокачественные опухоли), невозможность проведения нагрузочных проб.

На протяжении всего исследования больным было предписано соблюдение гиполлипидемической диеты. Подобранная ранее терапия по поводу основного заболевания не менялась в ходе исследования, кроме приёма короткодействующих нитратов.

Обследование пациентов обеих групп проводили дважды – перед включением в исследование и через 3 мес после лечения. Методами контроля служили общеклиническое обследование, заполнение пациентом опросника качества жизни, регистрация ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), общий и биохимический анализ крови. В биохимическом анализе определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аспартатаминотрансаминазы (АСТ), аланинаминотрансаминазы (АЛТ), креатинкиназы (КК).

В сыворотке крови с помощью иммуноферментных методов определяли уровни С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), липопротеида (α) (Лп(α)), метаболита NO (оксида азота) NO_3^- .

ЭхоКГ была выполнена на ультразвуковом аппарате Isota Biomedical Carier Plus. Методом ЭхоКГ оценивали ФВ ЛЖ (по Симпсону), конечный диастолический

размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), размер аорты (АО).

Исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии выполняли в режиме двухмерного сканирования фиксированием изменения в диаметре плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция). Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба, изображение фиксировалось последовательно в покое, в течение реактивной гиперемии. Для каждого пациента исследователь рассчитывал потокзависимую вазодилатацию, характеризующую эндотелийзависимый ответ, равный отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представляются в процентном соотношении.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента и Вилкоксона, точного теста Фишера для качественных показателей.

Результаты

Средний возраст больных основной группы составлял 58 ± 7 лет. У всех больных выявлено наличие факторов риска: один фактор риска отмечен у 9 (30%) больных, два фактора риска – у 17 (57%), три – у 4 (13%). Отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу был у 11 (37%) человек, 4 (13%) пациента курили, у 16 (53%) больных была артериальная гипертония; 10 (33%) больных ранее перенесли операцию коронарного шунтирования, 11 человек (37%) – процедуру эндоваскулярной реваскуляризации. По поводу основного заболевания все пациенты получали аспирин и статины, 24 (80%) – бета-блокаторы, 17 (57%) – ингибиторы АПФ, 8 (26%) – нитраты. Индекс массы тела составил в среднем $28,4 \pm 4,6$ кг/м².

Средний возраст больных контрольной группы – 55 ± 6 лет. Один фактор риска выявлен у 7 (23%) больных, два – у 18 (60%), три – у 5 (17%). У 9 (30%) человек был отягощенный по атеросклерозу семейный анамнез, курили 6 (20%) человек, артериальная гипертония отмечена у 14 (47%) человек. Операция коро-

Таблица 1. Показатели АСТ, АЛТ и КК на фоне лечения милдронатом

Показатель	АСТ, ммоль/л	АЛТ, ммоль/л	КК, ммоль/л
Исходные данные	22.03 ± 10.77	30.63 ± 25.18	94.17 ± 52.51
Через 3 мес терапии	23.59 ± 8.74	28.21 ± 16.49	92.31 ± 33.19

нарного шунтирования выполнена 8 (27%) больным, эндоваскулярная реваскуляризация – 14 (47%). По поводу основного заболевания все больные получали аспирин и статины, 20 (67%) пациентов – бета-блокаторы, 19 (63%) – ингибиторы АПФ, 8 (27%) – нитраты. Индекс массы тела составил $27,8 \pm 4,1$ кг/м².

Все пациенты хорошо переносили милдронат, побочных явлений не наблюдалось. Не отмечено изменения уровней АСТ, АЛТ, КК (табл. 1).

По данным опросника отмечено уменьшение количества приступов стенокардии с $2,3 \pm 1,77$ до $1,73 \pm 1,31$ раз в сутки, соответственно уменьшилось и количество используемых доз короткодействующих нитратов (нитроглицерин, нитроминт-спрей, изокет-спрей) с $1,73 \pm 1,62$ до $1 \pm 1,41$ раз в сутки.

По данным ЭхоКГ, значимых изменений объемов сердца и фракции выброса на фоне лечения милдронатом не обнаружено (табл. 2).

Не отмечено изменений липидного спектра у пациентов контрольной группы (табл. 3).

У пациентов основной группы в конце лечения милдронатом выявлено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходными данными (см. рисунок). Достоверные изменения в содержании ХС, ХС ЛПВП и ТГ не обнаружены.

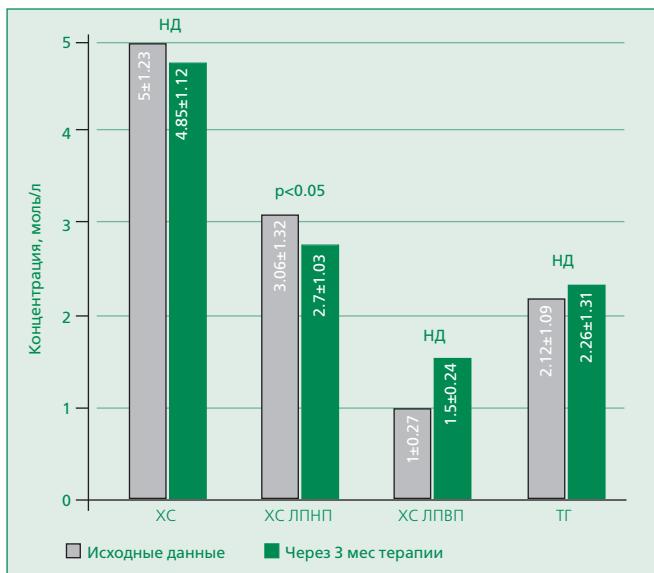
Анализ динамики факторов воспаления показал, что уровень СРБ и ИЛ-6 у больных группы сравнения достоверно не изменился: СРБ – исходно $1,6 \pm 1,9$ мг/л, через 3 мес $1,7 \pm 1,6$ мг/л ($p > 0,05$), ИЛ-6 – исходно $3,5 \pm 2,6$ пг/мл, через 3 мес $3,4 \pm 2,3$ пг/мл ($p > 0,05$). У больных, получавших милдронат, отмечено достоверное снижение уровня СРБ – с $1,5 \pm 1,8$ до $1,0 \pm 1,1$ мг/л ($p < 0,01$) и отсутствие достоверного снижения уровня ИЛ-6 – исходно $3,7 \pm 2,3$ до $3,4 \pm 1,8$ пг/мл ($p > 0,05$).

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ на фоне лечения милдронатом

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходные данные	через 3 мес	исходные данные	через 3 мес
АО, см	3.42 ± 0.43	3.59 ± 0.55	3.58 ± 0.64	3.71 ± 0.92
ЛП, см	3.65 ± 0.50	3.69 ± 0.48	3.59 ± 0.67	3.56 ± 0.82
КДР, см	$5,62 \pm 0.56$	$5,61 \pm 0.60$	$5,53 \pm 0.46$	$5,48 \pm 0.82$
КСР, см	3.63 ± 0.61	3.60 ± 0.67	3.52 ± 0.76	3.46 ± 0.87
ФВ ЛЖ, %	54.4 ± 10.73	56.1 ± 6.83	56.3 ± 8.29	57.6 ± 7.42

Таблица 3. Липидный спектр пациентов контрольной группы через 3 мес наблюдения

Период исследования	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Исходные данные	4.8±1.38	3.12±1.05	1.2±0.26	1.94±0.98
Через 3 мес	4.7±1.17	3.02±0.91	1.34±0.79	2.2±1.24



Динамика липидного спектра у больных основной группы на фоне приема милдроната.

В обеих группах не было достоверного изменения уровня ЛП(α): в основной группе 39 ± 40 и 33.5 ± 35.5 пг/мл ($p > 0.05$), в группе сравнения 42.3 ± 39.8 и 39.9 ± 41.6 пг/мл ($p > 0.05$) соответственно.

Нарушение функции эндотелия исходно выявлено у 9 (30%) больных основной группы и у 7 (23%) больных группы сравнения. В основной группе в среднем до лечения процент потокзависимой вазодилатации составил $5.01 \pm 1.74\%$. После терапии отмечено увеличение данного показателя, однако недостоверное – $5.31 \pm 2.38\%$ ($p > 0.05$). В группе сравнения ПЗВД составила 4.87 ± 2.51 и $4.73 \pm 2.16\%$ ($p > 0.05$) соответственно.

На фоне терапии милдронатом отмечено достоверное повышение уровня NO_3 в сыворотке крови: исходно 33.5 ± 10.0 мкмоль/л, на фоне терапии – 44.1 ± 32.3 мкмоль/л ($p < 0.05$). Уровень NO_3 в группе сравнения значимо не изменился – 38.7 ± 11.2 и 36.9 ± 24.7 мкмоль/л ($p > 0.05$).

Таким образом, терапия милдронатом в дозе 1000 мг в сутки в течение 3 мес привела к снижению уровня ХС ЛПНП, СРБ и повышению уровня NO_3 .

Обсуждение

Использование корректоров метаболизма, к которым относится милдронат, в кардиологической практике началось около 15 лет назад [7,8]. Эти препараты «переключают» метаболизм кардиомиоцитов с ис-

пользования жирных кислот для образования АТФ на использование глюкозы. Хотя этот путь и не является наиболее энергетически выгодным, он позволяет нивелировать метаболические сдвиги в миокарде, вызванные недостатком кислорода. В первую очередь, это перегрузка митохондрий жирными кислотами и накопление таких продуктов нарушенного метаболизма, как ацилкарнитин и ацил-коэнзим А [11,12].

Процесс бета-окисления жирных кислот требует использования большого количества кислорода. В результате накапливается избыточное количество протонов и лактата [10]. Свободные жирные кислоты, перегружая митохондрию, блокируют окисление глюкозы в случае реперфузии ишемизированного миокарда [13], а интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в постшемический период снижает функциональные возможности сердца [11].

К естественным механизмам защиты кардиомиоцитов при ИБС также можно отнести переход на использование глюкозы. Такое изменение метаболизма происходит в гибернирующем миокарде [14].

Полученные в ходе исследования данные о снижении количества приступов стенокардии и уменьшении использования короткодействующих нитратов на фоне приёма милдроната соответствуют результатам наших предыдущих работ, где было также выявлено влияние терапии милдронатом на перфузию миокарда ЛЖ и на параметры центральной гемодинамики [15–17]. Было показано, что применение милдроната в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 нед ведёт к положительному изменению клинической картины у больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения) за счет уменьшения частоты ангинозных приступов и, соответственно, количества используемых короткодействующих нитратов. Также улучшается такой объективный показатель, как толерантность к физической нагрузке, по данным велоэргометрии. Кроме того, по данным радионуклидной перфузионной сцинтиграфии, уменьшается глубина дефектов перфузии миокарда ЛЖ и стрессиндуцируемая ишемия [16]. Использование милдроната у больных ИБС (постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения), по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии, ведёт к увеличению ФВ ЛЖ и положительному изменению временных параметров систолы и диастолы ЛЖ - пиковой скорости заполнения ЛЖ, пиковой скорости изгнания и к снижению времени пикового наполнения. Нами была подтверждена возможность использования метаболи-

ческих корректоров для терапии больных ИБС и/или недостаточностью кровообращения на фоне стандартной терапии [17].

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что милдронат оказывает и другие эффекты. Уменьшение количества ХС ЛПНП можно объяснить нормализацией функции мембраны кардиомиоцитов, что обуславливает лучшее связывание ЛПНП с рецепторами апоВ100. Не совсем понятен механизм снижения уровня СРБ. Известно, что у больных атеросклерозом происходят определенные клеточные и гуморальные сдвиги. Увеличивается активность цитокинов, белков острой фазы, ростовых факторов, молекул адгезии. Установлено, что основным фактором, инициирующим синтез С-реактивного белка гепатоцитами, являются цитокины, прежде всего интерлейкин 6 (ИЛ-6) [18]. Поскольку СРБ, интерлейкины и молекулы адгезии являются маркерами воспаления, связанными с прогрессированием атеросклероза, то снижение их уровня может расцениваться как положительный эффект. Возможно, милдронат способствует ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов 1 (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), обладающих провоспалительной направленностью действия [19].

Увеличение уровня NO₃ объясняется тем, что милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, из которого синтезируется карнитин. Терапия милдронатом приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO. NO очень быстро распадается на метаболиты, из которых наиболее доступным биохимическим маркером для исследования состояния функции эндотелия является именно NO₃. Следует заметить, что при этом наблюдавшееся в нашем исследовании незначительное улучшение функции эндотелия (увеличение ПЗВД) носило недостоверный характер. Возможно, это объясняется тем, что включенные в исследование больные уже принимали ингибиторы АПФ и статины, которые, как известно, положительно влияют на эндотелиальную функцию [20, 21], а также необходимостью более длительной терапии.

Положительное влияние корректоров метаболизма на липидный спектр было показано в ряде работ [22, 23]. У больных ИБС препараты этой группы оказывали нормализующее влияние на соотношение про- и антиатерогенных фракций липидов крови [24].

Заключение

Таким образом, настоящая работа продемонстрировала, что использование корректора метаболизма милдроната приводит не только к антиангинальному и антиишемическому эффекту, но и изменяет липидный спектр, снижая уровень ХС ЛПНП и С-реактивного белка, важного фактора воспаления у больных ИБС, и повышает содержание NO₃, регулирующего эндотелиальную функцию. Следовательно, добавление мил-

дроната к стандартной терапии у пациентов с ИБС может способствовать достижению целевых уровней липидов на фоне приема статинов в более высоком проценте случаев. Снижение уровня СРБ, раннего маркера воспалительных процессов, позволяет надеяться, что корректоры метаболизма участвуют и в процессе стабилизации атеросклеротической бляшки, внося свой вклад в предупреждение развития острых коронарных событий.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004.
2. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A-thiolase. *Circ Res* 2000;86:580–8.
3. Bricaud H, Brottier L, Barat JL et al. Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(Suppl 4):861–5.
4. Hansen PR. Myocardial reperfusion injury: experimental evidence and clinical relevance. *Eur Heart J* 1995;16:734–40.
5. Lopaschuk GD. Fatty acid and glucose metabolism: a target for intervention. In: Harse DJ, ed. *Metabolic approaches to ischaemic heart disease and its management*. London: Science Press, 1998; P. 44–57.
6. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial *JAMA*. 2004;291:309–16.
7. Гуревич М.В., Гуревич К.Г. Применение метаболических препаратов триметазидина и милдроната при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и их сочетании. *Фарматека* 2002;(4):24–7.
8. Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачева Т.А., Мамчур С.Е. Миокардиальная цитопротекция ингибитором β -окисления жирных кислот милдронатом в виде монотерапии и в сочетании с β -адреноблокатором атенололом у больных постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Кардиология* 2003;43:15–8.
9. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res* 1996;79:940–8.
10. Altarejos JY, Taniguchi M, Clanachan AS, et al. Myocardial ischemia differentially regulates LKB1 and an alternate 5'-AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005;280:183–90.
11. Lopaschuk GD, Wambolt R, Barr L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:135–44.
12. Lopaschuk GD, Stanley WC. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *Circulation*. 1997;95:313–5.
13. Lopaschuk G, Belke D, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:263–76.
14. Dorbala Sh, Di Carli MF. Metabolic imaging of myocardial stunning. *Circulation*, 1992;86(6):1671–91.
15. Наумов В.Г., Сергиенко И.В., Малахов В.В. Влияние курсовой терапии милдронатом на ишемию миокарда у больных ишемической болезнью сердца. VI Российская конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», М., 2005: 148.
16. Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. *Кардиология* 2005;2:43–5.
17. Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Габрусенко С.А., и др. Влияние терапии корректорами метаболизма на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения. *РФК* 2007: в печати.
18. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–72.
19. Wahre T, Yundestat A, Smith C, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2004;109: 1966–72.
20. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481–7.
21. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001;88:1291–4.
22. Корягина Н.А., Василец Л.М., Туев А.В. Возможности милдроната в комплексной антиаритмической терапии желудочковой экстрасистолы у пациентов с ишемической болезнью сердца. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», М., 2007: 122–123.
23. Зорькина А.В., Александровский А.А., Бин Хатабин Х.А.А. Влияние милдроната и мексидола на некоторые показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца. Там же.
24. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Фролов А.А. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология. *Лечащий врач* 2003;(4):23–8.

МИЛДРОНАТ®

Цитопротективное средство
уникального действия

Цитопротективное средство
уникального действия



Оптимальная доза
1г в сутки

- защищает клетки от ишемических повреждений при стенокардии, хронической сердечной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения;
- повышает толерантность к физической нагрузке при ишемии и у здоровых людей.

Grindex

КОНКОР®

Покоряет сердца!



1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Безопасность применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с АГ

Конкор® Кор – специальная форма для лечения хронической сердечной недостаточности



СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА БИСОПРОЛОЛА И ЕГО ГЕНЕРИКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ

С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертонией 1–2 степени

С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Изучить клиническую эквивалентность 2 препаратов бисопролола у больных артериальной гипертонией (АГ) 1–2 степени.

Материал и методы. Проведено открытое перекрестное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и переносимости оригинального (Конкор, NYCOMED и Merck KGaA, Германия) и генерического (Бисогамма, WORWAG PHARMA GmbH & Co, Германия) бисопролола. В исследование были включены 32 больных (15 мужчин и 17 женщин) АГ 1 (66%) и 2 (34%) ст. в возрасте, в среднем 60 лет. После 2-недельной отмены гипотензивной терапии назначали оригинальный или генерический бисопролол в дозе 5 мг в день. При недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 нед дозу препарата увеличивали до 10 мг в день. При выраженной брадикардии (частота сердечных сокращений < 55 уд/мин) или нарушениях проводимости (атриовентрикулярная блокада 1–2 ст.) добавляли гидрохлортиазид (ГХТ) 12,5–25 мг в день. После окончания 1 этапа пациенту отменяли на 2 нед исследуемые препараты, после чего начинался 2 этап исследования.

Результаты. Через 2 нед терапия оригинальным бисопрололом приводила к достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) на $13,8 \pm 8,9$ и $8,5 \pm 8,6$ мм рт.ст., соответственно, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) на $9,9 \pm 13,7$ уд/мин. САД, ДАД и ЧСС при лечении генерическим бисопрололом также достоверно снизились на $10,1 \pm 10,3$, $7,1 \pm 7,2$ мм рт.ст. и $9,3 \pm 9,4$ уд/мин, соответственно. Целевого уровня САД достигли 62,5% больных в группе Конкора и 43,7% в группе Бисогаммы, ДАД – 71,9% и 62,5%, соответственно. При терапии бисопрололом в увеличенной дозе или в комбинации с ГХТ отмечалась тенденция к дополнительному снижению САД в группе Конкора на $5,1 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p < 0,09$) и Бисогаммы на $5,2 \pm 7,9$ мм рт.ст. ($p < 0,06$). После 4 нед терапии целевого уровня САД достигли 90,1% больных в группе оригинального бисопролола и 75% больных в группе генерика, ДАД – 96,9% и 84,4% соответственно. Достоверной динамики исследуемых показателей не было от 4 до 6 нед терапии. Монотерапия Конкором оказалась эффективна в 84,4%, а Бисогаммой – в 62% случаев ($p < 0,05$). Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 нед терапии достигли 96,9% больных в обеих группах. Средняя доза оригинального бисопролола на завершающем визите составила 6,5, а генерического – 7,2 мг в день.

Заключение. Сравнение 2 препаратов бисопролола – оригинального и генерика – у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сравнительное исследование, оригинальный препарат, генерик, бисопролол, бета-блокаторы. РФК 2007;3:15–21

Comparative evaluation of efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in patients with arterial hypertension 1–2 grade

S. N. Tolpygina, E. V. Shilova, S. Y. Martsevich

State Research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To study a clinical equivalence of two medications of bisoprolol in patients with arterial hypertension (AH) 1–2 grades.

Methods. Efficacy and tolerability of original (Concor, NYCOMED, Merck KGaA) and generic (Bisogamma, WORWAG PHARMA GmbH & Co) bisoprolol were investigated in open-label cross-over randomized comparative study. 32 patients (15 males and 17 females) with AH of 1 (66%) and 2 (34%) grades aged of 60 y.o. on average were involved. After 2 weeks of wash-out period original or generic bisoprolol 5 mg daily was prescribed. If necessary a dose of drug was doubled in two weeks. In patients with significant bradycardia (heart rate < 55 bp/min) or atrioventricular block (1–2 degree) hydrochlorothiazide (HCT) 12.5–25 mg per day was added. There was another 2-week wash-out period between two active treatment periods.

Results. Systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) as well as heart rate (HR) were decreased significantly after two weeks of treatment with original bisoprolol ($\Delta SBP = 13.8 \pm 8.9$, $\Delta DBP = 8.5 \pm 8.6$ mmHg and $\Delta HR = 9.9 \pm 13.7$ bp/min). Generic medication also significantly reduced SBP, DBP and HR ($\Delta SBP = 10.1 \pm 10.3$, $\Delta DBP = 7.1 \pm 7.2$ mmHg and $\Delta HR = 9.3 \pm 9.4$ bp/min). Target SBP/DBP levels were achieved in 62.5%/71.9% of patients in Concor group and in 43.7%/62.5% of patients in Bisogamma group. There was a tendency to additional SBP decrease in patients treated with bisoprolol at a dose of 10 mg and with HCT in Concor group (-5.1 ± 7.4 mmHg; $p < 0.09$) and in Bisogamma group (-5.2 ± 7.9 mmHg; $p < 0.06$). After 4 weeks of treatment target SBP/DBP levels were achieved in 90.1%/96.9% of patients in Concor group and 75%/84.4% patients in Bisogamma group. The investigated parameters did not change significantly in a period between the 4 and 6 weeks of treatment. Monotherapy with Concor and Bisogamma was effective in 84.4% in 62% of patients, respectively ($p < 0.05$). After 6 weeks of treatment target SBP and DBP levels were achieved in 96.9% of patients in the both groups. Average daily doses of original and generic bisoprolol were 6.5 and 7.2 mg, respectively.

Conclusion. Generic bisoprolol demonstrated lower antihypertensive efficacy and similar tolerability in comparison with original bisoprolol.

Key words: arterial hypertension, comparative study, original drug, generic, bisoprolol, beta-blockers.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:15–21

На сегодняшний день очевидно, что медикаментозное лечение артериальной гипертонии (АГ) способно существенно снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений и улучшить прогноз жизни больных. Главным условием этого является, как известно, нормализация артериального давления (АД). Современные

рекомендации по лечению АГ допускают использование 5 основных групп антигипертензивных препаратов (или их комбинаций), при этом используемый препарат должен быть качественным, обладать хорошей переносимостью и удобством приема.

В последнее время практический врач все чаще стал-

кивается с проблемой взаимозаменяемости лекарств, в первую очередь, при решении вопроса о возможности замены оригинального препарата генериком или одного генерика на другой. Как известно, генериком называется копия оригинального препарата, содержащая то же самое действующее вещество, что и оригинальный препарат. Главным преимуществом генерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком – неполное соответствие по клиническим свойствам. Количество генериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла – более 70) и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования препарата.

Эквивалентность генерика оригинальному препарату доказывают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия генерика оригинальному препарату. В ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и генерика [1, 2], в других случаях такого соответствия выявить не удалось [3-5]. В связи с этим представляется актуальным иметь данные клинической эквивалентности, по крайней мере, для тех генериков, которые широко используются в клинике.

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) продолжают оставаться одной из основных групп антигипертензивных препаратов. В настоящее время предпочтение отдается селективным β_1 -АБ с пролонгированным действием. Известно, что они не только более удобны в применении, но и реже дают побочные эффекты, поскольку практически не влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также метаболизм глюкозы. Одним из наиболее эффективных, хорошо переносимых и удобных в применении является селективный β_1 -АБ бисопролол.

Оригинальный препарат бисопролола – Конкор – давно используется в России и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного и антиангинального средства. В настоящее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-генериков. Важное преимущество генериков заключается в их более низкой стоимости. Однако данные о сопоставимости клинического эффекта большинства генериков и оригинального препарата отсутствуют, поскольку сравнительные исследования выполняются довольно редко. Относительно недавно в России появился новый генерик бисопролола – Бисогамма.

Представляет практический интерес изучение клинической эквивалентности оригинального и генерического препаратов бисопролола, поскольку известно, что

довольно часто пациенты прекращают лечение антигипертензивными препаратами исключительно по финансовым соображениям. Однако замена оригинального препарата генериком не должна ухудшать качество проводимого лечения.

Цель исследования – изучение клинической эквивалентности оригинального бисопролола и его генерика у больных АГ 1-2 степени.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое перекрестное рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости препаратов Конкор® (компания NYCOMED, Merck KGaA, Германия) и Бисогамма® (компания WORWAG PHARMA GmbH&Co, Германия).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны пациенты с мягкой и умеренной АГ ($140 \leq \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 \leq \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст.; САД; ДАД – систолическое и диастолическое АД). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения, сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, нарушениями проводимости, бронхиальной астмой, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Всего в исследование были включены 32 больных (15 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66%) с АГ 1 ст. и 11 (34%) – 2 ст., в возрасте от 39 до 81 года (средний возраст – 60 лет). Длительность заболевания АГ колебалась от 6 мес до 43 лет (в среднем – 17,9 лет).

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в *табл. 1*; 5 пациентов (15,6%) страдали ишемической болезнью сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, двое из них (6,25%) эпизодически принимали нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии и постоянно – аспирин.

До включения в исследование 20 пациентов (62,5%) получали различную антигипертензивную терапию как в режиме монотерапии ($n=10$), так и в виде комбинированной терапии ($n=10$).

Протокол исследования. Схема исследования представлена на *рис. 1*. Исследование состояло из вводного периода – 10-21 день ($T_{-1} - T_0$), активного лечения – 6 недель ($T_0 - T_3$ и $T_0 - T_{3^*}$), 14 дней титрования доз – коррекции терапии ($T_0 - T_1$ и $T_0 - T_{1^*}$) с оценкой безопасности через 14 дней после увеличения дозы бисопро-

Таблица 1. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных АГ (n=32)

Фактор риска	Число больных n (%)
Основные	
Возраст >55 лет для мужчин и >65 лет для женщин	15(46,9)
Курение	7(21,9)
ОХС >6.5 ммоль/л	17(53,1)
Сахарный диабет	0(0)
Семейный анамнез ранних ССЗ (>55 лет для мужчин и >65 лет для женщин)	18(56,2)
Дополнительные	
Низкий ХС ЛПВП	15(46,9)
Повышенный ХС ЛПНП	21(65,6)
НТГ	5(15,6)
Гиподинамия	19(59,3)
Ожирение	11(34,3)
Социально-экономические факторы	9(28)
Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	12(37,5)
Протеинурия	0(0)
Повышение уровня креатинина > 1,2 мг/дл	1(3)
Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротических бляшек в магистральных артериях	3(9,4)
Сужение артерий сетчатки	11(34,4)
10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений	
Низкий	1(3,1)
Средний	15(46,9)
Высокий	11(34,4)
Очень высокий	5(15,6)
ОХС - общий холестерин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, НТГ - нарушение толерантности к глюкозе, ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка	

лола (T_2 и T_2'), отмывочного периода – 14-21 дней (T_3 – T_0).

После 2-недельного периода отмены гипотензивной терапии («период отмыкания») пациенту назначали 5 мг препарата Бисогамма® или 5 мг препарата Конкор®. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации.

Препарат пациенты принимали однократно утром между 8:00 – 11:00 (в одни и те же часы). При недо-

статочном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут, при выраженной брадикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС) <55 уд/мин) или возникновении нарушений проводимости (атриовентрикулярная блокада 1-2 ст.) добавляли 12,5-25 мг гидрохлортиазида (ГХТ). Увеличение дозы бисопролола или добавление тиазидного диуретика проводили после измерения АД и ЧСС и записи ЭКГ. После окончания 1-го этапа пациенту отменяли на 2 недели исследуемые препараты, после чего начинался 2-й этап исследования.

Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня при окончании, после 2, 4 и 6 недель терапии). Терапию считали эффективной при достижении АД < 140/90 мм рт.ст. или снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более и/или САД на 20 мм рт.ст. и более.

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации Statistica 6.0. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего.

Результаты

Полностью оба курса лечения завершили 32 пациента, ни один из включенных больных не выбыл из исследования.

Представленные в табл. 2 данные демонстрируют однородность 2-х групп пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность курсов терапии оригинальным бисопрололом и его генериком.

Две недели терапии обоими препаратами бисопролола привели к достоверному снижению САД, ДАД и

Таблица 2. Исходная характеристика 2 групп больных ($M \pm SD$)

Показатель	Конкор® (n = 32)	Бисогамма® (n = 32)
САД, мм рт.ст.	149,6±7,2	149,1±7,7
ДАД, мм рт.ст.	92,4±6,0	91,4±7,1
ЧСС клин., уд/мин	75,5±10,3	75,7±11,1
ЧСС по ЭКГ, уд/мин	69,9±11,1	72,2±11,2
PQ, мс	156,5±18,9	154,2±25,4
все различия незначимы ($p > 0,05$)		

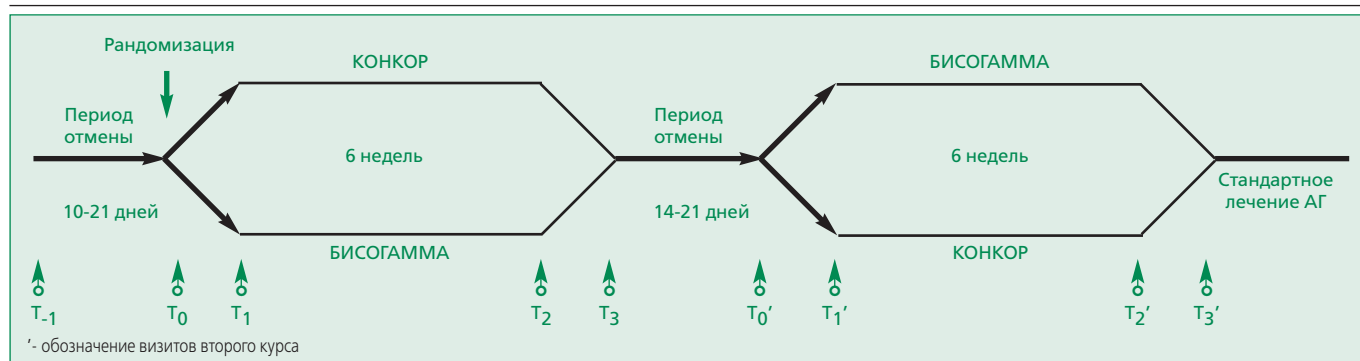


Рис. 1. Схема исследования

и ЧСС. Длительность интервала PQ достоверно не изменилась. Наблюдалась тенденция к более выраженному снижению ДАД в результате терапии оригинальным бисопрололом ($p=0,06$ для межгрупповых различий). В табл. 3 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС в результате 2-х недель лечения.

После 4-х недель терапии увеличенной дозой бисопролола или добавлением ГХТ отмечалась тенденция к дополнительному снижению АД в группе Конкора (САД на $5,1 \pm 7,4$ мм рт.ст.; $p<0,09$) и Бисогаммы (САД на $5,2 \pm 7,9$ мм рт.ст.; $p<0,06$ и ДАД на $1,8 \pm 7,4$ мм рт.ст.; $p<0,09$). Межгрупповые различия достовер-

ны для снижения ДАД ($p=0,02$) (табл. 4). Достоверных изменений ЧСС и длительности интервала PQ не было.

После увеличения дозы бисопролола и добавления ГХТ у пациентов, не достигших целевого уровня АД после 4-х недель терапии, достоверной динамики исследуемых показателей не наблюдалось. У пациентов, получивших оригинальный препарат, АД снизилось на $6,7 \pm 12,1 / 1,8 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p>0,05$), при приеме генерического – на $5,8 \pm 8,6 / 2,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p>0,05$). Межгрупповые различия были на грани достоверности для снижения САД ($p=0,06$) в пользу оригинального бисопролола.

Таблица 3. Показатели АД и ЧСС исходно и через 2 недели терапии (M $\pm$ SD).

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС кл/ЧСС ЭКГ, уд/мин	PQ, мс
Конкор® (n=32)			
Исходно	149,6 $\pm$ 7,2/92,4 $\pm$ 6,0	75,5 $\pm$ 10,3/69,9 $\pm$ 11,1	156,5 $\pm$ 18,9
2 нед.	135,8 $\pm$ 10,0/83,9 $\pm$ 9,5	68,1 $\pm$ 9,3/64,0 $\pm$ 9,1	156,9 $\pm$ 19,3
Изменение	-13,8 $\pm$ 8,9***/8,5 $\pm$ 8,6**	-9,9 $\pm$ 13,7***/5,9 $\pm$ 7,6*	0,6 $\pm$ 15,8
Бисогамма® (n=32)			
Исходно	149,1 $\pm$ 7,7/91,4 $\pm$ 7,1	75,7 $\pm$ 11,1/72,2 $\pm$ 11,2	154,2 $\pm$ 25,4
2 нед.	138,9 $\pm$ 12,1/84,4 $\pm$ 9,7	66,4 $\pm$ 9,3/65,8 $\pm$ 9,4	155,9 $\pm$ 21,0
Изменение	-10,1 $\pm$ 10,3***/7,1 $\pm$ 7,2***	-9,3 $\pm$ 9,4**/6,5 $\pm$ 10,8*	1,8 $\pm$ 22,3
Межгрупповое различие	нд/нд	*/#	#
ЧСС кл. – ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, нд – недостоверно ($p>0,1$), # – тенденция ($0,05<p<0,1$)			

Таблица 4. Показатели АД и ЧСС через 2 и 4 недели терапии (M $\pm$ SD)

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС кл/ЧСС ЭКГ, уд/мин	PQ, мс
Конкор® (n=32)			
2 нед.	135,8 $\pm$ 10,0/83,9 $\pm$ 9,5	68,1 $\pm$ 9,3/64,0 $\pm$ 9,1	156,9 $\pm$ 19,3
4 нед.	130,8 $\pm$ 10,9/80,0 $\pm$ 8,6	64,8 $\pm$ 8,9/63,1 $\pm$ 9,9	154,4 $\pm$ 20,7
Изменение	- 5,1 $\pm$ 7,4#/3,9 $\pm$ 4,8#	- 0,7 $\pm$ 12,6/4,2 $\pm$ 17,9	- 2,9 $\pm$ 10,8
Бисогамма® (n=32)			
2 нед.	138,9 $\pm$ 12,1/84,4 $\pm$ 9,7	66,4 $\pm$ 9,3/65,8 $\pm$ 9,4	155,9 $\pm$ 21,0
4 нед.	133,8 $\pm$ 12,1/82,7 $\pm$ 9,0	65,3 $\pm$ 8,7/63,4 $\pm$ 9,9	152,8 $\pm$ 25,2
Изменение	- 5,1 $\pm$ 7,9#/1,8 $\pm$ 7,4	- 1,1 $\pm$ 6,8/4,3 $\pm$ 13,3	- 3,6 $\pm$ 15,1
Межгрупповое различие	нд/* для ДАД	нд/нд	нд
ЧСС кл. – ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ, * $p<0,05$, нд – недостоверно ($p>0,1$), # – тенденция ($0,05<p<0,1$)			

Таблица 5. Показатели АД и ЧСС исходно и через 6 недель терапии (M±SD)

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС Кл/ЧСС ЭКГ, уд/мин	PQ, мс
Конкор® (n=32)			
Исходно	149,6±7,2/92,4±6,0	75,5±10,3/69,9±11,1	156,5±18,9
6 нед.	124,3±13,0/78,4±8,4	64,8±6,3/63,6±8,6	158,4±20,9
Изменение	-24,6±15,0***/13,6±8,7***	-13,6±8,7***/5,9±7,6***	0,6±15,8
Изменение, %	-16,3±9,7***/13,6±8,7***		
Бисогамма® (n=32)			
Исходно	149,1±7,7/91,4±7,1	75,7±11,1/72,2±11,2	154,2±25,4
6 нед.	127,9±11,2/80,2±7,9	65,7±6,6/64,1±7,9	159,2±23,0
Изменение	-21,1±12,4***/11,3±6,5***	-10,9±9,6***/8,1±11,5*	5,0±19,9
Изменение, %	-14,0±7,9***/11,9±7,9***		
Межгрупповое различие	нд/* для Δ% ДАД	нд/нд	нд
ЧСС кл. – ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ, * p<0,05, *** p<0,001, нд – недостоверно (p>0,1)			

В табл. 5 приведены результаты 6-недельной терапии обоими препаратами. При сравнении динамики показателей АД и ЧСС в результате 6-ти недель терапии бисопрололом выявлено достоверно более выраженное снижение ДАД в группе Конкора по показателю Δ% (p<0,05), (см. табл. 5 и рис. 2).

На рис. 2 и 3 представлена динамика показателей АД и ЧСС через 2,4 и 6 недель терапии в 2 группах.

Клиническая эффективность. По данным индивидуального анализа также отмечена тенденция к более выраженному эффекту конкора, различия между препаратами по ряду параметров достигали статистической значимости.

После 2-х недель терапии целевого уровня САД достигли 62,5% больных в группе оригинального бисопролола и 43,7% в группе его генерика, ДАД - 71,9 и 62,5% соответственно (различия статистически недостоверны).

Во время визита 1 доза бисопролола была увеличена у 7 больных в группе Конкора и у 14 - в группе Бисогаммы, добавили 12,5 мг ГХТ 3 и 6 больным соответственно.

Через 4 недели терапии целевого уровня САД достигли 90,1% больных в группе Конкора и 75,0% в группе Бисогаммы; ДАД - 96,9 и 84,4% соответственно (различия статистически достоверны - p<0,05 и p<0,001 соответственно для САД и ДАД).

Во время 2-го визита доза бисопролола была увеличена у 3 больных, добавлен ГХТ в дозе 12,5 мг у 1 и увеличена доза ГХТ до 25 мг у 1 больного в группе оригинального бисопролола, а в группе генерика ГХТ в дозе 12,5 мг добавлен у 6 больных и увеличена доза ГХТ до 25 мг у 4 больных соответственно. Средняя доза Конкора к визиту 2 составила 6,1 мг и Бисогаммы - 7,2 мг.

Целевого уровня САД и ДАД через 6 недель терапии достигли 96,9% больных в обеих группах. В груп-

пе оригинального бисопролола 10 мг получали 10 больных, а в группе генерика - 14. ГХТ был добавлен в дозе 12,5 мг у 4 больных и 25 мг у 1 больного в группе оригинального бисопролола и у 10 и 2 больных соответственно в группе генерика.

Таким образом, для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта в 2 группах потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол (различия по частоте назначения ГХТ и его средней дозы были статистически достоверны, p=0,04). Данные о частоте использования разных доз бисопролола и ГХТ представлены в табл. 6.

Средняя доза Конкора на завершающем визите составила 6,5 мг/сут., Бисогаммы - 7,2 мг/сут. (различия статистически недостоверны).

Монотерапия оригинальным бисопрололом была эффективна в 84,4% и генерическим - в 62% случаев (достигнут целевой уровень АД); различия статистически достоверны (p<0,05).

Целевого уровня САД и ДАД (АД < 140/90 мм рт.ст.) в результате 6-ти недель терапии достиг 31 пациент (96,9%) в обеих группах, однако для получения одинакового гипотензивного эффекта потребовалась большая доза бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол.

Таблица 6. Распределение пациентов в зависимости от дозы бисопролола к концу исследования

Бисопролол	Конкор®	Бисогамма®
1 доза (5 мг/сут)	22 (69%)	18 (56%)
2 доза (10 мг/сут)	10 (31%)	14 (44%)
ГХТ (12,5 мг/сут)	4 (12,5%)	8 (25%)
ГХТ (25 мг/сут)	1 (3%)	4 (12,5%)

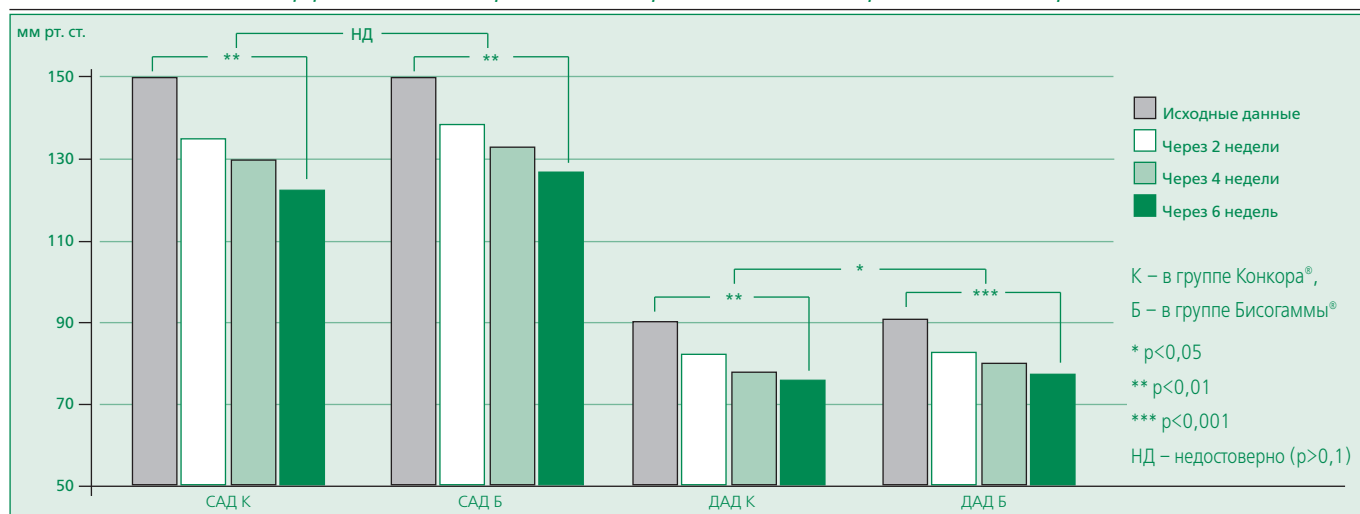


Рис. 2. Динамика артериального давления через 2, 4 и 6 недель терапии.

По мнению врачей, терапия Конкором была эффективна у 84,4% больных, Бисогаммой – у 59,4%.

Переносимость препаратов и побочные действия. Во время исследования у 2 пациентов (у одного на фоне приема оригинального бисопролола, у другого – его генерика) были зарегистрированы неблагоприятные явления, не связанные с приемом исследуемых препаратов и не потребовавшие их отмены и назначения сопутствующей терапии.

Переносимость терапии, по мнению врачей, была хорошей у 96,9% больных в обеих группах.

Обсуждение

В данном исследовании подтверждена высокая эффективность монотерапии оригинальным бисопрололом, составившая 84,4%, что превосходит обычную эффективность монотерапии, а эффективность генерического препарата (62%) соответствует данным литературы об эффективности монотерапии [6, 7, 8].

Достижение целевого уровня АД в 96,9% случаев на фоне терапии бисопрололом в комбинации с ГХТ свидетельствует о высокой антигипертензивной эффектив-

ности при лечении больных мягкой и умеренной АГ. Столь высокий процент достижения целевого уровня АД в настоящем исследовании обусловлен преобладанием пациентов с АГ 1 степени (66%), а также использованием комбинированной терапии у 1/3 пациентов.

Следует учитывать, что пациенты, включенные в исследование, имели средний или высокий риск сердечно-сосудистых осложнений; нормализация у них уровня АД значительно улучшает прогноз жизни. В современных рекомендациях подчеркивается, что чем выше риск, тем ниже идеальная величина АД [6, 9-15]. Таким образом, бисопролол с полным основанием можно считать препаратом выбора (в виде монотерапии или в комбинации) у больных с высоким риском развития ИБС.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом эффекте 2 препаратов бисопролола – Конкора и Бисогаммы в комбинации с ГХТ у больных мягкой и умеренной АГ. Однако для достижения целевого уровня АД требуются меньшие дозы оригинального препарата бисопролола и реже возникает необходимость в комбинированной терапии.

Расчеты показали, что для достижения примерно од-

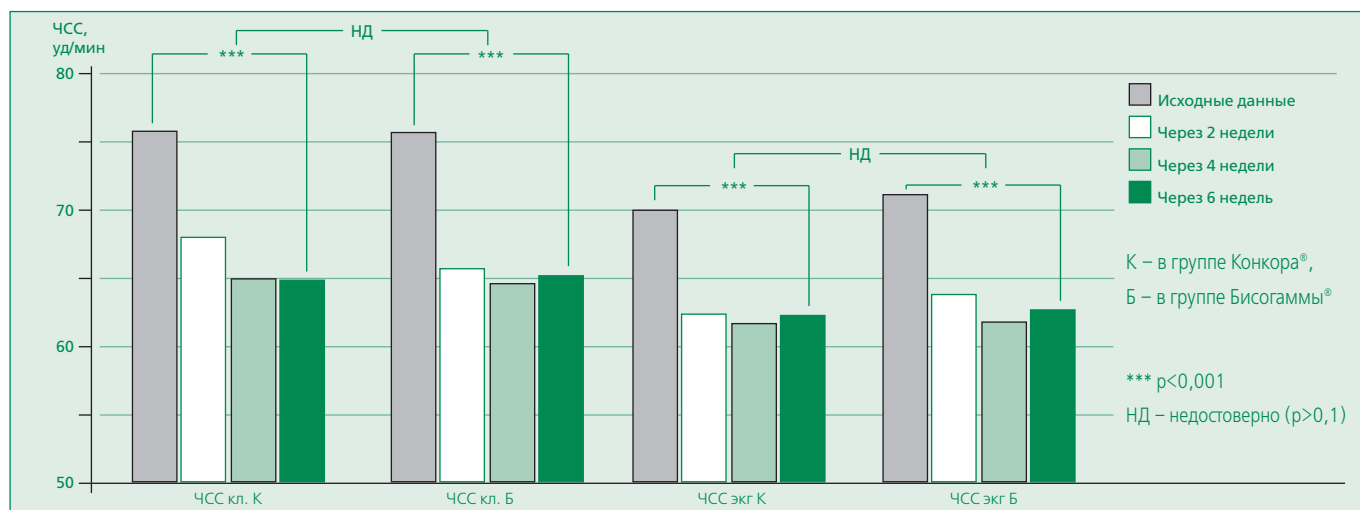


Рис. 3. Динамика частоты сердечных сокращений через 2, 4 и 6 недель терапии.

ного и того же эффекта по снижению АД необходимо, чтобы суточная доза Бисогаммы была увеличена ~ в 1,2 раза по сравнению с эффективной суточной дозой Конкора, а потребность в ГХТ ~ в 2,7 раза.

Возможной причиной выявленных различий 2 препаратов бисопролола могли быть различия в технологии производственного процесса, составе наполнителя, особенности покрытия таблетки, которые, в принципе, могут оказать определенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Отсутствие существенных различий в отношении частоты развития побочных эффектов между оригинальным и генерическим препаратами свидетельствует о достаточной безопасности данного генерика, поскольку в ряде исследований было показано значительно более частое развитие побочных эффектов на фоне применения генерических препаратов [5].

Несмотря на достоверное снижение ЧСС на фоне лечения бисопрололом, ни в одной из групп не было зарегистрировано клинически значимых нарушений проводимости. Минимальная ЧСС перед началом терапии составляла 60 уд/мин, а на фоне терапии – 52 уд/мин. Таким образом, в данном исследовании терапия бисопрололом была безопасна у пациентов независимо от исходной ЧСС.

При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов бисопролола и ГХТ в обеих группах (6,5 мг бисопролола и 2,3 мг ГХТ при использовании Конкора и 7,2 мг бисопролола и 6,25 мг ГХТ при использовании Бисогаммы) было подсчитано, что стоимость лечения, обеспечивающего одинаковое снижение АД, для 1 больного в месяц составляет 170 руб. для Конкора и 202 руб. для Бисогаммы. Таким образом, суммарные затраты на лечение для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при использовании оригинального бисопролола оказались ниже, чем при применении генерического препарата. Полученные результаты о сопоставимой стоимости лечения оригинальным и генерическим препаратом ставят под сомнение основной довод в пользу широкого использования генериков – экономическую выгоду [16]. Разумеется, полученные нами данные нельзя экстраполировать на все генерики, поскольку соотношение цена/качество лечения у них различные. Для каждого генерического препарата должны быть доступны данные, полученные в результате клинических исследований о соответствии доз, на основании чего можно рассчитать экономическую целесообразность замены оригинального препарата на его генерик.

Необходимо отметить, что данное исследование по изучению сравнительной эффективности 2 препаратов бисопролола было небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения ограничивался 6 неделями лечения каждого из них. Очевидно, что в настоя-

щее время невозможно дать окончательный ответ о том, как будут соотноситься эффекты обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения. Ответить на него могут результаты более длительных сравнительных испытаний.

Таким образом, проведенное сравнение 2 препаратов бисопролола – оригинального и генерика – у больных АГ 1-2 степени выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Литература

1. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилонка ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2005;(3): 35-40.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования. РКЖ 2004;(4): 53-6.
3. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалая Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертензивной болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1):52-4.
4. Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993;13:359-68.
5. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005;(3):29-34.
6. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-8.
7. Frishman W, Bryzinski B, Coulson L et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Arch Inter Med 1994;154:1461-18.
8. Марцевич С.Ю. β-адреноблокаторы в лечении гипертензивной болезни – роль бисопролола (Конкора). РМЖ 2002;10(15):664-7.
9. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J 1998; 19:1434-503.
10. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. for the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33:2092-197.
11. Grundy SM, Ivor J, Benjamin EJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999;100:1134-46.
12. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104:1577-9.
13. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. for the Third Joint Task Force of the European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24:1601-10.
14. Thakkar RB, Oparil S. What do international guidelines say about therapy. Hypertension 2001;19(Suppl. 3):S23-31.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289:2560-72.
16. Мешковский А.П. Место генериков в лекарственном обеспечении. Фарма-тека 2003;(3):103-4.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ МАГНИЯ И β -АДРЕНОБЛОКАТОРОМ НА ТЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Э.Г. Нуртдинова, А.Н. Закирова, Т.Б. Хайретдинова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Сравнительное влияние монотерапии и комбинированной терапии препаратом магния и β -адреноблокатором на течение первичного пролапса митрального клапана с нарушениями ритма сердца

Э.Г. Нуртдинова, А.Н. Закирова, Т.Б. Хайретдинова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Цель. Сравнить влияние моно- и комбинированной терапии препаратом магния и β -адреноблокатором на течение первичного пролапса митрального клапана (ПМК) с нарушениями ритма сердца.

Материал и методы. Наблюдался 71 больной с первичным ПМК 1-2 степени с нарушениями ритма сердца. Пациенты были разделены на 3 группы: I группа (25 человек) - получала монотерапию оротатом магния в дозе 1-3 г. в сутки; II группа (28 человек) - комбинированную терапию оротатом магния и бетаксололом. Пациенты контрольной группы (18 человек) терапию не получали. Исходно и через 12 недель наблюдения всем пациентам проводилась электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), оценка вегетативного баланса с помощью вопросника А.М. Вейна.

Результаты. Через 12 недель терапии отмечена положительная динамика проявлений ПМК в I и II группах: значимое уменьшение тяжести синдрома вегетативной дистонии, положительная динамика ЭКГ, снижение суточного количества экстрасистол, уменьшение степени пролапса, снижение объема митральной регургитации и объема левого предсердия. Более существенные гемодинамические эффекты установлены в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Заключение. Установлено преимущество комбинированной терапии, которая продемонстрировала значимый эффект в отношении уменьшения суточного количества экстрасистол, контроля частоты сердечных сокращений, уменьшения признаков вегетативной дисфункции, нормализации внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова: первичный пролапс митрального клапана, нарушения ритма сердца, оротат магния, бетаксолол.

РФК 2007;3:22-26

Comparative effects of monotherapy with magnesium and combined therapy with magnesium and β -blocker on primary mitral valve prolapse with heart rhythm disorders

E.G. Nurtdinova, A.N. Zakirova, T.B. Khairtdinova

Bashkir State Medical University, Ufa

Aim. To compare effects of monotherapy with magnesium and combined therapy with magnesium and β -blocker on primary mitral valve prolapse (MVP) with heart rhythm disorders.

Material and methods. 71 patients with primary MVP 1-2 degree and heart rhythm disorders were involved in the study. The patients were split into three groups. Group I (25 persons) received monotherapy with magnesium orotate at a dose of 1-3 g per day; group II (28 persons) received combined therapy with magnesium orotate and betaxolol. The control group (18 persons) received no therapy. Initially and after 12 weeks of observation all the patients underwent electrocardiography (ECG), ECG-Holter monitoring, echocardiography and autonomic balance assessment by A.M. Vein's questionnaire.

Results. In 12 weeks of treatment groups I and II showed positive dynamics in the MVP manifestations, including significant reduction in severity of the autonomic dysfunction syndrome, ECG positive dynamics, antiarrhythmic effect, decrease in the degree of prolapse, diminution of mitral regurgitation and left auricle volumes. More substantial hemodynamic effects were found in the group of patients who received combination therapy.

Conclusion. Combined therapy has proven advantages in comparison with magnesium monotherapy in terms of daily quantity of extrasystoles, reduction in heart rate, decrease in autonomic dysfunction and normalization of intracardiac hemodynamics.

Key words: primary mitral valve prolapse, heart rhythm disorders, magnesium orotate, betaxolol.

Rational Pharmacother Card. 2007; 3:22-26

Среди соединительнотканых дисплазий сердца центральное место по частоте выявления и клинической значимости занимает пролапс митрального клапана (ПМК). ПМК – наиболее распространенная форма нарушения структуры и функции клапанного аппарата сердца, характеризующаяся систолическим провисанием одной или обеих митральных створок в полость левого предсердия (ЛП) [3].

В связи с широким внедрением в практику эхокардиографического исследования эта патология стала доступной для надежной диагностики, в том числе для вы-

явления форм, не проявляющихся аускультативно. Распространенность ПМК среди населения разных стран, включая Россию, колеблется в пределах 3-10% и обнаруживается при вскрытии у 1-8% умерших. Распространенность этой патологии существенно изменяется с возрастом. Значительно чаще ПМК выявляется у детей и подростков [8]. Во взрослой популяции первичный ПМК чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Максимальная частота ПМК отмечается у женщин в возрасте 20-29 лет и у мужчин 30-39 лет [13, 14].

Не менее важен социальный характер проблемы, по-

сколькo ПМК чаще диагностируют у молодых, то есть у лиц трудоспособного, призывного и детородного возраста.

В отношении патогенеза первичного ПМК многие исследователи этой проблемы отводят ведущую роль дисфункции вегетативной нервной системы [9, 11]. Некоторые авторы отмечают повышение активности симпатической нервной системы, о чем свидетельствует увеличение содержания в крови катехоламинов у лиц с ПМК по сравнению со здоровыми людьми [9]. В ряде работ отмечено повышение тонуса парасимпатического отдела нервной системы при ПМК. Так, С. Coghlan и соавт. установили вагусный тип вегетативной дисфункции у 33 %, гиперadreнергический – у 10 % и смешанный – у 57 % лиц с ПМК [10].

В качестве патогенетической терапии могут использоваться β -адреноблокаторы и препараты магния. Применение этих средств позволяет уменьшить проявления вегетативной дисфункции и замедлить прогрессирование миксоматозной дегенерации створок митрального клапана, что приводит к снижению риска возможных осложнений. В настоящее время β -адреноблокаторы широко применяются для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, так как они не имеют проаритмического действия, характерного для большинства специфических антиаритмических препаратов. Предпочтение отдается кардиоселективным β -адреноблокаторам с длительным периодом полувыведения, что позволяет снизить количество нежелательных эффектов и повысить приверженность пациентов лечению. Препарат бетаксолол соответствует этим требованиям, кроме того, его липофильность позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер и повышать тонус блуждающего нерва.

В ряде исследований показана возможность уменьшения клинических проявлений и ультразвуковых изменений у больных ПМК при лечении препаратами магния [2, 6, 12].

Однако в вопросах тактики ведения и лечения пациентов с ПМК пока нет единого подхода, так как в настоящее время не установлены точные данные об этиологии и патогенезе этой патологии. Поэтому медикаментозная терапия носит, как правило, симптоматический характер, а методы патогенетического лечения до конца не разработаны.

Цель исследования – сравнить влияние монотерапии препаратом магния и комбинированной терапии препаратом магния и β -адреноблокатором на течение первичного ПМК с нарушениями ритма сердца.

Материал и методы

В исследование включен 71 пациент (48 мужчин и 23 женщины, средний возраст $25,9 \pm 0,8$ лет) с первичным ПМК 1-2 степени и различными нарушениями рит-

ма сердца. Нарушения ритма проявлялись в виде синусовой тахикардии, клинически значимой наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии (более 100 экстрасистол в сутки), миграции наджелудочкового водителя ритма, эктопического предсердного ритма.

Для подтверждения диагноза первичного ПМК у всех обследуемых проведено тщательное изучение жалоб, анамнеза и данных комплексного клинко-инструментального исследования, после чего были исключены другие заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, ревматизм, миокардит, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, травмы). Кроме того, у 56 % пациентов выявлялись признаки миксоматозной дегенерации створок, являющейся морфологическим субстратом и основным маркером первичного ПМК.

В зависимости от проводимой терапии пациенты с ПМК были рандомизированы конвертным методом на 3 группы: В 1-ю группу включены 25 больных, получавших оротат магния (Магнерот, W RWAG PHARMA GmbH & Co.) в дозе 3 г в сутки в первую неделю и 1 г в сутки в течение последующих недель; во 2-ю группу включены 28 пациентов, применявших в лечении тот же препарат в сочетании с бетаксололом (Локрен, Sanoofi-Aventis) в дозе 10-20 мг в сутки однократно. Длительность терапии составила 12 недель. В контрольную группу (18 человек) включены пациенты, отказавшиеся принимать препараты, но согласившиеся пройти повторное обследование через 12 недель. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клинко-гемодинамической характеристике. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Исходно и через 12 недель наблюдения всем пациентам проводились следующие исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ). Для диагностики вегетативных расстройств использовали вопросник А.М.Вейна [1]. Степень выраженности симптомов вегетативной дистонии оценивалась в баллах. Наличие синдрома вегетативной дистонии диагностировали при сумме баллов, превышающей 15.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью системы Cardiosoft Holter System в течение 24 ч. Анализировалась частота сердечных сокращений (ЧСС), количество эпизодов тахикардии и брадикардии, нарушения ритма и проводимости. Одновременно проводился анализ вариабельности ритма сердца. Оценивались показатели временного анализа изменчивости интервалов RR.

Эхокардиографическое исследование проводилось по общепринятой методике в одно- и двумерном режиме на аппарате SONOS-2500 (фирма "Hewlett Packard", США) датчиком 3,5 МГц. ПМК диагностировали при наличии систолического провисания одной

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=28)	Контроль (n=18)
Возраст, лет	26,1±1,6	26,0±1,3	25,6±1,5
Мужчины/Женщины	16/9	19/9	13/5
ПМК I степень, %	72,0	78,6	77,8
II степень, %	28,0	21,4	22,2
глубина пролабирования, мм	4,7±0,3	4,4±0,2	4,5±0,3
Митральная регургитация, %			
I степень	48,0	39,3	55,6
II степень	36,0	50,0	33,3
III степень	16,0	10,7	11,1
Наличие миксоматозной дегенерации створок, %	52,0	46,4	44,4

или обеих створок митрального клапана в систолу в полость ЛП на 3 мм и более, подтвержденное в 2-х эхокардиографических позициях: апикальной четырехкамерной и парастернальной по длинной оси.

I степень ПМК констатировали при пролабировании створки клапана на 3-5 мм, при ее пролабировании на 6-9 мм – II степень. [5]. Миксоматозную дегенерацию створок диагностировали по критериям, описанным Т. Takamoto и соавт. [16]. Объем ЛП определялся в двумерном режиме методом дисков во взаимно перпендикулярных проекциях [7].

Полученные результаты были обработаны на персональном компьютере методами математической статистики с вычислением средней арифметической, стандартного отклонения и ошибки средней арифметической с помощью программы STATISTICA 6.0. В связи с отклонением распределения признаков от нормального значимость различий групповых средних оценивали непараметрическими методами: внутри групп – по критерию Вилкоксона, между группами – по критерию Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно исследуемые функциональные параметры у пациентов всех групп были сопоставимы. Длительное применение β -адреноблокатора бетаксолола и орота магния в течение 12 недель способствовало значимому уменьшению тяжести синдрома вегетативной дистонии по сравнению с исходными данными (табл. 2).

Положительная динамика в течении заболевания на фоне лечения проявлялась уменьшением жалоб на боли в области сердца в группах лечения на 28,0 и 30,6 % соответственно ($p < 0,05$), сердцебиение и перебои в работе сердца – на 32 % в 1-й группе и 35,7 % во 2-й ($p < 0,05$), головные боли – на 28 % в 1-й группе и 28,6 % во 2-й группе ($p < 0,05$). Следует отметить, что во 2-й группе значительно снизились частота дыхательных расстройств (на 25 %, $p < 0,05$) и количество вегетативных кризов на 21,4 % ($p < 0,05$). У больных с ПМК, получавших терапию только оротатом магния, этих изменений не наблюдалось. У больных, не получавших лечения, влияния на частоту вегетативных нарушений не установлено.

В процессе длительной терапии у больных ПМК отмечена положительная динамика ЭКГ. Восстановился синусовый ритм у больных 2-й группы (при исходном предсердном ритме и миграции наджелудочкового водителя ритма) в 35,7 % случаев ($p < 0,05$), у пациентов 1-й и 2-й групп нормализовались ранее зарегистрированные изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ (24,6 и 53,4 %; $p < 0,05$).

По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ (табл. 3) установлено значимое снижение средней ЧСС по сравнению с исходными данными у больных, получавших комбинированную терапию. В группе монотерапии отмечалась лишь тенденция к урежению ритма, а в контрольной группе существенных изменений ЧСС не произошло.

У больных с ПМК, пролеченных бетаксололом и оро-

Таблица 2. Влияние терапии на выраженность синдрома вегетативной дистонии

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		Контроль (n=18)	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед	исходно	12 нед
Сумма баллов по опроснику Вейна ($M \pm m$)	27,5±1,8	21,4±1,7*	31,4±1,4	24,5±1,6*	29,5±1,8	28,8±1,7
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными						

Таблица 3. Сравнительная характеристика влияния монотерапии и комбинированной терапии на суточное количество эктопических комплексов ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		Контроль (n=18)	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед	исходно	12 нед
Средняя ЧСС, уд/мин	88,6 $\pm$ 3,0	83,8 $\pm$ 2,4	85,7 $\pm$ 2,4	74,4 $\pm$ 1,9 ^{abc}	82,7 $\pm$ 3,4	80,5 $\pm$ 3,4
Миграция наджелудочкового водителя ритма, компл. в сут.	68,5 $\pm$ 16,3	65,3 $\pm$ 15,8	72,4 $\pm$ 13,5	73,5 $\pm$ 13,8	66,5 $\pm$ 14,5	64,2 $\pm$ 14,2
Наджелудочковые экстрасистолы, n	272,2 $\pm$ 33,4	248,3 $\pm$ 28,1	258,0 $\pm$ 64,6	195,5 $\pm$ 51,7 ^{abc}	266,9 $\pm$ 109,6	254,5 $\pm$ 101,1
Желудочковые экстрасистолы, n	258,8 $\pm$ 38,4	227,8 $\pm$ 33,8 ^a	291,2 $\pm$ 81,2	218,0 $\pm$ 64,1 ^{ab}	255,8 $\pm$ 70,6	248,4 $\pm$ 71,3
Значимость различий с исходными данными (a), с контрольной группой (b) и между группами лечения (c) при $p < 0,05$						

татом магния, отмечался более выраженный эффект в отношении уменьшения суточного количества наджелудочковых экстрасистол на 24,2% ($p < 0,05$), желудочковых экстрасистол на 25,1% ($p < 0,05$). У больных, получавших только оротат магния, значимо сократилось только количество желудочковых экстрасистол (на 12,3%; $p < 0,05$), а в отношении других нарушений ритма сердца эти изменения носили характер тенденций. В контрольной группе существенных изменений не произошло.

При анализе вариабельности ритма сердца исходно во всех группах отмечались увеличение суточной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в дневное время и снижение парасимпатических влияний на ритм сердца в ночное время. Через 12 недель произошло значимое увеличение показателей в группах лечения: pNN50 на 7 и 9% соответственно ($p < 0,05$), rMSSD на 23 и 26% ($p < 0,05$), SDNN на 18,2 и 21,4 мс ($p < 0,05$). Статистических различий между данными в группах лечения не было. В контрольной группе значимых изменений не зарегистрировано.

Таким образом, в результате лечения произошло снижение активности симпатической нервной системы и усиление парасимпатических влияний, что более благоприятно при наличии нарушений ритма. Так, некоторыми авторами установлена зависимость частоты же-

лудочковой аритмии от повышения тонуса симпатической нервной системы [15].

В ряде работ при гистологическом исследовании установлено неравномерное распределение в сердце рецепторов вегетативной нервной системы, что приводит к электрической нестабильности миокарда и развитию аритмий [1,4]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, в возникновении желудочковых нарушений ритма при первичном ПМК большую роль играет дефицит магния [12,17]. В нашей работе лечение препаратом магния как в виде монотерапии, так и в комбинации с β -адреноблокатором было особенно эффективно в отношении желудочковой экстрасистолы, что позволяет сделать вывод о возможной магниезависимости этого вида нарушений ритма и о вкладе гиперсимпатикотонии в ее возникновение.

При эхокардиографическом исследовании установлено (табл. 4), что после 12-недельной терапии признаки ПМК не выявлены у 18,8% пациентов 1-й группы и в 28,7% случаев во 2-й группе. В то же время важно отметить, что значимое уменьшение глубины пролабирования створок по сравнению с исходными данными и данными контрольной группы наблюдалось в обеих группах лечения: в среднем на 1,1 мм в 1-й группе и на 1,4 мм во 2-й ($p < 0,05$). В контрольной группе у больных, не получавших терапии, значимых изменений на ЭхоКГ не выявлено.

Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ в группах лечения и контрольной группе ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		Контроль (n=18)	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед	исходно	12 нед
Глубина пролабирования, мм	4,7 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3 ^{ab}	4,4 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,2 ^{ab}	4,5 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,4
Переднезадний размер ЛП, мм	35,0 $\pm$ 1,0	33,0 $\pm$ 1,0	33,9 $\pm$ 0,8	30,0 $\pm$ 0,6	35,0 $\pm$ 0,8	34,8 $\pm$ 0,8
Верхненижний размер ЛП, мм	46,2 $\pm$ 1,0	45,1 $\pm$ 1,0	44,8 $\pm$ 1,1	43,1 $\pm$ 1,0	44,0 $\pm$ 1,7	44,1 $\pm$ 1,7
Медиолатеральный размер ЛП, мм	32,0 $\pm$ 1,0	31,2 $\pm$ 1,0	31,5 $\pm$ 0,7	30,2 $\pm$ 0,6	31,0 $\pm$ 0,7	30,5 $\pm$ 0,7
Объем левого предсердия, мл	37,5 $\pm$ 2,4	36,1 $\pm$ 2,1	36,4 $\pm$ 2,2	34,2 $\pm$ 2,1 ^{ab}	35,9 $\pm$ 2,0	35,6 $\pm$ 1,9
Объем митральной регургитации, мл	6,1 $\pm$ 1,3	5,4 $\pm$ 1,2	6,6 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 0,9 ^{abc}	6,3 $\pm$ 0,9	6,1 $\pm$ 0,9
Значимость различий с исходными данными (a), с контрольной группой (b) и между группами лечения (c) при $p < 0,05$						

Следует отметить, что статистически значимого изменения размеров ЛП во всех группах не наблюдалось, однако нами установлено, что у больных с ПМК на фоне комбинированной терапии оротатом магния и бетаксололом наблюдалось значимое снижение объема ЛП (на 2,2 мл) и объема митральной регургитации (на 1,4 мл) по сравнению с исходными данными, данными группы монотерапии и контрольной группы ($p < 0,05$). В группе монотерапии оротатом магния отмечено сокращение объемов ЛП и митральной регургитации, но различия не были статистически значимыми. В контрольной группе существенной динамики параметров ЭхоКГ не наблюдалось.

В нашем исследовании средние значения размеров ЛП и объема митральной регургитации не выходили за пределы нормальных значений. Однако мы сочли возможным оценить эти показатели в динамике как позитивные, принимая во внимание возможность прогрессирования недостаточности митрального клапана. Имеются данные о том, что выраженность миксоматозной дегенерации клапанных створок и связанная с ней степень митральной регургитации нарастают с течением времени [3].

Переносимость терапии оротатом магния была хорошей, побочных действий препарата не отмечалось. При длительной терапии бетаксололом у 2 пациентов отмечалась брадикардия менее 50 уд/мин, после снижения дозы ЧСС достигла 60 уд/мин.

Заключение

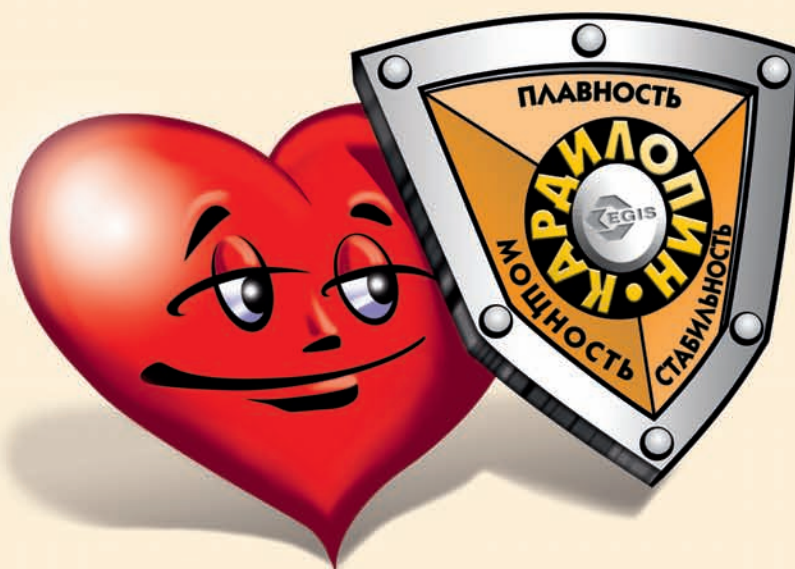
Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной эффективности и хорошей переносимости 12-недельной терапии бетаксололом и оротатом магния больных с первичным ПМК с различными нарушениями ритма сердца. При этом отмечено преимущество комбинированной терапии, которая продемонстрировала значимый эффект в отношении уменьшения суточного количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, контроля ЧСС, уменьшения признаков вегетативной дисфункции, уменьшения глубины пролабирования створок митрального клапана, сокращения объемов ЛП и митральной регургитации.

Литература

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2003.
2. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология 2005;45(3):76-81.
3. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Современный взгляд на проблему. Н.-Новгород: Издательство НГМА; 2002.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. 3-е изд. С-Пб: Фолиант; 2004.
5. Мухарлямов Н.М., Норузбаева А.М., Бочкова Д.Н. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты). Тер арх 1981;53(1):72-7.
6. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевого соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Российские медицинские вести 1999;4(2):64-9.
7. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика; 2005.
8. Barlow J.B. Mitral valve billowing and prolaps-an overview. Aust. N Z J Med 1992;22: Suppl 5:541-9.
9. Boudoulas H., Wooley C.F. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state. Postgrad Med 1988;Spec No:152-62.
10. Coghlan H.C., Natello G. Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary mitral valve prolapse: relationship to symptoms, mitral leaflet thickness, joint hypermobility and autonomic regulation. Magnes Trace Flem 1991-1992;10(2-4):205-14.
11. Davies A.O., Mares A., Pool J.L., Taylor A.A. Mitral valve prolapse with syndroms of beta-adrenergic hypersensitivity. Beta 2-adrenergic receptor supercoupling with desensitization on isoproterenol exposure. Am J Med 1987;82:193-201.
12. Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit. Magnes Res 1994;7:339-40.
13. Levy D., Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. Am Heart J 1987;113:1281-90.
14. Savage D.D., Garrison R.J., Devereux R.D. et al. Mitral valve prolapse in the general population. I. Epidemiologic features: the Framingham Study. Am Heart J 1983;106:571-6.
15. Snieszek-Maciejewska M., Dubiel J.P., Piwowska W. et al. Ventricular arrhythmias and the autonomic tone in patients with mitral valve prolapse. Clin Cardiol 1992;15:720-4.
16. Takamoto T., Nitta M., Tsujibayashi T. et al. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study [in Japanese]. J Cardiol Suppl 1991;25:75-86.
17. Zeana C.D. Recent data of mitral valve prolaps and magnesium deficit. Magnes Res 1988;1:203-11.

КАРДИЛОПИН®

амлодипин
2.5, 5, 10 мг N 10 и 30



Мощность, плавность и стабильность
антигипертензивного эффекта

Надежность
антиангинального и антиишемического действия



Формы выпуска удобные для использования

Кардиопин® (амлодипин). • **Показания.** Артериальная гипертензия, стабильная стенокардия или вазоспастическая стенокардия. • **Противопоказания.** Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, клинически значимый стеноз аорты. • **Способ применения.** Для лечения артериальной гипертензии или стенокардии обычная начальная доза составляет 2,5 мг в день. Доза может быть увеличена до 5 или 10 мг один раз в день. • **Побочное действие.** Периферические отеки, головокружение, приливы, сердцебиение, головная боль. • **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Данных о взаимодействии с другими лекарственными средствами до настоящего времени нет. • **Форма выпуска.** Таблетки 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в упаковках по 10 и 30 таблеток.

Регистр. № П № 014354/01-2002 от 04.09.2002



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



ЭГИЛОК® 5 лет

ЭГИЛОК РЕТАРД®

метопролол таб. 25 мг, 50 мг, 100 мг
метопролол таб. ретард 50 мг, 100 мг

Широкий выбор решений для широкого круга больных с высоким сердечно-сосудистым риском

- Эффективное и безопасное лечение гипертензии



- Предупреждение жизнеугрожающих аритмий



- Доказанное снижение коронарных катастроф



- Экономичное лечение сердечной недостаточности



ЭГИЛОК® (метопролол)

• **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилка 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза – 400 мг/сут. в два приема. Обычная доза Эгилка Ретард - 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут. в один прием.

• **Форма выпуска.** Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке, 100 мг – по 30 и 60 шт. в упаковке. Ретард таблетки 50 и 100 мг по 10 и 30 шт в упаковке.

• **Показания к применению.** Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия,

нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, профилактика приступов мигрени.

• **Противопоказания.** АВ-блокада II, III степени, синоатриальная блокада, ЧСС менее 50 уд/мин, синдром слабости синусового узла, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., острая сердечная недостаточность, выраженные нарушения периферического кровообращения.

• **Побочное действие.** Нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, синдром Рейно, бронхоспазм, головокружение, утомляемость.

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



ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТОМ С АНАЛИЗОМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин

Кафедра терапии, Медицинский институт Пензенского государственного университета

Лечение больных эссенциальной гипертонией 1-2 степени метопролола тартратом с анализом variability ритма сердца

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин

Кафедра терапии, Медицинский институт Пензенского государственного университета

Цель. Оптимизация терапии у больных артериальной гипертонией 1-2 степени с учетом показателей variability ритма сердца (BPC) и эффективности 96-недельного применения пролонгированной формы метопролола тартрата (Эгилока ретард).

Материал и методы. 33 больным мягкой и умеренной АГ назначали Эгилек ретард, доза которого подбиралась индивидуально методом титрования от 50 до 200 мг/сут. Если достичь целевого уровня АД не удавалось, добавляли гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут. Суточное мониторирование АД и ЭКГ с анализом BPC проводили до лечения, через 24, 48 и 96 недель, эхокардиографию - через 48 и 96 недель. Качество жизни оценивали по 4-х балльной шкале.

Результаты. Через 96 недель продолжали прием препарата 20 человек (60,6%). Причем монотерапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 13 пациентов (65%), комбинированная - у 7 (35%). Высокая приверженность лечению обусловлена не только высокой антигипертензивной эффективностью, стабильно сохраняющейся на протяжении 96 недель, отсутствием побочных эффектов, улучшением качества жизни, но и подбором оптимальной терапии с учетом показателей BPC. Предложено деление больных на группы с высокими, нормальными и низкими значениями BPC. Труднее всего достичь целевого уровня АД удавалось в подгруппе с низкой BPC, где комбинированную терапию назначали в 62% случаев ($p < 0,05$). Отмечали уменьшение ремоделирования сердца, заключавшееся в нормализации диастолической функции у 7 больных с ее нарушением. Кардиопротективное действие было более выражено при длительном применении Эгилока ретард.

Заключение. Длительная терапия Эгилеком ретард способствует не только повышению качества жизни, но и обеспечивает прогностически значимое кардиопротективное действие. Терапия бета-блокатором может быть оптимизирована с помощью анализа BPC.

Ключевые слова: метопролола тартрат, артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, variability ритма сердца.

РФК 2007;3:27-32

Treatment of patients with essential hypertension 1-2 grade with metoprolol tartrate and analysis of heart rate variability

V.E. Oleinikov, V.A. Budanova, A.V. Kulyutsin

Chair of therapy, Medical Institute, Pensa State University

Aim. Optimization of therapy in patients with arterial hypertension (HT) 1-2 grade considering heart rate variability (HRV) and efficacy of metoprolol tartrate in long-acting presentation (Egilok retard) during 96 weeks of usage.

Material and methods. 33 patients with mild to moderate HT were treated with Egilok retard. Doses were titrated from 50 to 200mg\daily. If the target level of blood pressure (BP) wasn't reached, hydrochlorothiazide (12,5-25 mg\daily) was added. Ambulatory BP and ECG monitoring with HRV analysis were carried out before start and after 24, 48, 96 weeks of therapy, echocardiography - after 48 and 96 weeks. Life quality was estimated by four-grade scale.

Results. After 96 weeks 20 patients continued this therapy (60,6%). Monotherapy provided of BP target level in 13 patients (65%), combined therapy - in 7 (35%). The high patient compliance to the treatment was based on considerable and stable antihypertensive effect, absence of side effects and improvement of life quality during 96 weeks as well as consideration of HRV type. It was suggested to split patients in groups with high, normal and low levels of HRV. It was mostly difficult to reach BP targets in patients with low HRV level. They took combined therapy in 62% ($p > 0,005$). 7 patients demonstrated normalization of disturbed diastolic function which means heart remodelling regress. The longer therapy with Egilok retard showed more significant cardioprotective effect.

Conclusion. Long-term therapy with Egilok retard provides improvement of life quality and significant cardioprotective effect. Beta-blocker therapy can be optimized by consideration of HRV patient type.

Key words: metoprolol tartrate, arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, heart rate variability

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:27-32

Артериальная гипертония (АГ) остается мировой неинфекционной пандемией. Цель государственной программы по борьбе с АГ – снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности от осложнений, связанных с данной патологией. Добиться этого предполагается, прежде всего, за счет раннего выявления лиц, страдающих артериальной гипертонией, лечения, обеспечивающего эффективный контроль артериального давления, и постоянного наблюдения за результатами терапии.

Оптимизация индивидуального подбора антигипертензивных препаратов при разных патогенетических формах заболевания весьма актуальна в современной гипертензиологии. Концепция терапии гипертонической

болезни основана на понимании эссенциальной гипертонии как сложного комплекса вегетативных, гуморальных, метаболических нарушений, среди которых важное место занимает дисбаланс вегетативной регуляции [1,2].

Замечательным свойством бета-адреноблокаторов является не только способность стабилизировать уровень артериального давления (АД) на целевых значениях, но и достоверно улучшать отдаленный прогноз больных. Количественная оценка влияния β -адреноблокаторов на вегетативный статус больных представляет научный и практический интерес.

Цель исследования – оценка клинической эффективности 96-недельного применения Эгилока ретард

и оптимизации подбора антигипертензивной терапии с учетом показателей вариабельности ритма сердца (BPC).

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента с АГ 1-2 степени, со средним (63,6%), высоким (27,3%) и низким (9,1%) риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ВНОК, 2004). Критериями включения были: 1) возраст от 30 до 70 лет; 2) $140 < \text{систолическое АД} < 180$ и/или $90 < \text{диастолическое АД} < 110$ мм.рт.ст.; 3) подписанное информированное согласие. Критерии исключения: 1) симптоматические АГ; 2) нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда в течение последних 6 мес.; 3) нестабильная стенокардия; 4) застойная сердечная недостаточность; 5) синдром слабости синусового узла; 6) синоатриальная и атриовентрикулярная блокада 2-3 ст.; 7) инсулинзависимый сахарный диабет.

Исследуемая группа, представлявшая собой организованную популяцию работников предприятия, состояла из 15 мужчин и 18 женщин в возрасте от 40 до 59 лет, (средний возраст $46,1 \pm 1,8$ лет) с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет (в среднем $8,4 \pm 1,5$ года). Исследование было реализовано в рамках добровольного медицинского страхования.

Офисное (клиническое) АД (АДкл) вычисляли как среднее из 3-х измерений на каждой руке в положении сидя после 5-15-мин отдыха. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью аппарата BP Lab («Петр Телегин», Россия). Устанавливали следующие интервалы регистрации АД: днем – через каждые 15 минут, во время сна – через каждые 30 мин. Заданные нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования $< 135/85$ мм рт. ст., в период сна $< 120/70$ мм рт. ст. (по Е.О. Brien и J.Staessen) [3,4]. При СМАД оценивали усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД (АДср), ЧСС в разные периоды суток. Также оценивали гипертоническую нагрузку по индексу времени (ИВ) – процент измерений АД, превышающих пороговые значения (днем > 140 и 90 мм рт.ст., в период сна > 120 и 80 мм рт. ст.) [5]; вариабельность АД (ВАД) как стандартное отклонение от средних величин (за день и ночь), для САД в дневное и ночное время 15 мм рт.ст., для ДАД – 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью [5].

Выраженность двухфазного ритма оценивали по степени ночного снижения АД (СНС) или суточному индексу (СИ), который рассчитывали как разницу между среднедневными и средненочными показателями, выраженному в процентах к среднедневным показателям. В зависимости от СНС и типов суточных кривых АД выделяли следующие группы больных: *dippers*, *non-dip-*

pers, *over-dippers*, *night-peakers* [2,5]. Для характеристики утренней динамики АД использовали максимальную величину утреннего подъема (ВУП) АД в ранние утренние часы, время (t) и скорость утреннего подъема (СУП). Пульсовое АД расценивали как повышенное при значениях больше 53 мм рт.ст. [6]. Двойное произведение (ДП), отражающее нагрузку на сердечно-сосудистую систему, рассчитывали по формуле $\text{АД} \cdot \text{ЧСС} / 100$ [4].

Критерием эффективности терапии по АДкл считали достижение целевых уровней АД: САД < 140 , ДАД < 90 мм рт. ст.; по данным СМАД, соответственно, САД и ДАД 135 и 85 мм рт.ст. для дневного и 120 и 70 мм рт.ст. для ночного времени [3,4,7].

Качество жизни оценивали методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от 1 до 4 баллов.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием аппаратного комплекса «Астрокард®» («Медитек», Россия). Изучали показатели BPC, рекомендованные к практическому применению при анализе 24 часовых записей [8]: Mean NN, SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «Aloka 4000 Plus» с помощью мультитемпературного датчика 2,5/3,5/4,0 мГц. Определяли показатели систолической и диастолической функции сердца, рекомендованные Американским эхокардиографическим обществом [9]. Скорость и характер внутрисердечного кровотока оценивали методом доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме с расчетом общепринятых показателей. Оценку степени нарушения диастолической функции ЛЖ проводили согласно рекомендациям R.F. Nishimura [10].

Метопролола тартрат (Эгилок ретард®, Egis, Венгрия) назначали после 2-недельного отмывочного периода с начальной дозы 50 мг/сут до максимальной 200 мг/сут. Титрование дозы Эгилока ретард проводили на 2, 4, 8 и 12 неделях до достижения целевых значений офисного АД. При недостаточном гипотензивном эффекте добавляли гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут. Для достижения равномерного антигипертензивного действия в течение суток по результатам контрольного 24-недельного СМАД 9 пациентам требовался двукратный прием препарата [11].

Результаты

Через 48 нед продолжали прием препарата 22 пациента (66,7%). Монотерапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 15 человек (68,2%) при средней дозе метопролола $120 \pm 5,7$ мг, комбинированная – у 7 (31,8%) в дозе $135,7 \pm 9,8$ мг.

Через 96 нед лечение продолжали 20 человек (60,6%), причем монотерапия была эффективна у 13 пациентов (65%), комбинированная – у 7 (35%).

За период 48 нед из исследования выбыли 11 человек. У 7 из них причиной была низкая приверженность лечению, обусловленная бессимптомным течением заболевания; у 4 больных – неэффективность проводимой терапии, лабильность АД, частые кризовые состояния. В интервале 48-96 недель из исследования выбыли 2 человека из-за возникших осложнений в течении АГ и смены места жительства.

При клиническом измерении АД и ЧСС у 18% пациентов после коррекции дозы до 150 мг/сут (на 4-й неделе) и назначения комбинированной терапии у 18% больных (на 8-й неделе) в целом по группе САД снизилось на 10,3%, ДАД – на 15,8%, ЧСС – на 15,1%.

Терапия метопрололом достоверно уменьшала выраженность проявлений, снижающих качество жизни (рис. 1).

СМАД дает представление о суточном профиле АД (табл. 1). На 96-й неделе среднесуточное САД снизилось на 9,9 мм рт.ст. ($p<0,05$), САД в дневные и ночные часы – на 10,5 и 6,7 мм рт.ст. соответственно ($p<0,05$). Отмечено также статистически значимое снижение среднесуточного ДАД на 5,4 мм рт.ст., среднедневного – на 7,6 ($p<0,05$), средненочного – на 2,8 мм рт.ст.

Показатель нагрузки давлением (ИВ) под влиянием метопролола через 96 нед претерпел существенные изменения для САД и ДАД. ИВ САД 24 ч уменьшился на 25,5% ($p<0,05$), причем в дневные часы – на 18,4% ($p<0,05$), в ночное время – на 29,0% ($p<0,05$). Суточный ИВ ДАД снизился на 36,6% ($p<0,05$). При этом ИВ ДАД в дневное время уменьшился на 22,8% ($p<0,05$), в ночные часы – на 14,3% ($p<0,05$).

Через 48 нед статистически значимую динамику имели показатели ВАД САД и ДАД за отдельные периоды суток у лиц с повышенными ее значениями, которая сохранялась и через 96 нед приема препарата.

Анализ исходного значения ПАД в целом по группе свидетельствует об умеренном повышении этого показателя, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. Положительным моментом в лечении Эгилоком ретард явилось достоверное снижение среднего пульсового давления.

На фоне лечения в целом по группе отмечено достоверное уменьшение максимальных значений САД и ДАД в утренние часы на протяжении 96-недельного прие-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне лечения эгилоком ретард (М±SD)

Показатель	До лечения	На фоне лечения	
		48 недель	96 недель
24 часа			
САД, мм рт.ст.	135,3±10,3	124,0±7,7***	125,4±9,5*
ДАД, мм рт.ст.	86,5±6,9	78,5±7,1***	81,1±10,6*
ИВ САД, %.	48,1±30,0	19,5±17,6**	22,6±22,0*
ИВ ДАД, %.	55,0±27,2	25,4±19,1***	18,4±22,8**
ПАД, мм рт.ст.	50,2±7,7	46,5±5,6*	46,0±5,9*
АДср, мм рт.ст.	104,1±10,2	96,1±7,8*	96,4±7,7*
ЧСС, уд/мин	76,4 (73;80)	66,5±7,3***	66,9±6,9****
ДП	104,6±12,6	83,7±10,8***	84,2±10,3***
День			
САД, мм рт.ст.	138,5±10,1	125,9±8,9****	128±10,1**
ДАД, мм рт.ст.	89,4±6,6	80,2±7,8**	81,8±7,1**
ИВ САД, %.	47,0±28,1	23,8±32,2**	28,6±29,1*
ИВ ДАД, %.	53,7±26,2	18,1±21,0***	30,9±24,0*
ПАД, мм рт.ст.	50,0±7,3	46,6±6,0****	46,0±6,5*
АДср, мм рт.ст.	106,9±9,4	98,1±9,6*	97,8±8,3*
ВАД САД	17,0±3,3	12,5±3,1	12,7±4,7
ВАД ДАД	13,3±3,1	9,4±2,1	9,7±2,9
ЧСС, уд/мин	79,7±7,1	68,3±8,5***	68,9±8,2***
ДП	111,0±12,9	87,6±13,2**	88,3±12,1*
Ночь			
САД, мм рт.ст.	125,3±13,2	119,4±8,4*	118,6±11,3*
ДАД, мм рт.ст.	77,8±8,9	73,5±6,1*	75,0±8,2
ИВ САД, %.	52,9±38,1	29,1±27,5**	23,9±24,2*
ИВ ДАД, %.	58,6±32,0	37,2±26,5*	44,3±29,9*
ПАД, мм рт.ст.	48,0±7,8	46,5±6,0**	46,2±6,8***
АДср, мм рт.ст.	96,3±12,0	91,2±8,3	92,7±9,1
ВАД САД	11,4±4,1	8,3±2,3*	7,9±1,5*
ВАД ДАД	10,0±3,5	6,9±2,9*	7,2±1,6*
ЧСС, уд/мин	66,6±5,8	63,9±8,2*	61,6±5,9**
ДП	85,1±13,6	74,9±8,9**	46,2±6,8**
Указаны достоверные различия с показателями до лечения – *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001			

Указаны достоверные различия с показателями до лечения – * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$

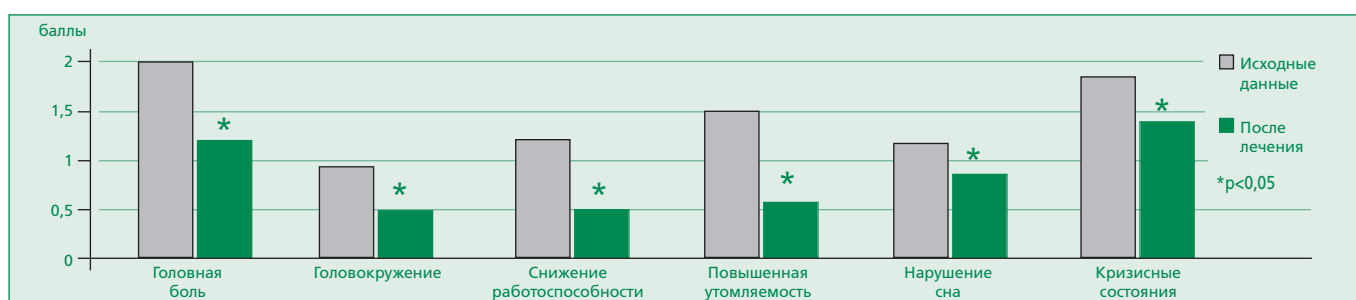


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни на фоне лечения Эгилоком ретард.

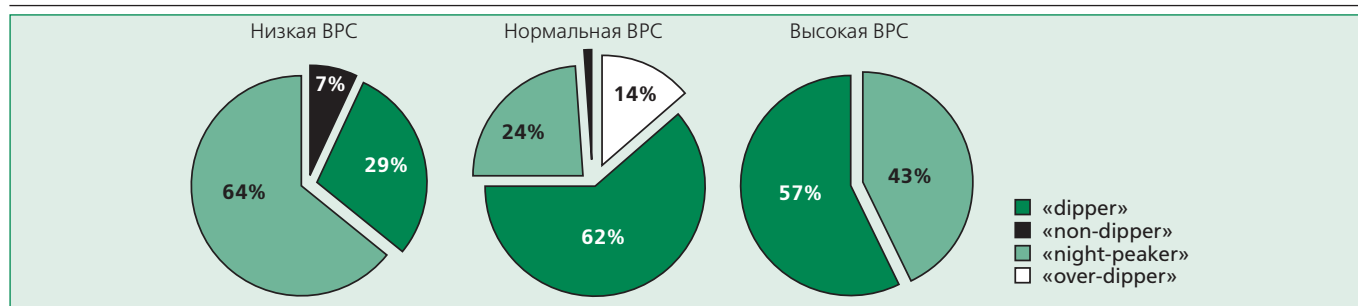


Рис. 2. Суточный профиль АД в подгруппах с разным уровнем ВРС.

ма препарата. Следует отметить, что изначально в целом по группе были умеренно повышены показатели СУП САД, ДАД и ВУП ДАД. Достоверную динамику наблюдали только для ВУП ДАД на 48-й неделе приема препарата, она сохранялась и на 96-й неделе. СУП ДАД уменьшалась на 21,8%, СУП САД не претерпела существенных изменений. Через 96 нед отмечалось восстановление двухфазного ритма АД, заключающееся в увеличении лиц с суточным профилем «dippers» (с 32 до 56%) и уменьшении числа больных с патологическим суточным профилем.

Это происходило в результате преимущественного действия препарата на уровень АД ночью у больных с недостаточным снижением АД в ночные часы (non-dipper). Так, САД снизилось с $131,6 \pm 4,0$ до $115,2 \pm 2,8$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) на 24-й неделе и до $110,2 \pm 3,0$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) на 96-й неделе; ДАД – с $83,1 \pm 2,4$ до $74,2 \pm 2,1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) через 24 нед и до $74,6 \pm 2,0$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) на 96-й неделе.

В настоящем исследовании больные АГ были разделены на подгруппы с высокой, нормальной и низкой ВРС. В основу деления положены 5 показателей временного анализа ВРС: SDNN, SDANN, SDANNi, rMSSD, pNN50, значения которых рассчитывались по суточной записи ЭКГ. За нижнюю и верхнюю границы нормы приняты 5% и 95% процентиля распределения показателей в контрольной группе, которая состояла из 54 здоровых добровольцев. Пациента относили в подгруппу с нормальной ВРС, если хотя бы 3 из 5-ти показателей находились в пределах указанного интервала контрольной группы. Если 3 показателя и более превышали значения контрольной группы, пациента относили в подгруппу с высокой ВРС и в подгруппу с низкой ВРС, если значения 3-х и более показателей были ниже, чем в группе контроля.

Менее половины больных (39%) имели снижение ВРС в сравнении с контрольной группой. Остальные пациенты либо не отличались по показателям ВРС от группы здоровых (35%), либо имели более высокие значения ВРС (26%). Подгруппы не имели статистически значимых отличий по известным факторам риска и длительности заболевания.

Анализ показателей СМАД выявил различный СИ САД в подгруппах больных АГ с нормальной, высокой и низкой ВРС соответственно: 15%, 12%, 8% ($p < 0,05$).

Рис. 2 демонстрирует распределение больных с различными типами суточных кривых в подгруппах с разным уровнем ВРС.

Наиболее благополучным распределение больных по суточному профилю АД было в подгруппе с нормальной ВРС: «dipper» 62%; «non-dipper» 24%; «over-dipper» 14%. Самым неблагоприятным было распределение больных по суточному профилю АД в подгруппе с низкой ВРС: «dipper» 29%; «non-dipper» 64%; «night-peaker» 7%. Подгруппа с высокой ВРС занимала промежуточное значение: «dipper» 57%; «non-dipper» 43%. Остальные показатели СМАД достоверно не отличались в выделенных подгруппах.

Исходные значения показателей временного анализа ВРС в выделенных подгруппах приведены в табл. 2.

На фоне терапии Эгилоком ретард у больных с нормальной ВРС отмечена достоверная динамика следующих показателей ВРС: MeanNN увеличился на 14% ($p < 0,001$), ModeNN – на 27% ($p = 0,005$), что отражает известный отрицательный хронотропный класс-эффект данной фармакологической группы. Показатель SDNNi увеличился на 11% ($p = 0,007$), RMSSD – на 40% ($p = 0,01$), pNN50 – на 138% ($p = 0,003$), что связано с общим увеличением ВРС под действием Эгилока ретард. В подгруппе с низкой ВРС достоверно увеличились следующие показатели: MeanNN на 9% ($p < 0,001$), ModeNN на 19% ($p < 0,001$), SDNNi увеличился на 10% ($p < 0,001$), RMSSD – на 40% ($p < 0,001$), pNN50 – на 112% ($p = 0,001$). Выявленная динамика повторяет направленность изменений в подгруппе с нормальной ВРС, однако в данной подгруппе не отмечено достоверных изменений SDNN и SDANN, последнее объясняется, вероятно, меньшей чувствительностью этих пациентов к Эгилоку ретард либо более выраженными нарушениями в системе нейрогуморальной регуляции.

В подгруппе с высокой ВРС отмечена наименее выраженная динамика по сравнению с двумя другими подгруппами больных. Так, показатель MeanNN увеличился на 12% ($p = 0,01$), RMSSD – на 20% ($p = 0,04$), pNN50 – на 22% ($p = 0,02$). SDNN, SDNNi, SDANN, ModeNN достоверно не изменились.

Таким образом, длительное лечение Эгилоком ретард привело к достоверному увеличению большинства показателей временного анализа ВРС. Важно отметить,

Таблица 2. Количественная характеристика ВРС у больных АГ в разных подгруппах до лечения

Показатель	Группа									Уровень значимости		
	Нормальная ВРС (1)			Низкая ВРС (2)			Высокая ВРС (3)					
	Me	Q25%	Q75%	Me	Q25%	Q75%	Me	Q25%	Q75%	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
MeanNN, мс	809	772	827	737	700	808	886	849	991	0,007	0,001	0,004
SDNN, мс	140	127	150	113	96	137	180	167	200	0,003	0,001	0,003
SDNNi, мс	55	49	60	38	32	43	67	65	74	0,001	0,001	0,001
SDANN, мс	126	117	143	103	92	131	156	148	181	0,021	0,001	0,006
RMSSD, мс	27	24	32	15	13	19	46	39	48	0,001	0,001	0,001
pNN50, %	6,3	4,8	10,7	1,3	0,5	2,02	17,4	12,4	20,8	0,001	0,001	0,001
ModeNN, мс	743	706,5	852,5	725	673	856	791	710	1047	0,389	0,074	0,219

Me – медиана, Q25%, Q75% – нижний и верхний квартили

что повышение абсолютных значений показателей ВРС имело место в каждой из анализируемых подгрупп. В то же время относительный прирост показателей существенно зависел от исходного уровня ВРС и был максимальным в подгруппе с нормальной ВРС, средним в подгруппе с низкой ВРС и минимальным в подгруппе с высокой ВРС. В этом проявляется гармонизирующий эффект препарата на вегетативный тонус.

При изучении взаимосвязи гипотензивного эффекта Эгилока ретард с уровнем ВРС у больных АГ обнаружено, что в подгруппе с нормальной ВРС для достижения целевых значений АД требуется наименьшая средняя доза метопролола (110 мг/сут) и реже, чем в других подгруппах, необходима комбинированная терапия (у 15% больных, $p < 0,05$). В подгруппе с высокой ВРС средняя суточная доза метопролола составила 138 мг, а комбинация с гидрохлортиазидом применялась у 25% больных ($p < 0,05$). Труднее всего целевой уровень АД достигался в подгруппе с низкой ВРС. Здесь не только чаще приходилось использовать комбинацию антигипертензивных препаратов (62% больных), но и доза метопролола в виде монотерапии была самой высокой – 220 мг/сут ($p < 0,05$).

При эхокардиографическом исследовании до лечения у 7 (21,2%) пациентов отмечено нарушение раннего диастолического наполнения, увеличение кровотока во время предсердной систолы, уменьшение отношения Е/А и увеличение времени изоволюмического расслабления (ВИВР) (табл. 3).

Возраст пациентов с диастолической дисфункцией ($54,6 \pm 0,9$ лет) превышал ($p < 0,05$) средний возраст по группе в целом. Они достоверно отличались также более длительным анамнезом артериальной гипертонии ($12,6 \pm 3,6$ лет) по сравнению со значением по группе ($8,4 \pm 1,5$ лет). У всех пациентов с диастолической дисфункцией диагностирована АГ 2 степени, соответственно, выше были показатели САД_{кп} ($154,8 \pm 2,9$ мм рт.ст.) и ДАД_{кп} ($102,7 \pm 1,8$ мм рт.ст.).

На фоне лечения метопрололом тартратом достоверно увеличивалась фракция быстрого наполнения (Ve) на 12,2% и уменьшалось ВИВР на 11,4%, при этом отмечена тенденция к уменьшению скорости пика А на 4,7% и, соответственно, увеличивалось соотношение Ve/Va.

Обсуждение

Эгилок ретард относится к группе кардиоселективных β -адреноблокаторов пролонгированного действия. Настоящее исследование продемонстрировало минимальную выраженность побочных эффектов при 96-недельном применении препарата. Для достижения равномерного антигипертензивного действия на протяжении суток необходим индивидуальный подбор дозы и кратности приема Эгилока ретард под контролем СМАД. Проведение повторного мониторингирования АД целесообразно как на начальном этапе лечения, так и для оценки эффективности длительной терапии. Анализ важнейших показателей СМАД за период 48-96-недельного лечения показывает не только стабиль-

Таблица 3. Показатели трансмитрального кровотока у больных с первым типом нарушения диастолической функции левого желудочка ($M \pm SD$), p – уровень значимости

Показатель	До лечения	На фоне лечения			
		48 недель	P_{0-48}	96 недель	P_{0-96}
Ve, м/с	$0,65 \pm 0,19$	$0,74 \pm 0,22$	0,02	$0,75 \pm 0,17$	0,04
Va, м/с	$0,64 \pm 0,12$	$0,61 \pm 0,17$	0,4	$0,63 \pm 0,11$	0,65
Ve/Va	$1,01 \pm 0,33$	$1,23 \pm 0,25$	0,09	$1,2 \pm 0,27$	0,06
ВИВР, мс	$98,1 \pm 8,6$	$86,9 \pm 12,8$	0,11	$85,1 \pm 7,6$	0,01

ность антигипертензивного действия за отдельные периоды суток, но и клинически значимое улучшение их при длительном применении препарата. Это, очевидно, связано с отсутствием феномена «ускользания эффекта», характерное для β -адреноблокаторов.

Необходимо отметить, что на фоне снижения среднесуточного АД метопролол оказывал более выраженное антигипертензивное действие в дневные часы, даже при двукратном приеме. Аналогичные результаты, полученные и в других исследованиях [2,4], можно объяснить преобладанием симпатической активности, на коррекцию которой и направлено в значительной мере действие β -блокаторов, в дневное время суток. Вместе с тем, в группе больных с «ночной» гипертонией Эгилек ретард приводил к отчетливому и нарастающему со временем уменьшению АД в ночные часы, что обуславливало увеличение числа пациентов с суточным профилем «dipper».

Как известно, ранний утренний подъем АД рассматривается в качестве триггера сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Поэтому выявленное в настоящем исследовании положительное влияние на показатели утренней динамики САД и ДАД следует расценивать как позитивный момент лечения Эгилеком ретард.

Современные требования к антигипертензивным препаратам включают сохранение нормальной и снижение повышенной вариабельности АД. Эгилек ретард отвечает изложенному требованию, так как способствует нормализации ВАД САД и ДАД у лиц с повышенными ее значениями и не изменяет нормальные колебания АД за отдельные периоды суток.

Отмеченное во многих исследованиях отсутствие значительного нарушения систолической функции сердца на начальных стадиях АГ нашло подтверждение и в настоящей работе. Диастолическая дисфункция может предшествовать развитию гипертрофии левого желудочка, обуславливая развитие недостаточности кровообращения даже при нормальной систолической функции [12,13]. Поэтому выбор антигипертензивного средства, позитивно влияющего на диастолическую дисфункцию левого желудочка, является фактором профилактики сердечной недостаточности. Как установлено, Эгилек ретард способствовал регрессу ремоделирования сердца, заключающемуся в нормализации диастолической функции, причем эффект явно коррелировал с длительностью применения препарата.

Длительная терапия Эгилеком ретард сопровождалась уменьшением симпатических влияний на миокард и усилением вагусного контроля сердечной деятельности. Выявлено гармонизирующее влияние препарата на уровень ВРС, проявляющееся в максимальном приросте вариабельности у пациентов с исходно низким уровнем ВРС и в минимальном повышении показателей у больных с высокими значениями до лечения.

Кроме того, учет уровня ВРС у больных АГ позволяет оптимизировать подбор режима стартовой терапии β -блокатором путем идентификации пациентов с потребностью в моно- или комбинированной терапии. Это способствует быстрому достижению целевого уровня АД и повышению приверженности больных систематическому выполнению рекомендаций врача.

По современным представлениям, низкая приверженность лечению является основной причиной недостаточного контроля АД у большинства больных [15,16]. В настоящем исследовании отмечена достаточно высокая приверженность лечению АГ Эгилеком ретард, поскольку спустя 96 нед продолжает лечение 60,6% больных из числа включенных в программу оздоровления на одном из предприятий. В литературе сообщается о более скромных показателях приверженности лечению при проведении гипотензивной терапии β -адреноблокаторами [14]. Существенное улучшение результатов объясняется, очевидно, воздействием на целевую группу работников предприятия с учетом важнейших факторов повышения приверженности со стороны врача, пациента, проводимой терапии, а привлечение администрации предприятия позволило реализовать программу в рамках системы добровольного медицинского страхования.

Литература

1. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб.: Фолиант, 2002.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М., 2004.
3. O'Brien E, Staessen J. Normotension and hypertension defined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press. 1995;4(5):266-82.
4. Staessen JA, Bieniaszewski L, Fagart R. Special feature: what is a normal blood pressure in ambulatory monitoring? Nephrol Dial Transplant. 1996;11(2):241-5.
5. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование АД. Методические вопросы, под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М., 1997.
6. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. J Hypertens 1998;32:983-88.
7. Ивашкин В.Т., Кузнецова Е.И. Оценка риска при АГ и современные аспекты антигипертензивной терапии. РМЖ 1999;7(14):635-42.
8. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Eur Heart J 1996;17:354-81.
9. Gang S., Feng W., Haibo R. The relationship between left ventricular hypertrophy, diastolic function and ambulatory blood pressure in patients with borderline hypertension. Chin Med J (Engl) 2000;113:17.
10. Rittoo D, Monaghan M, Sadiq T, et al. Echocardiographic and Doppler evaluation of left ventricular hypertrophy and diastolic function in black and white hypertensive patients. J Hum Hypertens 1990;4:113-5.
11. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюшин А.В., Белоусов Ю.Б. Эффективность Эгилека Ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма при мягкой и умеренной артериальной гипертензии. Фарматека 2005;20:113-9.
12. White WB, Schulman P, Karimeddini MK, Smith VE. Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid left ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. Am Heart J. 1989;117(1):145-50.
13. Wetzchewald D, Klaus D, Gararin G, et al. Regression of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive treatment - a comparison between felodipine and the combination of felodipine and metoprolol. J Intern Med. 1992;231(3):303-8.
14. Cramer JA. Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence. Am J Manag Care. 1998;4:1563-8.
15. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика 2003;(4):59-66.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г., и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертонии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиология 2007;3: 38-47.

ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНТЕРНИСТА

О.М. Драпкина, С.О. Чапаркина

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Головокружения в практике врача-интерниста

О.М. Драпкина, С.О. Чапаркина

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Головокружение наблюдается у 30% людей старше 65 лет и у 50% – старше 80 лет. Этот симптом существенно влияет на качество жизни пациента, может быть причиной падений и травм, приводить к нетрудоспособности и даже инвалидизации. Головокружения делят на системные и несистемные. Головокружение может быть следствием различных процессов. Врач любой специальности может столкнуться с этой проблемой. Определение причины головокружения – порой очень сложная задача, а от ее решения зависит успешность лечения. Лечебная тактика в первую очередь должна быть направлена на устранение причин головокружения.

Ключевые слова: системное головокружение, несистемное головокружение, лечение головокружений.

РФК 2007;3:33–40

Vertigo in internal medicine practice

O. M. Drapkina, S. O. Chaparkina

Clinic of propaedeutic of internal diseases, Moscow Medical Academy named after I.M.Setchenov

Vertigo is observed in 30% of people above 65 y.o. and in 50% of peoples above 80 y.o. This disorder significantly affects patient quality of life and can be a reason of incidences, trauma and even disability. Vertigo is classified as systemic or non-systemic. It can be consequence of different disturbances. Physician of any clinical specialty can face with this problem. Identification of the vertigo cause is a quite difficult problem, but success of treatment depends on it. First of all treatment strategy should be directed to elimination of the vertigo cause.

Key words: systemic vertigo, non-systemic vertigo, vertigo treatment.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:33–40

Чувство равновесия – это одно из наиболее древних приобретений человека в процессе его развития. На биологической шкале эволюции оно возникло раньше зрения и слуха и, возможно, раньше вкусовой чувствительности и обоняния. Любое расстройство этой функции приводит к появлению у больного мрачного предчувствия, которое нередко доходит до состояния ужаса. Хотя под головокружением обычно понимают иллюзорное движение окружающей среды или самого больного, расстройства равновесия могут принимать самые разнообразные формы и, к сожалению, не всегда можно распознать природу этого недуга. Для клинициста такой пациент всегда создает трудноразрешимую проблему. Ввиду сложных и обширных связей в центральной нервной системе вестибулярная система чувствительна ко многим патологическим процессам, каждый из которых может тем или иным образом нарушить чувство равновесия.

Определение и классификация

Периодическое ощущение головокружений относится едва ли не к самым частым жалобам больных соматического профиля, уступая лишь головной боли. Ощущение головокружения, как и головная боль, знакомо

практически каждому человеку. Но если в отношении головной боли достигнут явный прогресс в создании унифицированных подходов к терминологии, классификации, патогенетическим трактовкам и лечению, то головокружение остается, к сожалению, плохо разработанной проблемой. Головокружение может быть симптомом многих патологических состояний. А сами пациенты одним словом "головокружение" обозначают самые разные ощущения. Следовательно, первая задача врача – выяснить, какие реальные ощущения испытывает больной, называя их головокружением.

Еще в 1928 г. А.М.Левин и Д.Д.Плетнев в «Основах клинической диагностики для врачей и студентов» писали: «Первые жалобы больного, его общий вид возбуждают в уме врача целый ряд подозрений, пока еще весьма смутных. Дальнейший рассказ больного, его воспоминания о прежде бывших заболеваниях, о ходе нынешнего заболевания укрепляют некоторые из этих подозрений и делают маловероятными все остальные. Постепенно из хаоса возможных предположений выделяется несколько таких, которые в данном случае сравнительно более вероятны, и врач, исследуя больного по возможности всесторонне, главным образом те органы, вокруг которых сосредотачиваются его подо-

зрения, обыкновенно скоро приходит к заключению относительно того, которое из возможных в данном случае предположений наиболее вероятно. Это последнее и есть диагноз».

Жалуясь на головокружение, пациент обычно имеет в виду один из 3 типов [1]: "истинное" головокружение, к которому рекомендуют относить системное (вращательное, круговое) головокружение; липотимические состояния и обмороки различной природы; головокружения смешанного генеза (нарушения походки и неустойчивость).

На современном этапе выделяют еще один, четвертый, тип головокружений – психогенного происхождения [2].

Более распространенной в последние годы классификацией служит деление головокружений на 2 основные группы: I – системные (вестибулярные) и II – несистемные (все остальные, которые будут описаны ниже).

Определение типа головокружения базируется на тщательном анализе жалоб. Существует вопрос, который обязательно следует задать пациенту: «Ощущаете ли Вы вращение собственного тела или окружающих предметов?». При таких утверждениях, как: «Мне казалось, что комната вращается вокруг меня», - можно с убежденностью судить о наличии системного (вестибулярного, истинного) головокружения. Важным является наличие таких сопутствующих симптомов, как тошнота и рвота. Такой тип головокружений усиливается при вставании, поворотах головы, ходьбе [1,3].

Состояние "дурноты" в виде ощущения общей слабости, тошноты, «потемнения в глазах», холодного пота,

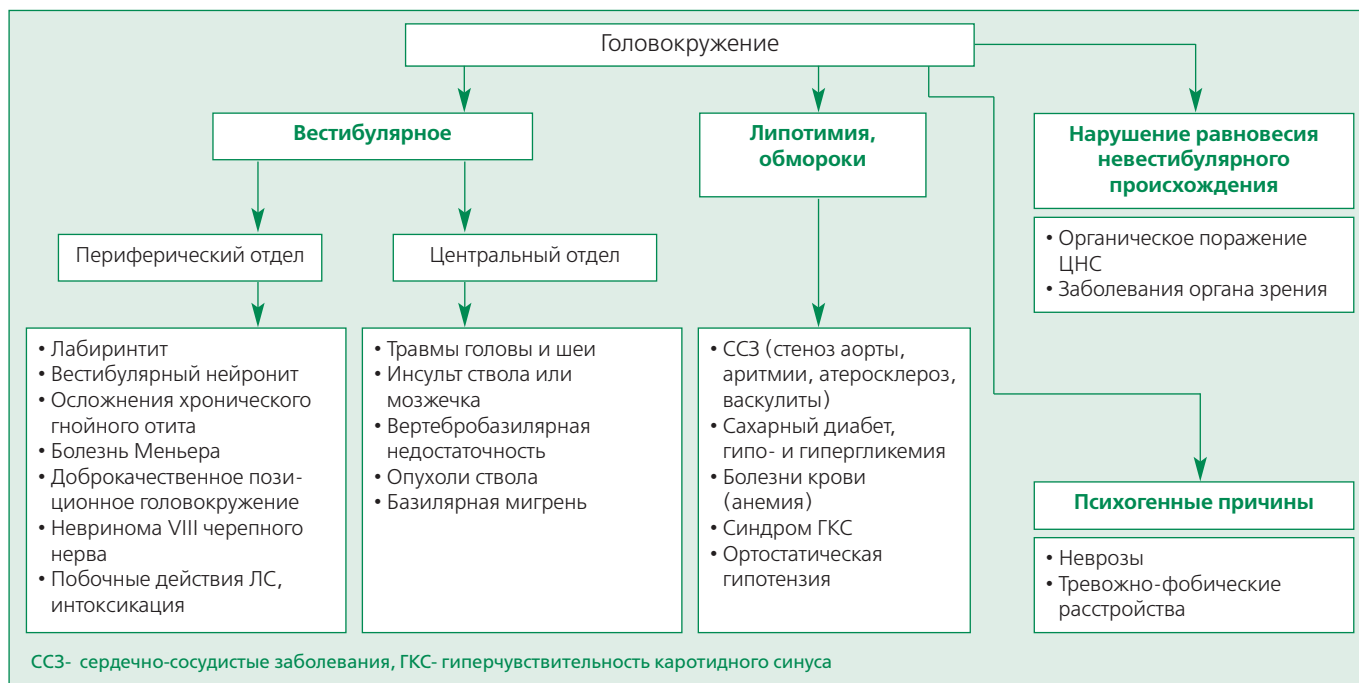
предчувствия неминуемого падения и потери сознания характерно для невестибулярного головокружения, объединяющего липотимические состояния и психогенный тип. Третий вариант головокружений подразумевает трудноописуемые ощущения, возникающие иногда во время перемещения взгляда, в процессе передвижения больного с дискоординацией движений, неустойчивостью тела, нарушениями походки разного типа и связан с постуральными, зрительно-вестибулярными, апракто-атактическими и другими подобными нарушениями [1,2].

Головокружение наблюдается у 30% людей старше 65 лет и у 50% – старше 80 лет [3]. Этот симптом существенно влияет на качество жизни пациента, может быть причиной падений и травм, приводить к нетрудоспособности и даже инвалидизации. Спектр причин, вызывающих головокружение, очень широк (см. схему). Хотя течение многих заболеваний доброкачественно, к диагностического включены и такие жизнеугрожающие состояния, как цереброваскулярная патология (транзиторные ишемические атаки, инсульт) и заболевания сердца (аритмии, пороки). В условиях такого разнообразия этиологических факторов целесообразен междисциплинарный подход к диагностике и реабилитации таких пациентов [4].

Таким образом, при выявлении жалоб мы уже определились с наличием у больного системного или несистемного типа головокружения.

Системное (вестибулярное) головокружение

Вестибулярное головокружение может возникать при



Диагностический круг заболеваний при головокружении

вовлечении вестибулярной системы на любом уровне начиная от внутреннего уха, вестибулярного нерва, мостомозжечкового угла, ствола головного мозга и заканчивая подкорковыми структурами и корой головного мозга (в височных и теменных долях).

Окончательный диагноз уровня вестибулярной дисфункции устанавливается на основании показателей вестибулярного паспорта и сопутствующей неврологической симптоматики. Анализ последней более доступен для практического врача и не менее важен, чем изучение нистагма при специальных вестибулярных нагрузках [1].

Любые процессы, поражающие вестибулярные проводники на периферическом уровне (от внутреннего уха и вестибулярного нерва до мостомозжечкового угла и ядер вестибулярного нерва в стволе головного мозга), как правило, сопровождаются не только вестибулярным симптомокомплексом, но и нарушением слуха, так как на этом уровне вестибулярный и слуховой нервы идут вместе, образуя VIII пару краниальных нервов. Таким образом, системный характер головокружения и снижение слуха без других неврологических знаков – характерный признак поражения периферических отделов вестибулярной системы. Кроме того, при процессах этой локализации головокружение часто носит характер острого приступа (см. таблицу).

Указанный комплекс пароксизмальных слуховых и вестибулярных расстройств носит название синдрома Меньера (не путать с болезнью Меньера) [1,2]. Синдром состоит из слуховых и вестибулярных компонентов. К слуховым компонентам относятся шум, звон в ушах или понижение слуха на поражённой стороне. Вестибулярные компоненты включают:

- вестибулярное (системное) головокружение,
- спонтанный нистагм,
- вестибулярную атаксию,
- тошноту, рвоту, гипергидроз и другие вегетативные нарушения.

Для выявления вестибулярной атаки используют

пробу Ромберга [5]. Обследуемого просят плотно сдвинуть стопы, голову слегка приподнять, руки поднять до горизонтального уровня, вначале стоять с открытыми глазами, а затем закрыть глаза. При одностороннем периферическом поражении пациент постоянно отклоняется в сторону поражения. В случаях нарушения равновесия истерического характера пациент начинает падать назад как оловянный солдатик, но всегда вовремя восстанавливает равновесие.

Для того чтобы заподозрить воспалительные заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора, необходимо задать следующие вопросы: «Не было ли недавно простуды? Не было ли травм и операций на ухе? Нет ли снижения слуха?».

Вестибулярный нейронит (частота выявления 4,3%) – заболевание с неизвестным патогенезом, которое встречается, по-видимому, чаще, чем диагностируется. Заболевание часто начинается после острой респираторной инфекции, реже связано с метаболическими расстройствами. Развитие симптомов острое: системное головокружение, тошнота, рвота, которые могут продолжаться несколько дней. Прогноз благоприятный. Заболевание полностью регрессирует, хотя возможен "хвост" плохого самочувствия в виде общей слабости, лёгкой неустойчивости, субъективного ощущения "отсутствия равновесия", особенно при резких поворотах головы. Кроме нистагма других неврологических симптомов при этом синдроме не бывает [3,6].

Известны и другие, помимо вестибулярного нейронита, заболевания, при которых наблюдается головокружение без очаговых неврологических знаков: острый лабиринтит или лабиринтопатия (снижается слух), доброкачественное позиционное головокружение, мигрень, артериальная гипертензия, алкогольная интоксикация, височная эпилепсия, посткоммоционный синдром, болезнь движения.

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) выявляется с частотой 34,3% [2,7]; проявляется короткими (от нескольких секунд до

Дифференциальная диагностика центральной и периферической вестибулопатии (по Д.Р.Штульману, О.С.Левину)

Клинический признак	Центральная вестибулопатия	Периферическая вестибулопатия
Нистагм	Вертикальный, ротаторный, горизонтальный; направлен в сторону взора; усиливается при взгляде в сторону поражения	Горизонтально-ротаторный; направлен в определенную сторону; усиливается при взгляде в противоположную сторону
Головокружение	Обычно легкое, но постоянное	Выраженное, часто преходящее
Тошнота, рвота	Нередко отсутствуют	Обычно присутствуют
Направление падения	Вариабельно	В сторону поражения
Фиксация взора, закрывание глаз	Не влияют на симптомы или усиливают их	Уменьшают нистагм и головокружение
Стволовые симптомы	Выявляются часто	Отсутствуют
Снижение слуха, шум в ушах	Отсутствуют	Выявляются часто

нескольких минут) приступами головокружения, возникающими при перемене положения тела. В типичных случаях головокружение развивается в строго определенном положении головы, смена положения которой (больной поворачивается, например, на другой бок) приводит к прекращению головокружения. Прогноз благоприятный. ДППГ обычно проходит самостоятельно в течение нескольких месяцев. ДППГ может возникать после черепно-мозговой травмы, среднего отита или стапедэктомии, а также при интоксикациях и вирусных инфекциях. Идиопатические случаи заболевания связаны с дегенеративным процессом с образованием отоконияльных отложений в полукружном канале, в результате чего повышается чувствительность этого канала к гравитационным воздействиям при изменении положения головы. Однако диагноз этого синдрома всегда требует тщательного исключения других возможных причин головокружения [1, 5, 9]. Важный диагностический критерий – выявление нистагма. Нистагм – это непроизвольное ритмическое колебание глазных яблок. Нистагм можно наблюдать, если больной держит голову прямо при отведении глазных яблок в стороны. Нистагм может также быть спровоцирован изменением положения головы. При специальном исследовании у отоларинголога используются температурные тесты, когда наружный слуховой проход орошается водой, имеющей температуру на 7°C выше или ниже температуры крови. Температурные тесты могут провоцировать чувство вращательного движения и нистагм. Нистагм отмечается во время головокружения и является объективным критерием наличия истинного головокружения. Наконец, используют ротационное тестирование, при котором пациента вращают на специальном стуле вокруг вертикальной оси и регистрируют движение глазных яблок [2, 3].

Болезнь Меньера выявляется у 5,9% пациентов с головокружением [2]. Болезнь Меньера является классическим примером острого рецидивирующего системного (вестибулярного) головокружения и считается самостоятельной нозологической формой. При этом поражается преимущественно внутреннее ухо. Заболевание начинается в возрасте 20–50 лет. Головокружение приступообразное, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов. Частота приступов от одного раза в год до нескольких раз в день. Течение волнообразное: периоды обострения сменяются ремиссией. Для приступа, помимо головокружения, характерно появление шума в ухе, тошноты и рвоты, бледности и повышенного потоотделения. Больные в момент приступа ищут определенное положение, избегая резких звуков, яркого света, мелькания предметов перед глазами. Обострению часто предшествуют определенные признаки (аура – усиление шума, заложенности, расстройство равновесия и др.). Со временем у паци-

ентов развивается прогрессирующая тугоухость. Патогенез болезни до сих пор не ясен, известен лишь патоморфологический субстрат болезни – эндолимфатический гидропс. Периферическое головокружение при болезни Меньера всегда сопровождается спонтанным нистагмом – горизонтальным или горизонтально-ротаторным, различной интенсивности. Характеристика нистагма зависит от положения глаз: нистагм усиливается при взоре в сторону быстрого компонента и ослабевает в сторону медленного компонента. Состояние глаз при этом нормальное, нарушений со стороны глазодвигательных нервов нет. Пациентов с болезнью Меньера направляют в специализированное учреждение для обследования у специалистов (сурдолог, отоневролог, невропатолог) [1, 3, 6].

Невринома VIII черепного нерва выявляется у 0,4% пациентов с головокружением [2]. Начало заболевания постепенное. Головокружения редкие. Снижение слуха наступает быстро при развитии опухоли во внутреннем слуховом проходе, но чаще она локализуется в области мостомозжечкового угла, тогда тугоухость развивается годами. Невринома VIII нерва в некоторых случаях может проявляться острым системным головокружением, что приводит к ошибочному диагнозу болезни Меньера, вестибулярного нейронита, лабиринтита и др. Для невриномы характерно сочетанное поражение лицевого, тройничного нервов, признаки поражения мозжечка, изменения на глазном дне. Необходимо раннее обследование с привлечением отоневролога, окулиста, невропатолога, однако наибольшую диагностическую ценность имеет проведение магнитно-резонансной или компьютерной томографии [3, 6].

Поражение вестибулярного анализатора центрального уровня может быть обусловлено ишемией ствола мозга, рассеянным склерозом, опухолями задней черепной ямки, а также опухолями в других отделах. Патологические процессы, развиваясь в мозге, приводят к нарушению связей вестибулярного аппарата с корой головного мозга (стволовые энцефалиты, выраженная внутричерепная гипертензия, вертебробазилярная недостаточность, при дегенеративное заболевание мозга). При центральном поражении вестибулярного аппарата вестибуловегетативные реакции в большинстве случаев слабо выражены. Понижение слуха не характерно (см. таблицу).

Вертебробазилярная недостаточность

Головокружения, возникающие вследствие вертебробазилярной недостаточности (ВБН), не относятся ни к системным (вестибулярным), ни к центральным головокружениям.

В течение длительного времени ВБН считалась главной причиной головокружения, хотя на самом деле это состояние встречается достаточно редко (ме-

нее 1,0% всех консультаций по поводу головокружений) [2, 11].

Однако у пожилых людей, имеющих дополнительные факторы риска, всегда существует настороженность в отношении нарушений мозгового кровообращения [1]. Головокружение начинается остро, продолжается несколько минут, сопровождается нарушением равновесия. Кардинальным признаком вертебробазилярной недостаточности являются дополнительные симптомы: нарушение зрения, двоение, дизартрия, падения, слабость и онемение в конечностях. Приступы головокружения нередко бывают первым симптомом ВБН, но если эти эпизоды повторяются на протяжении многих месяцев и тем более лет, а другие симптомы не появляются, то диагноз ВБН сомнителен. Такие признаки, как остеохондроз шейного отдела позвоночника, иногда изгиб одной или обеих позвоночных артерий, обнаруженный при ультразвуковом исследовании сосудов шеи, также не являются достаточным основанием для заключения о недостаточности вертебробазилярного кровообращения. В настоящее время доказано, что изолированное системное головокружение, не сопровождающееся очаговыми неврологическими симптомами, в подавляющем большинстве случаев является признаком поражения периферических отделов вестибулярной системы [3, 6]. Эпизоды изолированного системного головокружения часто служат причиной гипердиагностики ВБН. Такие больные нуждаются в тщательном обследовании для верификации предполагаемого сосудистого заболевания [1].

Следует также помнить, что побочным эффектом некоторых антигипертензивных, противосудорожных и противоревматических средств может быть и головокружение. Необходимо спросить пациента: «Какие лекарственные препараты Вы принимаете или принимали в последнее время? Употребляете ли Вы спиртное или наркотики?». В случаях, когда головокружение связывается с приемом лекарственных препаратов или интоксикацией, достаточно заменить препарат или откорректировать его дозу, устранить интоксикацию [12].

Средства, вызывающие головокружения

- Алкоголь
- Антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины)
- Аспирин
- Антидепрессанты
- Диуретики в больших дозах
- Нитроглицерин
- Кокаин, марихуана
- Фенотиазины, бензодиазепины, барбитураты
- Хинин, хинидин
- Антигипертензивные средства

Дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с симптомами системного (вестибулярного) головокружения, требует компетенции невролога. Од-

нако знание приёмов клинической ориентации в жалах и основных неврологических проявлениях может быть полезно врачу любой специальности. Правда, терапевт чаще сталкивается с головокружениями другого типа, когда они наблюдаются в картине липотимических состояний при ортостатических расстройствах кровообращения.

Несистемное головокружение в картине липотимического состояния

Этот тип головокружения проявляется внезапно наступающей общей слабостью, ощущением дурноты, "потемнения в глазах", звоном в ушах, предчувствием неминуемого падения и потери сознания, что нередко и происходит на самом деле (обморок). В последнем случае, то есть когда головокружение предшествует потере сознания (обмороку), оно носит название липотимического (предобморочного) состояния. Липотимическое состояние не обязательно переходит в обморок (это зависит от скорости и степени падения артериального давления). Липотимические состояния могут часто повторяться, тогда основной жалобой больного будет головокружение. Анализ этих жалоб не оставляет сомнений в том, что они не имеют ничего общего с системным головокружением [1, 6].

Для клинициста важно помнить, что липотимические состояния и обмороки бывают двух типов: нейрогенные и соматогенные. И хотя такая несколько упрощённая классификация не всегда применима к любому клиническому наблюдению, в целом она верно указывает на разное происхождение головокружений. К ним относятся вазодепрессорная синкопа, гипервентиляционный синдром (в том числе и психогенного генеза), синдром гипервозбудимости каротидного синуса, кашлевая синкопа, никтурическая синкопа, гипогликемическая синкопа, ортостатические обмороки различного происхождения.

Самый частый тип липотимий и обмороков - вазодепрессорная синкопа, обычно провоцируемая теми или иными стрессовыми воздействиями (ожидание боли, вид крови, страх, духота и т.п.). До сих пор недооценивается, особенно терапевтами, гипервентиляционный обморок. При выраженной нейрогенной гипервентиляции закономерно возникает головокружение, которое не всегда заканчивается обмороком. Психогенная гипервентиляция может приводить к респираторному алкалозу с такими типичными симптомами, как головокружение, лёгкая головная боль, онемение и покалывание в конечностях и лице, зрительные нарушения, мышечные спазмы, сердцебиения, обморок. Выраженная гипервентиляция способна спровоцировать эпилептический припадок (при соответствующей предрасположенности). Важно знать, что такие больные нередко жалуются на стеснённость в груди, неспособность

сделать глубокий вдох, чувство "нехватки воздуха". Может наблюдаться аэрофагия с последующими абдоминальными болями. На фоне диспноэ возможно появление дрожания, ознобоподобного гиперкинеза, тетанических судорог ("карпопедальные спазмы") в конечностях [1,3].

Ортостатическая гипотензия и обмороки (5,9% всех пациентов с головокружениями) - другая важная причина несистемных головокружений [2]. Она может иметь как нейрогенное (в картине первичной периферической вегетативной недостаточности - ПВН), так и соматогенное происхождение (вторичная периферическая вегетативная недостаточность). Первый вариант ПВН представлен такими заболеваниями, как идиопатическая ортостатическая гипотензия, синдром Шая-Дрейджера. Вторичная ПВН развивается на фоне соматических заболеваний [1,3].

Для клинициста важно помнить, что предрасполагают к головокружениям второго типа артериальная гипотония; астенические состояния после острых инфекционных и соматических заболеваний, а также при хронических процессах; состояния, связанные со снижением общего объема циркулирующей крови (острая потеря крови, анемия, гипопроотеинемия). У больных с предполагаемым дефицитом объема крови важное диагностическое значение имеет тахикардия в покое.

Наконец, описаны головокружения и синкопы при брадикардии вследствие усиления вагального рефлекса. В этом случае происходит остановка сердца и потеря сознания при отсутствии какого-либо заболевания сердца. Предполагают, что стимулы, способные вызвать такой необычный вегетативный ответ, могут исходить из разных органов, афферентная иннервация которых бывает вагальной, тригеминальной, глоссофарингеальной или спинальной. Головокружения и синкопы вследствие усиленного вагального рефлекса могут развиваться при давлении на глазное яблоко, эзофагальной дилатации, растянутой прямой кишке или растянутом влагалище. Общий фактор здесь, вероятно, висцеральная боль [1].

Если ортостатические нарушения кровообращения протекают не только с головокружением, но сопровождаются потерей сознания, то часто возникает необходимость проведения дифференциального диагноза с эпилепсией, что осуществляет невролог. Обмороки исключительно редки в горизонтальном положении и никогда не наступают во сне (в то же время, они возможны при вставании с постели ночью). Ортостатическая гипотензия может быть легко выявлена на поворотном столе (пассивная смена положения тела). После нескольких минут горизонтального положения больного переводят в вертикальное. При ПВН в течение короткого времени АД падает, а ЧСС повышается недостаточно или не повышается вообще, что приво-

дит к головокружению и обмороку. Результаты диагностических ортостатических проб всегда рекомендуются сопоставлять с другими клиническими данными.

Вообще, постуральная гипотензия считается установленной, если при переходе больного из горизонтального положения в вертикальное систолическое АД падает не менее чем на 30 мм рт.ст. Для уточнения природы головокружения и обмороков необходимо кардиологическое обследование с целью исключения кардиальной патологии. Определенное диагностическое значение имеют проба Даныни – Ашнера (замедление пульса более чем на 10-12 ударов в минуту), проба Вальсальвы. Эти пробы указывают на повышенную реактивность блуждающего нерва. Массаж каротидного синуса помогает выявить гиперчувствительность каротидного синуса: снижение уровня АД и даже провокацию головокружения. Такие больные плохо переносят тугие воротнички, душные помещения.

Головокружение смешанной природы

Третий тип головокружения имеет смешанную природу – это состояние трудно оценить словами, возникает оно при передвижении больного проявляется в неустойчивости тела, нарушении походки, зрительных расстройствах. Характер головокружения неоднороден и не всегда четко определяется. Данный тип головокружения может возникать при патологических процессах в области шеи. К ним относятся головокружения при врожденной костной патологии (синдром Арнольда – Киари), при шейном остеохондрозе и остеопорозе (например, в картине заднего шейного симпатического синдрома), гиперэкстензии, хлыстовой травме. Нарушения равновесия и походки (дисбазия), связанные с паретическими, атактическими, гиперкинетическими, акинетическими, апрактическими или постуральными расстройствами, иногда воспринимаются и описываются больными как состояния, напоминающие головокружения. Однако анализ ощущений больного показывает в таких случаях, что головокружения в прямом смысле этого слова у пациента может и не быть, но есть снижение контроля над своим телом в процессе его ориентации в пространстве. Головокружение может возникать у некоторых людей при неудачно подобранных линзах, а также может быть побочным эффектом некоторых фармакологических препаратов [1,6].

Психогенное головокружение

Жалобы на головокружение входят в "десятку" самых частых жалоб, предъявляемых пациентами с психогенными, а именно с невротическими расстройствами. Психогенное головокружение облигатно сопровождается выраженными страхом и тревогой, а также вегетативными нарушениями – сердечно-сосудистыми и дыхательными. Наиболее часто головокружение

отмечается на фоне гипервентиляционного синдрома – учащенное и поверхностное дыхание приводит к метаболическим расстройствам, повышению нервно-мышечной возбудимости и др. При этом пациенты определяют свои ощущения как дурноту, легкость в голове, нередко симптомы головокружения сочетаются с шумом и звоном в ушах, повышенной чувствительностью к звуковым стимулам, неустойчивостью при ходьбе. Нередко психогенное головокружение возникает во время панической атаки. Ее симптомы в виде страха, одышки, сердцебиения, тошноты могут возникать одновременно с симптомами дурноты, “предобморочного состояния”, страха падения и нарушения равновесия. Интересным является тот факт, что психогенное головокружение нередко возникает у пациентов с врожденной неполноценностью вестибулярного аппарата, которая проявляется с детства в виде плохой переносимости транспорта, качелей, каруселей, высоты и т. д. В этих случаях существующая с детства вестибулопатия принимает участие в симптомообразовании при психогенном заболевании и тем самым играет важную роль в возникновении жалоб на головокружение [3,6].

Вестибулярная компенсация

Феномен вестибулярной компенсации состоит в том, что головокружения, нистагм и другие симптомы могут с течением времени исчезнуть при сохранении причины этих расстройств. Признаки исчезают в результате компенсаторных механизмов. Вестибулярная компенсация зависит от сенсорных импульсов, поступающих от визуальных и проприоцептивных источников, а также от работающей части вестибулярного аппарата. Эти сенсорные импульсы, включая сложные нейрофизиологические и адаптационные механизмы, способствуют функциональному восстановлению. При лечении каждого пациента следует учитывать эти сложные и, нередко, хрупкие механизмы [2].

Улучшению вестибулярной компенсации способствует усиление визуальных, проприоцептивных и остаточных вестибулярных импульсов. Любые факторы, которые способны усилить эти импульсы, следует считать поощрительными, а те факторы, которые ослабляют их, должны быть исключены врачом [6].

Врач должен поощрять пациента к активной тактике лечения заболевания, при этом необходимо тесное сотрудничество с ним, нужно заставлять его мобилизоваться, активизироваться. Это особенно важно в ранней фазе восстановления после заболевания, когда пациент часто предпочитает лежать один в совершенно темном помещении [6].

Лечение

Касаясь вопроса лечения головокружений, следует акцентировать внимание на том, что головокружение

– это симптом и лечить необходимо прежде всего основное заболевание, следовательно, во многих случаях возможен лишь симптоматический контроль за течением заболевания. Такой подход значительно улучшает качество жизни пациента, страдающего головокружениями [1,6].

У некоторых больных головокружение протекает в легкой форме, и в этих случаях первое, что нужно сделать, – уменьшить их беспокойство по этому поводу путем обеспечения комфортных условий и спокойного состояния. В других случаях появление головокружения служит зловещим симптомом серьезной патологии. Последняя группа больных заслуживает особого внимания, поскольку даже при незначительных симптомах применение соответствующих диагностических тестов позволяет выявить у них очень точную локализацию патологического очага, вызвавшего вестибулярные нарушения [6].

Описаны различные схемы лечения, детализированы механизмы действия препаратов. Условно механизмы действия препаратов, применяемых для лечения головокружения, можно разделить на лечение собственно головокружений (бетасерк, танакан, циннаризин и др.); тошноты, рвоты (церукал, мотилиум, меклозин, прометазин и др.); выраженных вегетативных расстройств, возникающих при головокружении (диазепам, клоназепам и др.).

Большое внимание уделяется применению средств, действующих на уровне вестибулярных рецепторов или центральных вестибулярных структур. Передача импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора обеспечивается преимущественно гистаминергическими нейронами. В последние годы для купирования головокружения, а также в целях профилактики приступов успешно применяется бетагистина гидрохлорид (Бетасерк). Бетасерк, имея структурное сходство с гистамином, стимулирует H_1 -рецепторы и блокирует H_3 -рецепторы, что приводит к нормализации передачи нервного импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора.

Препарат снижает частоту приступов системного головокружения и уменьшает нарушение равновесия. Бетасерк не обладает седативным эффектом и способствует становлению вестибулярной компенсации, что особенно важно в хронических случаях головокружения.

Препарат рекомендуется в суточной дозе для взрослых 48 мг. Для лечения и профилактики Бетасерк назначается по 1 таблетке (содержащей 24 мг бетагистина гидрохлорида) 2 раза в сутки. Отмечен положительный эффект Бетасерка при болезни Меньера. В момент приступа прием 2–3 таблеток Бетасерка способствует купированию головокружения.

Заключение

Таким образом, головокружение – это мультидисциплинарная медицинская проблема, так как оно может быть следствием самых различных процессов. Врач любой специальности может столкнуться с этой проблемой. Определение причины головокружения –

порой очень сложная задача, а ведь от ее решения зависит успешность лечения. Лечебная тактика врача, в первую очередь, должна быть направлена на устранение причин головокружения. Второе, что должен предпринять врач, касается устранения симптомов и реабилитации больного.

Литература

1. Вейн А.М. Неврология для врачей общей практики. М.: Эйдос Медиа, 2001.
2. Тупе М. Основные диагнозы при головокружении и расстройствах равновесия. М.: Медиа, 2002.
3. Соловьева А.Д. Головокружение. Consilium medicum 2005;3(5):21-4.
4. Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ, et al. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. BMJ 1996;313:788-92.
5. Штульман Д.Р., Левин О.С. Справочник практического врача по неврологии. М.: Советский спорт, 1999.
6. Дикс М.Р., Худ Дж.Д. Головокружение. М.: Медицина, 1989.
7. Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. N Engl J Med. 1999;341(21):1590-6.
8. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. N Engl J Med. 2005;352(25):2618-26.
9. Hotson JR, Baloh RW. Acute vestibular syndrome. N Engl J Med. 1998 Sep 3;339(10):680-5.
10. Kanagalingam J, Hajioff D, Bennett S. Vertigo. BMJ. 2005 Mar 5;330(7490):523.
11. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. Stroke. 2006;37(10):2484-7.
12. Мельников О.А. Периферический вестибулярный синдром как причина развития головокружения и расстройства равновесия. Лечащий врач 2003;(10): 66-8.

Чем больше мы узнаем о головокружении...



тем большее значение приобретает

Бетасерк 24

- **Удобство приема:**
1 таблетка 24 мг всего 2 раза в день
- **Быстрое купирование острых приступов**
вестибулярного головокружения
и болезни Меньера
- **Надежная профилактика рецидивов вертиго**
- **Улучшение функции слуха,**
лечение шума и звона в ушах
- **Отсутствие седативного эффекта**
и отличная переносимость
в пожилом возрасте



119334, Москва, ул. Вавилова, 24, 5 этаж
Тел.: (495) 411-6911 Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>



антидепрессант **ФЕВАРИН®**

Первый среди Селективных Ингибиторов
Обратного Захвата Серотонина



*Верни жизни – краски,
чувствам – контроль!*

- Надежное лечение и профилактика депрессий, тревожных состояний и обсессивно-компульсивных расстройств
- Безопасность, проверенная временем
- Улучшение качества жизни
- Препарат выбора у пациентов
 - с соматической патологией
 - пожилых
 - детей и подростков



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, 5 этаж
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solway-pharma.ru
www.solway-pharma.ru

ДЕПРЕССИЯ, ТРЕВОГА И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ВСЕ ТОЛЬКО НАЧИНАЕТСЯ

Часть I

Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет

Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается (Часть I)

Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет

Обзор посвящен вопросам коморбидности инфаркта миокарда и тревожно-депрессивных расстройств. В первой части представлены данные о распространенности депрессии при инфаркте миокарда, патофизиологических механизмах, связывающих депрессию и ишемическую болезнь сердца (ИБС). Обсуждается влияние сопутствующих депрессивных расстройств на клиническое течение и прогноз у больных инфарктом миокарда. Вторая часть (РФК 2007, 4) будет посвящена тревожным расстройствам при инфаркте миокарда, влиянию тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни больных инфарктом миокарда. Также будут рассмотрены современные представления о терапии тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: депрессия, тревога, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2007;3:41-51

Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins (Part I)

Y.A. Vasyuk, A.V. Lebedev

Department of clinical functional diagnostics, Moscow State Medical Stomatological University

A review is devoted to a comorbidity of myocardial infarction and anxious and depressive disorders. In the first part data concerning prevalence of depression in myocardial infarction, pathophysiological mechanisms connecting depression and ischemic heart disease (IHD) are given. Influence of concomitant depressive disorders on clinical state and forecast of patients after myocardial infarction is discussed. The second part of the review (Rational Pharmacother. Cardiol. 2007, 4) will be devoted to the anxious disorders in myocardial infarction as well as to influence of anxious and depressive disorders on life quality of patients with myocardial infarction. Besides, contemporary approaches to the therapy of anxious and depressive disorders in patients with IHD will be discussed.

Key words: depression, anxiety, myocardial infarction, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:41-51

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – одна из ведущих причин смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Прогноз при ОИМ определяется его типом, локализацией и распространенностью, а также развитием осложнений, в частности, выраженностью ремоделирования левого желудочка, в значительной степени определяющего формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). Появившиеся в последние десятилетия данные свидетельствуют, что наличие сопутствующих расстройств аффективного спектра (депрессии и тревоги) оказывает негативное влияние на течение и прогноз при ОИМ [2,3]. Это побуждает исследователей к активному научному поиску причин, обуславливающих эту взаимосвязь [4-7], а также возможностей коррекции аффективных расстройств современными психофармакологическими средствами [8-12]. Изучение упомянутых аспектов представляется важным для оптимизации лечения и реабилитации больных ОИМ и улучшения их прогноза.

Депрессия при остром инфаркте миокарда

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению депрессии в общемедицинской практике, в частности у пациентов с ОИМ [13-16]. Актуальность проблемы определяется тем, что, по данным ВОЗ, при сохранении существующих демографических тенденций к 2020 г. депрессия выйдет на второе место по

сле ишемической болезни сердца (ИБС) по числу утраченных лет полноценной жизни [17].

Эпидемиология и критерии диагноза

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [18] выделены диагностические критерии, позволяющие дифференцировать клинически значимую депрессию от адаптивных реакций на стресс, тяжелую утрату, также проявляющихся печалью, подавленностью, снижением жизненной активности. К основным критериям относятся сниженное, подавленное настроение (на протяжении большей части дня), снижение или утрата интересов, способности испытывать удовольствие и снижение активности с повышенной утомляемостью. Дополнительные критерии – снижение концентрации внимания, неспособность сосредоточиться; снижение самооценки и чувство неуверенности в себе; ажитация или заторможенность; идеи виновности и самоуничтожения; повторяющиеся мысли о смерти, суицидальные попытки; нарушения сна (бессонница или сонливость); нарушения аппетита (с изменениями массы тела).

«Большую» депрессию (тяжелый и средней тяжести депрессивный эпизод) диагностируют при наличии у пациента не менее 5 критериев в течение 2 нед и более, причем наличие минимум двух основных критериев является обязательным. Врачи общей практики и кардиологи чаще сталкиваются с менее выраженными

депрессивными состояниями, так называемой «малой» депрессией, которая подразумевает наличие у больного подавленного настроения или утраты интересов на протяжении 2 недель и более в сочетании с двумя любыми дополнительными критериями из числа приведенных выше.

В настоящее время установлено, что симптомы расстройств депрессивного спектра выявляются у 10 - 65% пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ, при этом до 22% из них имеют выраженное депрессивное расстройство («большую» депрессию) [3, 19]. При отсутствии специального скрининга депрессия при ОИМ часто остается нераспознанной, а клинически выраженная депрессия диагностируется менее чем в 15%, отдельные же депрессивные симптомы - менее чем в 25% случаев [8, 20-23]. Значительные различия в распространенности депрессивных расстройств при ОИМ связаны с тем, что в опубликованных исследованиях используются разные методические подходы, критерии диагноза, сроки наблюдения, диагностические инструменты (клиническое интервью или заполнение пациентами специальных опросников). В связи с этим получаемые результаты с трудом поддаются сопоставлению.

По данным клинико-эпидемиологического исследования «КОМПАС» по изучению депрессии в практике врачей терапевтического профиля, проведенного в 2002-2003 гг. в 35 центрах РФ, депрессивные расстройства были выявлены, в среднем, у 45,9% обследованных. При ИБС этот показатель был выше и составил 56%, причем выраженное депрессивное расстройство имели 30,9% пациентов [24]. По данным М.А. Качковского [25], расстройства депрессивного спектра при ИМ выявлялись в 27,2% случаев, а по данным Л.И. Сыромятниковой и соавт. [26], распространенность депрессивных расстройств у пациентов с ИМ составила 29,0% случаев. Депрессия при ОИМ в 2-4 раза чаще выявляется у женщин, нежели у мужчин [27-29], кроме того, риск возникновения выраженной депрессии увеличивается с возрастом примерно в 1,4 раза на каждые 10 лет жизни [24, 30]. На основании анализа социального статуса пациентов показано, что депрессия достоверно чаще выявляется у пациентов, не состоящих в браке и имеющих низкий уровень образования [24, 31, 32].

F. Lesperance и соавт., обследуя пациентов с ОИМ, установили, что 27,5% из них имели, по меньшей мере, один депрессивный эпизод до развития ОИМ (7,7% в течение предшествовавшего года) [33]. Суммарно же во время пребывания в стационаре или в течение года после выписки из него депрессия была выявлена у 31,5% пациентов. По данным авторов, у каждого третьего пациента, не имевшего симптомов депрессии непосредственно после ОИМ, клинически выраженное

депрессивное расстройство развивалось в течение первого года наблюдения.

Сравнительно недавно опубликованы данные об определенных различиях депрессии, выявляемой при ОИМ и при других состояниях [34]. Заслуживают внимания наблюдения J.B. Dijkstra и соавт. [35], G. Chara-gain и соавт. [36], в которых продемонстрировано, что когнитивный профиль пациентов с «большой» депрессией после ОИМ отличается от такового при депрессиях, не связанных с кардиальной патологией, что может быть обусловлено различным генезом этих состояний. Кроме того, по данным С.М. Dickens и соавт. [37], T. Spijkerman и соавт. [38, 39], факторы риска развития депрессии, возникающей до или после ОИМ, также различаются. В первом случае имеют значение социальная изоляция и высокий уровень стресса у пациентов независимо от каких-либо проблем с «физическим» здоровьем, а во втором определяющим является нарастание тяжести общесоматического состояния пациентов вследствие ОИМ при отсутствии значимых психосоциальных факторов риска. Обнаруженные различия, вероятно, могут обуславливать различное влияние предшествующей ОИМ и впервые возникшей после ОИМ депрессии на течение постинфарктного периода и прогноз, а также разную успешность терапии этих состояний.

Патофизиологические механизмы взаимосвязи депрессии и ИБС

В настоящее время нет концепций, исчерпывающе объясняющих механизм негативного влияния депрессии на течение и прогноз при ОИМ. В литературе обсуждаются две большие группы факторов, предположительно обуславливающих такую взаимосвязь. К первой группе относятся прямые патофизиологические факторы, ко второй - косвенные, «поведенческие» реакции, модифицирующие другие факторы риска ИБС и снижающие приверженность пациентов назначенной терапии.

Известно, что в цереброспинальной жидкости пациентов с депрессией повышено содержание кортико-тропин-рилизинг фактора (КРФ), вырабатываемого в гипоталамусе [40]. Воздействуя на рецепторы передней доли гипофиза, КРФ стимулирует увеличение синтеза и освобождения адренкортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, приводит к гипертрофии коры надпочечников, стимуляции высвобождения глюкокортикоидов (кортизол) из коры и катехоламинов (норадреналин) из мозгового слоя надпочечников. В норме эти процессы непродолжительны, поскольку гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Установлено, что в передней доле гипофиза локализуются глюкокортикоидные рецепторы, ко-

которые играют ключевую роль в торможении ГНС и дальнейшей секреции глюкокортикоидов в условиях стресса [41,42], однако при депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, не работает [43]. Избыточная активация ГНС характеризуется увеличением уровня кортизола в плазме крови, притуплением реакции АКГГ на введение КРФ, отсутствием подавления секреции кортизола после введения дексаметазона [5,7]. Кроме того, отмечаются дислипидемия, повышение артериального давления (АД), эндотелиальная дисфункция и ингибирование процессов нормального заживления [5,44-46]. Последний фактор, вероятно, может негативно сказываться на процессах ремоделирования левого желудочка после ОИМ.

У пациентов с депрессией отмечаются гиперактивация симпатикоадреналовой системы (САС), повышение уровня циркулирующего в плазме норадреналина [47,48], что приводит к относительной тахикардии, повышению потребления миокардом кислорода, изменениям в системе гемостаза и наряду с гиперкортизолиемией к артериальной гипертензии. Кроме того, показано, что чрезмерная симпатическая активация может приводить к тяжелой обратимой систолической дисфункции левого желудочка даже у пациентов без ИБС [49].

Помимо активации ГНС и САС, у пациентов с депрессией определяется дисбаланс в деятельности звеньев автономной нервной системы, выявляемый при изучении вариабельности ритма сердца (ВРС), что также может негативно влиять на прогноз у этих больных [50]. Установлено, что различия временных интервалов между последовательными сердечными сокращениями определяются, главным образом, модулирующим действием автономной нервной системы на естественный водитель ритма сердца – синусовый узел. ВРС, таким образом, отражает баланс между симпатическим и парасимпатическим ее отделами; низкая ВРС предполагает повышение активности симпатических или снижение парасимпатических модуляций, либо одновременные изменения в этих звеньях вегетативной нервной системы [51]. При анализе спектральной мощности ВРС считается, что низкочастотный диапазон мощности ВРС отражает совместные изменения тонуса симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, в то время как высокочастотный диапазон определяется, в первую очередь, вагусными модуляциями [52,53]. Установлено, что у пациентов с ИБС снижение ВРС прогностически неблагоприятно и ассоциируется с повышением смертности [54,55] и частоты возникновения желудочковой тахикардии [56].

Еще одним возможным механизмом, определяющим взаимосвязь депрессии и ОИМ, является нарушение деятельности серотонинергической системы организма. Как известно, серотонин провоцирует агрегацию

тромбоцитов, сосудистый спазм и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, кроме того, обладает центральными симпатингибирующими свойствами [57]. Согласно проведенным исследованиям полиморфизма гена-переносчика серотонина, установлено, что гомозиготный доминантный генотип SS является защитным, а рецессивный LL – наоборот, predisposing к развитию ОИМ [57,58]. Отмечено, что генотип LL может predisposing также к развитию депрессии и избыточной реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления (АД) на психологический стресс [59,60], хотя результаты проведенных исследований носят противоречивый характер [61,62]. Кроме того, согласно одной из доминирующих на данный момент теорий уровень серотонина в центральной нервной системе при депрессии снижается, что приводит, в частности, к усилению симпатического тонуса [64,65], однако единого суждения по этому вопросу в литературе нет [63]. С другой стороны, при ОИМ происходит индукция 5-НТ₄ рецепторов к серотонину, расположенных в предсердиях и желудочках сердца [66]. Стимуляция этих рецепторов увеличивает сократительную способность миокарда [67,68], что может препятствовать развитию сердечной недостаточности. Соответственно, недостаточная стимуляция 5-НТ₄ рецепторов в условиях повышенного симпатического тонуса может обуславливать более раннее развитие сократительной дисфункции миокарда и приводить к формированию ХСН, что значительно ухудшает прогноз. Эта теория нуждается, однако, в экспериментальном и клиническом подтверждении.

Среди возможных механизмов, объясняющих связь депрессии и ИБС, обсуждаются также нарушения в свертывающей системе крови [4,69-71]. У больных с депрессией отмечаются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая повышенную реактивность и усиленную выработку тромбоцитарного фактора 4 и β -тромбоглобулина [72-75], хотя это подтверждается не всеми авторами [63]. Кроме того, характерны гиперчувствительность 5-НТ серотониновых и катехоламиновых рецепторов, увеличенная внутриклеточная концентрация свободного кальция. Указанные особенности predisposing к повышенной вазоконстрикции, а также способствуют повышению активации тромбоцитов и тромбообразованию, что, возможно, является основой прогрессирования ИБС и смертности после ОИМ у больных с депрессией [5].

Сравнительно недавно были начаты исследования иммунной системы организма и системного воспаления как потенциальных биологических факторов, вовлеченных в механизм взаимосвязи депрессии и ИБС [76]. Известно, что изолированное повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ), являющегося неспецифическим маркером системного воспаления, особенно в сочета-

нии с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития ОИМ, ХСН и кардиальной смерти [77,78]. В последнее время установлено, что симптомы депрессии ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) и острофазовых белков (С-РБ), повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО- α [4,79,80], хотя данные литературы нередко носят противоречивый характер [81,82]. Депрессия также ассоциируется со снижением функциональной активности иммунной системы, с уменьшением активации клеток-киллеров и пролиферации лимфоцитов в ответ на митогенную стимуляцию и, вероятно, со снижением системной чувствительности к глюкокортикоидам, участвующим в купировании воспалительных реакций [79, 83].

В настоящее время состояние дел в этой области может быть названо проблемой «яйца и курицы». Как отмечают в своем обзоре D. Shimbo и соавт. [84], природа описанных ассоциаций неизвестна, и необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ответить на вопрос: депрессия ли индуцирует процессы воспаления, воспаление - депрессию или третий, неизвестный пока патологический процесс, - и воспаление, и депрессию.

Ранее было отмечено, что, кроме прямых патогенетических воздействий депрессии на сердечно-сосудистую систему, имеются и не прямые, «поведенческие» эффекты, причем некоторыми авторами [85,86] они отнесены к главенствующим в механизмах негативного влияния депрессии на течение и прогноз ИБС. Установлено, что комплаенс у пациентов с сопутствующей депрессией хуже, чем у пациентов без депрессии: они менее привержены назначаемой им терапии, реже отказываются от курения, а страдающие сахарным диабетом хуже контролируют гликемию [86-91], что, однако, признается не всеми авторами [92]. В работе J. Vunde и соавт. [93] было установлено, что больные ОИМ и депрессией позже обращаются за медицинской помощью, чем пациенты без депрессии, что может влиять на возможности терапии (например, проведение тромболизиса) и прогноз у таких пациентов.

В целом, приходится признать, что, несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы, ни одна из представленных моделей не может претендовать на роль единой гипотезы, объясняющей патофизиологические механизмы, связывающие ИБС и депрессию, оставляя широкое поле для дальнейших исследований в этой области.

Влияние депрессии на клиническое течение и прогноз при остром инфаркте миокарда

Одна из первых работ, посвященных изучению взаимосвязи депрессии с течением ИБС, была опубликована R.M. Carney и соавт. в 1987 г. [94]. Авторы установили, что наличие сопутствующей депрессии, выявленной у 26% пациентов, являлось независимым предиктором кардиальных событий в течение года после коронарографического исследования. Влияние депрессии на течение заболевания было, по меньшей мере, эквивалентно таким факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как дисфункция левого желудочка или инфаркт миокарда в анамнезе.

В исследовании, проведенном N. Frasure-Smith и соавт. в 1991-1992 гг., обследовано 222 пациента с ОИМ [15]. Наличие сопутствующей депрессии определялось как при клиническом обследовании, так и при анкетировании пациентов с использованием опросника Beck Depression Inventory (BDI), определяющего тяжесть возможной депрессии в баллах. Максимум шкалы BDI составляет 63 балла. Пациенты, набравшие более 10 баллов, имели при клинической оценке, по меньшей мере, скрытое депрессивное расстройство.

Установлено, что как клинически выявленная депрессия (отношение шансов 3,64; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,32 – 10,05; $p = 0,012$), так и повышенная сумма баллов (>10) по самоопроснику BDI (отношение шансов 7,82; 95% ДИ 2,42 – 25,26; $p = 0,0002$) статистически значимо связаны со смертностью от кардиальных причин в течение 18 мес после перенесенного ОИМ. После исключения возможного влияния других факторов (ИМ в анамнезе, частая желудочковая экстрасистолия, наличие острой сердечной недостаточности по Killip ≥ 2 класса) взаимосвязь повышенной суммы баллов по шкале BDI и кардиальной смертности осталась достоверной (нормализованное отношение шансов 6,64; 95% ДИ, 1,76 – 25,09; $p=0,0026$).

Результаты проведенных последующих исследований оказались, однако, не столь однозначными. Некоторые авторы подтверждали ранее полученные данные; так D.E. Bush и соавт. установили, что даже при минимальных симптомах депрессии (сумма опросника BDI от 4 до 9) увеличивается риск смерти после ОИМ [95]. Было обследовано 285 пациентов, наличие депрессии определялось клинически и по опроснику BDI. Среди пациентов старше 65 лет с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 35% смертность в течение 4 мес составила 12%. Однако в той же самой группе у пациентов с симптомами депрессии во время ОИМ отмечена 50% смертность в течение этого периода (относительный риск 4.1; $p = 0.01$). У пациентов старше 65 лет, набравших по шкале BDI от 0 до 3, от 4 до 9, 10

и более баллов, уровень смертности составил соответственно 2,6%, 17,1% и 23,3% ($p < 0.002$). Более высокий уровень смертности отмечался у пациентов с более выраженной депрессией.

В работе M. Horsten и соавт. [96] наличие всего только 2 из 9 симптомов депрессии у женщин после острого коронарного синдрома (ОКС) повышало риск возникновения повторного ИМ и увеличивало вероятность кардиоваскулярной смерти в течение 5 лет в 1,9 раза (95% ДИ 1,02 – 3,6; $p = 0,02$).

В мета-анализ, проведенный в 2004 г. J. P. van Mel- le и соавт. [97], было включено 6367 пациентов с ОИМ, которые наблюдались в среднем на протяжении 13,7 мес. Депрессия после ОИМ достоверно ассоциировалась со смертностью от всех причин (отношение шансов 2,38; 95% ДИ 1,76 – 3,22; $p < 0,00001$) и сердечно-сосудистой смертностью (отношение шансов 2,59; 95% ДИ 1,77 – 3,77; $p < 0,00001$). Кроме того, пациенты с депрессией после ОИМ имели большую вероятность развития новых кардиоваскулярных событий, включая повторный ИМ (отношение шансов 1,95; 95% ДИ 1,33 – 2,85; $p < 0,0006$).

С другой стороны, в исследовании R. A. Mayou и соавт. при обследовании 347 пациентов не было подтверждено влияние сопутствующей депрессии на смертность в пределах 18 мес после перенесенного ОИМ [98]. Авторы подчеркивают, что, не выявив этой взаимосвязи при использовании регрессии Cox, они повторно провели статистический анализ выборки, используя многофакторный логистический регрессионный анализ, как это было в работе N. Frasure-Smith, однако также не отметили повышения смертности при наличии сопутствующей депрессии.

В работе C. Lauson и соавт. было обследовано 550 пациентов с ОИМ [16]. Наличие депрессии выявлялось при помощи опросника BDI на 2-3-и сутки инфаркта. Авторами установлено, что пациенты с сопутствующей депрессией имели больший уровень совокупных кардиальных осложнений в течение последующего года наблюдения, включая рецидивирующую ишемию миокарда, повторные госпитализации вследствие стенокардии, ОИМ, ХСН или аритмии (нормализованное отношение рисков 1,4; 95% ДИ 1,05 – 1,86). Взаимосвязи депрессии со смертностью после ОИМ установлено, однако, не было. После года наблюдения смертельных случаев было больше среди пациентов, имевших сопутствующую депрессию, в сравнении с пациентами, ее не имевшими, однако разница была статистически недостоверна (отношение рисков 1,3; 95% ДИ 0,59 – 3,05).

Представляют несомненный интерес работы D. Lane и соавт. [99,100], в которых обследована выборка из 288 пациентов, по основным клиническим и демографическим характеристикам сходная с выборкой из описанного исследования N. Frasure-Smith. На-

личие сопутствующей депрессии также выявлялось опросником BDI. По результатам исследований, симптомы депрессии не являлись предиктором кардиальной смертности или смертности «от всех причин» у больных после ОИМ в течение 12 (отношение шансов 1,15; 95% ДИ 0,49 – 2,67; $p = 0,75$) и 36 мес (отношение шансов 1,04; 95% ДИ 0,50 – 2,16) дальнейшего наблюдения.

Анализируя различия результатов проведенных исследований, D. Lane отмечает, что симптомы депрессии являлись предиктором увеличения смертности после ОИМ главным образом в тех работах, авторы которых при статистическом анализе либо не оценивали тяжесть самой кардиальной патологии, либо она значимо коррелировала с наличием симптомов депрессии. Во многих исследованиях с выявленной позитивной взаимосвязью депрессии и постинфарктной смертности эта связь утрачивала статистическую достоверность после учета тяжести основного заболевания либо других факторов, влияющих на течение постинфарктного периода [99,101,102].

Эта точка зрения подтверждается в работе R. A. H. Stewart и соавт. [103], которые показали, что в 8 из 10 когортных исследований, результаты которых насчитывали не менее 30 летальных исходов в течение периода наблюдения, не было выявлено статистически достоверной связи симптомов депрессии со смертностью после оценки факторов, потенциально влияющих на прогноз. В собственном исследовании авторов была обнаружена взаимосвязь между симптомами депрессии и кардиоваскулярными событиями в период наблюдения (отношение рисков 1,42; 95% ДИ 1,13–1,77; $p < 0,05$), но не кардиоваскулярной смертностью (отношение рисков 1,12; 95% ДИ 0,71–1,77; $p < 0,05$). После учета сопутствующих факторов, связанных с тяжестью сердечно-сосудистой патологии, отношение рисков для кардиоваскулярных событий составило 1,22 (95% ДИ 0,97–1,53; $p < 0,05$). Статистическая достоверность была утеряна после учета уровня самооценки здоровья пациента, определявшегося при включении в исследование (отношение рисков 1,13; 95% ДИ 0,87–1,47; $p < 0,05$).

R. M. Carney и соавт. [104], напротив, подвергли критике позицию D. Lane и коллег, акцентируя внимание на том, что в исследованиях, не выявивших позитивной ассоциации депрессии с увеличением смертности после ОИМ, чаще всего отсутствовала достаточная статистическая мощность.

Существует еще одна точка зрения, согласно которой наличие депрессии после ОИМ значимо коррелирует с тяжестью сопутствующих соматических заболеваний независимо от выраженности кардиальной патологии [32]. Авторы исследования отмечают, что именно эта взаимосвязь может обуславливать повышен-

ный риск повторных госпитализаций и смертности таких пациентов.

По результатам систематического обзора, проведенного C.Sorensen и соавт. [105] в 2005 г., достоверная взаимосвязь между депрессией и повышением смертности после ОИМ была выявлена в 15 исследованиях, отсутствие взаимосвязи – в 14 работах. Авторы отмечают, что исследования, проведенные после 1994 г., были более качественными с методологической точки зрения, причем из 12-ти этих исследований позитивная взаимосвязь между депрессией и смертностью выявлена только в 3-х. Эти данные согласуются с уже упоминавшимся мета-анализом J.P.van Melle и соавт. [97], в котором взаимосвязь депрессии и смертности после ОИМ была более выраженной (отношение шансов 3,22) в работах, проведенных до 1992 г., чем в более поздних исследованиях (отношение шансов 2,01).

В целом, среди возможных причин, объясняющих различия полученных результатов по вопросу о влиянии депрессии на прогноз при ОИМ, большинство исследователей отмечает значительный полиморфизм проведенных исследований по включенной популяции пациентов, размерам выборки (часто с недостаточной статистической мощностью), средствам и срокам оценки сопутствующей депрессии, методологическому качеству исследований [97, 105, 106]. Участвуя в полемике по данному вопросу, F.Lesperance отмечает, что в уже упоминавшемся исследовании C.Lauzon, несмотря на значительный размер выборки, смертность в течение 1 года после выписки из стационара составила только 3,8%, что, по его собственным расчетам, означало возможность выявления только относительного риска общей смертности больше 3 [107]. Таким образом, данная работа, по его мнению, не позволяет исключить возможность более чем двойного увеличения риска кардиальной смертности пациентов после выписки из стационара при наличии сопутствующей депрессии.

Автор также считает, что на результаты исследований могла влиять и проводимая пациентам терапия, в частности, более широкое и раннее использование в последнее время статинов. Есть основания полагать, что депрессия может быть связана с процессами иммунного воспаления в организме. Статины же, как известно, обладают противовоспалительными свойствами. Таким образом, если воспалительная гипотеза депрессии верна, то использование статинов может вести к снижению влияния депрессии на коронарные события [107].

По данным литературы, более высокие цифры распространенности депрессии при ОИМ наблюдаются в исследованиях, в которых для ее диагностики используется не клиническое интервью, а опросник, заполняемый пациентом. При этом шкала BDI, например, использованная для этих целей в значительном числе работ, содержит большое количество симптомов, которые, по

мнению C.Sorensen и соавт. [105], могут перекликаться с симптомами кардиальной и другой соматической патологии. При оценке результатов опросника это приводит к гипердиагностике депрессии, что также может влиять на состав сравниваемых подгрупп и, соответственно, вероятность нахождения различий между ними. Кроме того, как отмечают R.M.Carney и соавт. [104], отдельные симптомы депрессии после ОИМ нередко являются транзиторными в отличие от клинически очерченного расстройства – соответственно, факт включения в анализируемые подгруппы не только пациентов с установленной депрессией, но и с наличием лишь депрессивных симптомов может оказывать значительное влияние на результаты исследований. Это весьма вероятно, поскольку, как следует из обзора C.Sorensen и соавт., повторная оценка симптомов депрессии на этапах наблюдения проводилась только в 4 из 17 проанализированных работ.

Неоднородность группы депрессии при ОИМ также, по-видимому, может оказывать влияние на результаты различных исследований. Большинство работ не было нацелено на выявление наличия симптомов депрессии у пациентов до развития ОИМ. В связи с этим представляет интерес исследование S.L.Grace и соавт. [108], в котором установлено, что наличие депрессии во время госпитализации по поводу ОКС сопровождается риском повышения кардиальной смертности в течение 5 лет (отношение рисков 1,53; 95% ДИ 1,04–2,24), в то время как у пациентов с депрессией в анамнезе такая взаимосвязь не выявлена. Напротив, в работе F.Lesperance и соавт. [33] показано, что больные с рецидивом депрессивного расстройства после ОИМ имеют смертность в пределах 18 мес около 40%, а с первым эпизодом – 10%.

Определенное влияние на результаты исследований может оказывать возраст пациентов наблюдаемых популяций, а также преобладающий тип ИМ у больных. Так, в работе I.Shiotani и соавт. [109] было установлено, что у пациентов старше 65 лет наличие сопутствующей депрессии связано с достоверно большим числом кардиальных событий (кардиальной смерти, коронарной реваскуляризации и повторных госпитализаций) в пределах 1 года после ОИМ (log rank, $p = 0,02$). У больных моложе 65 лет выявить такую взаимосвязь не удалось (log rank, $p = 0,11$). В исследовании C.Sorensen и соавт. среди 73 пациентов с ОИМ и депрессией смертельные случаи в течение 1 года были отмечены только среди больных с Q-негативными ИМ [110].

Наконец, общее повышение выживаемости пациентов после ОИМ, наблюдающееся в последнее время в связи с широким применением ранних реваскуляризационных процедур, тромболитиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, также, вероятно, может играть роль в различии результатов исследова-

ний влияния депрессии на прогноз после ОИМ.

Анализируя влияние депрессии на течение постинфарктного периода, необходимо отметить, что исследования, проведенные в этом направлении, немногочисленны. В литературе имеются данные о том, что пациенты с первым ОИМ имеют больший риск развития острой сердечной недостаточности, оценивавшейся по классификации Killip, если в пределах 1 мес до заболевания у них диагностировался депрессивный эпизод (отношение шансов 2,14; 95% ДИ 1,07 – 4,26; $p = 0,03$) [111]. Аналогичные результаты получены в работе L.H.Powell и соавт. [112], в которой риск развития сердечной недостаточности после ОИМ при наличии сопутствующей большой депрессии увеличивался в 1,38 раза (95% ДИ 1,09 – 1,76; $p = 0,01$). Интересно исследование J.S.Rumsfeld и соавт. [113], в котором показано, что у пациентов с ОИМ, осложненным сердечной недостаточностью, наличие сопутствующей депрессии достоверно ассоциируется с увеличением смертности «от всех причин» (отношение рисков 1,75; 95% ДИ 1,15 – 2,68; $p = 0,01$), а также кардиоваскулярной смертности и вероятностью повторной госпитализации в пределах 2 лет с момента развития ОИМ (отношение рисков 1,41; 95% ДИ 1,03 – 1,93; $p = 0,03$). В другой работе этих авторов [114] наличие депрессии в анамнезе было достоверно связано с большей частотой приступов стенокардии через 7 мес от момента развития ОКС (отношение шансов 2,4; 95% ДИ 1,86 – 3,10; $p < 0,001$). Влияние коморбидного депрессивного расстройства на интенсивность приступов стенокардии, по-видимому, связано с наблюдаемым при депрессии уменьшением числа нейронов, продуцирующих оксид азота, что сопровождается нарушениями в β -эндорфинэргической антиноцицептивной системе у пациентов и снижением порога болевой чувствительности при приступах ишемии миокарда [115].

В ряде исследований [31, 116] выявлена тенденция к позитивной взаимосвязи между когнитивно-аффективными симптомами депрессии и внезапной кардиальной смертностью, а также ассоциация депрессии с достоверно большим числом и продолжительностью повторных госпитализаций в пределах первого года после ОИМ, что на 41% ($p = 0,004$) увеличивает общую стоимость лечения таких пациентов. С другой стороны, в работе C.M.Dickens и соавт. [117] наличие депрессии до развития ОИМ не было связано с достоверным увеличением числа повторных кардиальных событий (госпитализаций по поводу ОКС, потребовавших проведения стентирования и аорто-коронарного шунтирования) в течение 12 мес после инфаркта. Интересной находкой данной работы явилось выявление почти двукратного снижения риска неблагоприятного течения постинфарктного периода при наличии у пациентов с ОИМ

близких друзей (отношение рисков 0,57; 95% ДИ 0,35 – 0,92; $p = 0,022$).

Как известно, повышенная ЧСС – фактор риска внезапной кардиальной смерти [118], желудочковых нарушений ритма сердца [119] и ишемии миокарда у пациентов с ИБС [120]. По результатам суточного мониторингирования ЭКГ, было установлено, что средняя ЧСС в группе пациентов с ИБС и сопутствующей депрессией на 5–11 ударов в минуту выше, чем у пациентов без депрессии [121–123]. Была также выявлена взаимосвязь между сопутствующей депрессией и увеличением кардиоваскулярной реактивности в ответ на стрессорные воздействия у пациентов с ИБС [124], что подтверждается, однако, не всеми авторами [64, 125].

Несмотря на имеющиеся противоречивые данные [64, 125, 126], большинство авторов отмечают снижение ВРС по показателям временного анализа у больных ИБС с сопутствующей депрессией, в частности при ОИМ [5, 121, 123, 127, 128]. В некоторых работах [121, 129] прослежена корреляция между тяжестью депрессии и снижением ВРС. Установлено, что сопутствующая терапия β -блокаторами снижает вероятность выявления достоверных различий между группами пациентов с депрессией и без нее по показателям ВРС [47, 128]. Что касается спектрального профиля ВРС, то однозначной модели изменений в настоящее время нет. Существуют данные [123, 130, 131], что у пациентов с депрессией снижена преимущественно мощность спектра высокочастотного диапазона. В то же время в исследовании R.M.Carney и соавт. [127] по этому показателю группа депрессивных пациентов с ОИМ достоверно не отличалась от группы без депрессии, но было выявлено значимо более низкое значение мощности низкочастотного (LF) и очень низкочастотного (VLF) диапазонов. Мощность диапазона спектра VLF в этом исследовании была даже ниже уровня, полученного в исследовании T.Bigger и соавт. [132] и сопровождавшегося повышением риска смерти в 4,7 раза в течение 2,5 лет после развития ОИМ. В недавних работах [5, 133] высказано предположение, что снижение мощности спектра VLF, как и HF диапазона, отражает, главным образом, снижение парасимпатических влияний на деятельность сердца.

Ранее было показано, что повышенная вариабельность длительности интервала QT является значимым предиктором аритмических осложнений и внезапной кардиальной смерти пациентов с ИБС [134, 135], причем эта взаимосвязь может частично модулироваться симпатической частью автономной нервной системы. В связи с этим представляет интерес работа R.M.Carney и соавт. [125], в которой изучалась вариабельность интервалов QT ЭКГ у пациентов с недавно перенесенным ОИМ. При проведении суточного мониторингирования ЭКГ не было найдено различий по средней ЧСС, показателям временного и спектрального анализа ВРС и другим

электрокардиографическим показателям между группами пациентов с депрессией и без нее. Было, однако, установлено, что вариабельность интервала QT, особенно в ранние утренние часы, на которые, как известно, приходится пик циркадного ритма внезапной кардиальной смерти [136], достоверно выше у пациентов с сопутствующей депрессией.

Таким образом, наличие дисбаланса в работе автономной нервной системы у больных депрессией в сочетании с ИБС, выявляемого по снижению показателей ВРС, не вызывает сомнений, но достоверно неизвестно, связан ли этот дисбаланс с преобладанием симпатических модуляций, снижением парасимпатических или с обоими факторами одновременно.

Рядом авторов установлено, что депрессия неблагоприятно сказывается на функциональном статусе кардиологических больных [24, 114, 137-139]. У пациентов с ИБС и депрессией достоверно ниже толерантность к физической нагрузке (по данным нагрузочного тестирования и 6-минутного теста ходьбы) в сравнении с сопоставимой по тяжести ИБС группой больных, имеющих нормальный психологический статус [26, 30]. По данным J.R. Ickovics и соавт. [140], депрессия находится на втором месте в списке предикторов функционального ограничения повседневной активности через 1 год после ОИМ (отношение шансов 1,99; 95% ДИ 1,41 – 2,81; $p < 0,05$), уступая только наличию ИМ в анамнезе (отношение шансов 2,31; 95% ДИ 1,83 – 2,92; $p < 0,05$).

Одним из обсуждаемых в литературе вопросов остается возможная взаимосвязь между аффективными расстройствами и структурно-функциональными нарушениями левого желудочка (ЛЖ) после ОИМ. В целом ряде исследований [138, 141-143] такой взаимосвязи выявить не удалось, либо она оказалась статистически недостоверной. В работе N. Frasure-Smith и соавт. [144], например, среди пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 35\%$ депрессию имели 20,3% по сравнению с 14,1% пациентов с депрессией и ФВ ЛЖ $> 35\%$ ($p=0,21$). В исследовании R.M. Carney и соавт. [127] среди 307 пациентов с депрессией после ОИМ ФВ ЛЖ была в среднем 45,8%, а среди 366 пациентов без депрессии - 46,8% ($p=0,39$). R.C. Ziegelstein и соавт. [86] установили, что во время госпитализации по поводу ОИМ ФВ ЛЖ $< 35\%$ чаще, хотя и недостоверно, встречается у пациентов с суммой баллов шкалы BDI более 10 (36,7 и 23,3%; $p = 0,12$). D.E. Bush и соавт. [57], обследуя пациентов с ОИМ старше 65 лет, выявили большую распространенность депрессии среди пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (33% и 19%; $p = 0,07$), однако найденные различия не достигли статистической значимости. С другой стороны, по данным Л.И. Сыромятниковой и соавт. [26], у пациентов с ОИМ и депрессией отмечена тенденция к более низкой насосной и сократительной функции ЛЖ. В более позднем исследовании N. Frasure-Smith и соавт. [27] на выборке из 896

пациентов с ОИМ показана достоверная взаимосвязь между низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$) и вероятностью выявления повышенной (≥ 10) суммы баллов шкалы BDI (отношение шансов 1,48; 95% ДИ 1,04 – 2,10; $p < 0,028$). Не так давно были опубликованы промежуточные результаты крупного международного рандомизированного клинического исследования MIND-IT (Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial) [145], в котором проанализировано 1989 пациентов с ОИМ. Показано, что непосредственно после ОИМ распространенность депрессии среди пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ $< 30\%$) в 4,46 раза выше (95% ДИ 2,91 – 6,83), чем среди больных с сохраненной функцией ЛЖ (ФВ $> 60\%$). Кроме того, через 3 мес после ОИМ ФВ ЛЖ обратно коррелировала с выраженностью депрессивной симптоматики, оценивавшейся опросником BDI. В комментариях к этой статье R.C. Ziegelstein отмечает [146], что ранее проведенные работы, в которых не было обнаружено взаимосвязи между депрессией и сниженной сократительной способностью миокарда, по-видимому, могли иметь недостаточную статистическую мощность, однако истинная причина негативных результатов ряда исследований остается пока неизвестной.

Необходимо подчеркнуть, что большое количество работ, проведенных в течение последних 20 лет, свидетельствует о значительном интересе исследователей к проблеме влияния сопутствующей депрессии на течение и прогноз при ОИМ. В настоящее время ряд вопросов остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Учитывая недавно полученные данные, для статистически достоверной оценки возможного влияния депрессии на смертность после ОКС требуются рандомизированные исследования, которые будут включать не менее 4000 пациентов с ОКС, из которых не менее 700 – 950 пациентов должны иметь сопутствующую депрессию [11, 105, 147].

Литература

1. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). 2004. Available at <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stemi/Guideline1/index.htm>
2. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Психиатрия и психофармакотерапия 2003;5(5):195-8.
3. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Patel U.V., et al. Post-myocardial infarction depression. Evidence Report/Technology Assessment No. 123. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 05-E018-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2005.
4. Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism. J Psychosom Res 2002; 53: 897-902
5. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff Ch.B. The relationship of depression to cardiovascular disease. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580-92.

6. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
7. Sheps D.S., Rozansky A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: S2-S5.
8. Погосова Г.В., Жидко Н.И., Михеева Т.Г., Байчоров И.Х. Клиническая эффективность и безопасность циталопрама у больных с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда. *Кардиология* 2003;(1): 24-9.
9. Соколов Е.И., Барденштейн Л.Н. Применение сертралина при терапии депрессии после перенесенного инфаркта миокарда. *Вестник Смоленской медицинской академии* 2001;(3): 101-2.
10. Стаценко М.Е., Рыбак В.А., Говоруха О.А. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тиапеттином у больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология* 2005;(12):40-52.
11. Glassman A.H., O'Connor Ch.M., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
12. The ENRICHD Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after a myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial. *JAMA* 2003;289 (23):3106-16.
13. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Юшук Е.Н., Школьник Е.Л. Диагностика и лечение депрессий при сердечно-сосудистой патологии. М.: ГОУ ВУНМЦ; 2004.
14. Сыркин А.Л. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов. *Consilium Medicum* 2003; (экстравыпуск): 7-9.
15. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
16. Lauzon C., Beck C.A., Huynh T., et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *CMAJ* 2003;168(5):547-552.
17. Brundtland G.H. Mental health in the 21st century. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78:411.
18. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. В 3-х томах. М.: Медицина; 2004.
19. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician* 2001;64:641-8.
20. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных Артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология* 2005;(11):4-10.
21. Amin A.A., Jones A.M.H., Nugent K., et al. The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2006;152:928-34.
22. Huffman J.C., Smith F.A., Blais M.A., et al. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:319-24.
23. Ziegelstein R.C., Kim S.Y., Kao D., et al. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? *Psychosom Med* 2005;67:393-7.
24. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смуглевич А.Б. и соавт. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004;(1):48-54.
25. Качковский М.А., Крюков Н.Н. Лечение депрессии у больных инфарктом миокарда тиапеттином. *Кардиология* 2006;(5):21-6.
26. Сыромятникова Л.И., Шестаков В.В., Зубарев М.А. Особенности депрессивных нарушений у больных с ОИМ. Материалы симпозиума "Психовегетативные синдромы у терапевтических больных" XII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М.; 2000. с. 18-22.
27. Frasure-Smith N., Lesperance F., Juneau M., et al. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999;61:26-37.
28. Malik S., Spertus J.A., Reid K.J., et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med* 2006;166:876-83.
29. Naqvi T.Z., Naqvi S.S., Merz C.N. Gender differences in the link between depression and cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1:S15-S18.
30. Погосова Г.В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиология* 2004;(4):32-4.
31. Frasure-Smith N., Lesperance F., Gravel G., et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000; 8: 471-8.
32. Watkins L.L., Schneiderman N., Blumenthal J.A., et al. Cognitive and somatic symptoms of depression are associated with medical comorbidity in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:48-54.
33. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M.D. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med* 1996;58:99-110.
34. Martens E.J., Denollet J., Pedersen S.S., et al. Relative lack of depressive cognitions in post-myocardial infarction depression. *J Affect Disord* 2006;94:231-7.
35. Dijkstra J.B., Strik J.J.M.H., et al. Atypical cognitive profile in patients with depression after myocardial infarction. *J Affect Disord* 2002;70:181-90.
36. Chapagain G., Rajbhandari K.C., Sharma V.D. A study of symptom profile of depression following myocardial infarction. *Nepal Med Coll J* 2003;5:92-4.
37. Dickens Ch., Percival C., McGowan L., et al. The risk factors for depression in first myocardial infarction patients. *Psychol Med* 2004;34:1083-92.
38. Spijkerman T.A., de Jonge P., van den Brink R.H.S., et al. Depression following myocardial infarction: first-ever versus ongoing and recurrent episodes. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:411-7.
39. Spijkerman T.A., van den Brink R.H.S., Jansen J.H.C., et al. Who is at risk of post-MI depressive symptoms? *J Psychosom Res* 2005;58:425-32.
40. Gillespie Ch.F., Nemeroff Ch.B. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S26-S28.
41. Jacobson L., Sapolsky R.M. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991;12:118-34.
42. Plotsky P.M., Owens M.J., Nemeroff C.B. 1998. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:293-307.
43. Young E. A., Haskett R. F., Murphy-Weinberg V., et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:693-9.
44. Bjorkerud S. Effect of adrenocortical hormones on the integrity of rat aortic endothelium. In: Schettler G., Weizel A. eds. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Atherosclerosis*. Berlin: Springer-Verlag; 1973.
45. Gold P.W., Chrousos G.P. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:22-34.
46. Ross R., Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;193:1094-100.
47. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S29-S33.
48. Roy A., Pickar D., De Jong J., et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:849-57.
49. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C., et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48.
50. Agelink M.W., Boz C., Ullrich H., et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002;113:139-49.
51. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
52. Fouad F.M., Tarazzi R.C., Gerrario C.M., et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol* 1984;246:H838-842.
53. Koizumi K., Terui N., Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *J Auton Nerv Syst* 1985;12:251-259.
54. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;113:256-62.
55. Vaishnav S., Stevenson R., Marchant B., et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 1994;73:653-7.
56. Carney R.M., Freedland K.E., et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1993; 95:23-8.
57. Coto E., Reguero J.R., Alvarez V., et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clinical Science* 2003;104:241-5.
58. Fumeron F., Betoulle D., Nicaud V., et al. Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Myocardial Infarction. *Etude Cas-T moins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM)*. *Circulation* 2002;105:2943-5.
59. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
60. Williams R.B., Marchuk D.A., Gadde K.M., et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom Med* 2001;63:300-5.
61. Jorm A.F., Henderson A.S., Jacomb P.A., et al. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Mol Psychiatry* 1998;3:449-51.
62. Schins A., Hamulyak K., Scharpe S., et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sciences* 2004;76:637-50.
63. McFarlane A., Kamath M.V., Fallen E.L., et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142: 617-23.

64. Nakatani D., Sato H., Sakata Y., et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 652-58.
65. Meltzer H., Lowy M.T. The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987. p. 513-26.
66. Ovigstad E., Brattelid T., Sjaastad I., et al. Appearance of a ventricular 5-HT4 receptor-mediated inotropic response to serotonin in heart failure. *Cardiovasc Res* 2005;65:869-78.
67. Kaumann A.J. Gs protein-coupled receptors in human heart. In: Kenakin T., Angus J.A., editors. *The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems*. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 73-116.
68. Kaumann A.J., Sanders L. 5-Hydroxytryptamine and human heart function: the role of 5-HT4 receptors. In: Eglen RM, editor. *5-HT4 receptors in the brain and periphery*. Berlin: Springer; 1998. p. 127-48.
69. Bruce E.C., Musselman D.L. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S34-S36.
70. Markovitz J.H., Matthews K.A. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanism. *Psychosom Med* 1991;53:643-68.
71. Schins A., Honig A., Crijns H., et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT2A receptor as missing link? *Psychosom Med* 2003;65:729-37.
72. Kuipers P.M., Hamulyak K., Strik J.J., et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in postmyocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res* 2002;109:207-10.
73. Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G., et al. Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-5.
74. Musselman D.L., Marzec U., Davidoff M., et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression compared to patients with atherosclerosis or renal dialysis treatment. *Depression* 2002;15:91-101.
75. Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I., et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. The Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. *Circulation* 2003;108:939-44.
76. Mulvihill N.T., Foley J.B. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87:201-4.
77. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B., et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317-22.
78. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
79. Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S37-S41.
80. Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65:181-93.
81. Kop W.J., Gottdiener J.S., Tangen C.M., et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419-24.
82. Schins A., Tulner D., Lousberg R., et al. Inflammatory markers in depressed postmyocardial infarction patients. *J Psychiatr Res* 2005;39:137-144.
83. Herbert T.B., Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993; 113: 472-86.
84. Shimbo D., Chaplin W., Crossman D., et al. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2005;96:1016-21.
85. Romanelli J., Fauerbach J.A., Bush D.E., Ziegelstein R.C. The significance of depression in older patients after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:817-22.
86. Ziegelstein R.C., Fauerbach J.A., Stevens S.S., et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 60:1818-23.
87. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
88. Glassman A.H., Helzer J.E., Covey L.S., et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-9.
89. Lustman P.J., Anderson R.J., Freedland K.E., et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.
90. Rieckmann N., Kronish I.M., Haas D., et al. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;152:922-7.
91. Strik J.J.M.H., Honig A., Lousberg R., et al. Clinical correlates of depression following myocardial infarction. *Int J of Psychiatry in Medicine* 2001;31(3):255-64.
92. Shemesh E., Yehuda R., Milo O., et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med* 2004;66:521-6.
93. Bunde J., Martin R. Depression and prehospital delay in the context of myocardial infarction. *Psychosom Med* 2006;68:51-7.
94. Carney R.M., Rich M.W., te Velde A., et al. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:1273-5.
95. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Tayback M., et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 8:337-41.
96. Horsten M., Mittleman M.A., Wamala S.P., et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. *Eur Heart J* 2000;21:1072-80.
97. van Melle J.P., de Jonge P., Spijkerman T.A., et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-22.
98. Mayou R.A., Gill D., Thompson D.R., et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62:212-9.
99. Lane D., Carroll D., Ring Ch., et al. Mortality and quality of life 12 Months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001;63:221-30.
100. Lane D., Carroll D., Ring Ch., et al. In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 2002;31:1179-82.
101. Cherrington C.C., Moser D.K., Lennie T.A., Kennedy C.W. Illness representation after acute myocardial infarction: impact on in-hospital recovery. *Am J Crit Care* 2004;13(2):136-145.
102. Lane D., Carroll D., Lip G.Y.H. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1808-10.
103. Stewart R.A.H., North F.M., West T.M., et al. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J* 2003;24:2027-37.
104. Carney R.M., Freedland K.E., Sheps D.S. Depression is a risk factor for mortality in coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004;66:799-801.
105. Sorensen C., Friis-Hasche E., Haghefelt T., Bech P. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review. *Psychother Psychosom* 2005;74:69-80.
106. Frasure-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S19-S25.
107. Lesperance F., Frasure-Smith N. Depression and coronary artery disease: time to move from observation to trials. *CMAJ* 2003;168(5):570-571.
108. Grace S.L., Abbey S.E., Kapral M.K., et al. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1179-85.
109. Shiotania I., Sato H., Kinjo K., et al. Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:153-160.
110. Sorensen C., Brandes A., Hendricks O., et al. Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:290-7.
111. Dickens C., McGowan L., Percival C., et al. Association between depressive episode before first myocardial infarction and worse cardiac failure following infarction. *Psychosomatics* 2005;46:523-8.
112. Powell L.H., Catellier D., Freedland K.E., et al. Depression and heart failure in patients with a new myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:851-5.
113. Rumsfeld J.S., Jones Ph.G., Whooley M.A., et al. Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *Am Heart J* 2005;150:961-7.
114. Rumsfeld J.S., Magid D.J., Plomondon M.E., et al. History of depression, angina, and quality of life after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 145: 493-9.
115. Дробижев М.Ю. Лечение тиапеттином (коаксилом) тревожных депрессий у больных ишемической болезнью сердца. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2000;(4): 44-47.
116. Irvine J., Basinski A., Baker B., et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 1999;61:729-37.
117. Dickens Ch., McGowan L., Percival C., et al. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 2004;90:518-22.
118. Seccareccia F., Pannozzo F., Dima F., et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am J Public Health* 2001;91:1258-63.
119. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990;82:103-10.
120. Palatini P., Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997;11:S19-27.
121. Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K., et al. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-47.
122. Stein P.E., Carney R.M., Freedland K.E., et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.

123. Vigo D.E., Siri L.N., Ladron de Guevara S., et al. Relation of depression to heart rate nonlinear dynamics in patients ≥ 60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:756-60.
124. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C., et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999;45:458-63.
125. Carney R.M., Freedland K.E., Stein Ph.K., et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003;65:177-80.
126. Watkins L.L., Blumenthal J.A., Carney R.M. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:460-6.
127. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein Ph.K., et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2024-28.
128. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Todarello O., et al. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:765-71.
129. Krittayaphong R., Cascio W.E., Light K.C., et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 1997;59:231-5.
130. Malhotra S., Tesar G.E., Franco K. The relationship between depression and cardiovascular disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2(3):241-6.
131. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E., et al. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999;61:58-68.
132. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729-36.
133. Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., et al. Mechanisms underlying very-low frequency RR - interval oscillations in humans. *Circulation* 1997;98:547-55.
134. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U.K.H., et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:44-50.
135. Vrtovec B., Starc V., Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol* 2000;33:119-25.
136. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N., et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
137. Blumenthal J.A., Babyak M.A., Carney R.M., et al. Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICHD trial. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(5):746-55.
138. Ruo B., Rumsfeld J.S., Hlatky M.A., et al. Depressive symptoms and health-related quality of life. The Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215-21.
139. Shapiro C.M. Depression and vital exhaustion before and after myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2005;58:391-2.
140. Ickovics J.R., Viscoli C.M., Horwitz R.I. Functional recovery after myocardial infarction in men: the independent effects of social class. *Ann Intern Med* 1997;27(7):518-25.
141. Carney R.M., Blumenthal J.A., Catellier D., et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1277-81.
142. Strik J.J., Denollet J., Lousberg R., Honig A. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1801-7.
143. Strik J.J., Lousberg R., Cheriex E.C., Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res* 2004;56:59-66.
144. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
145. van Melle J.P., de Jonge P., Ormel J., et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J* 2005;26:2650-6.
146. Ziegelstein R.C., Thoms B.D. The brain and the heart: the twain meet. *Eur Heart J* 2005;26:2607-8.
147. Steptoe A., Whitehead D.L. Depression, stress, and coronary heart disease: the need for more complex models. *Heart* 2005;91:419-20.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов

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

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца

Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов

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

Среди причин резистентности к антитромбоцитарным препаратам выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. Существует множество методов определения чувствительности к антитромбоцитарным препаратам, но ни один из них не лишен недостатков. Кроме того, нет единого подхода по интерпретации полученных результатов и не разработано рекомендаций по их использованию в практической деятельности. Целесообразна разработка унифицированной методики для оценки функции тромбоцитов, определение показаний для ее использования, разработка единых критериев резистентности. При назначении антиагрегантной терапии важен индивидуализированный подход, учет особенностей каждого пациента.

Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, клопидогрель, резистентность к ацетилсалициловой кислоте.

РФК 2007; 3:52-59

Resistance to antiplatelet drugs in patients with ischemic heart disease

D.H. Aynetdinova, A.E. Udovichenko, V.A. Sulimov

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

The clinical, cell and genetic factors are distinguished among reasons for resistance to antiplatelet drugs. There are many methods to detect sensitivity to antiplatelet drugs, but they all have disadvantages. Moreover, there is no unified approach for interpretation of received results, and no recommendations for their practical use. It is necessary to work out unified procedure to assess platelet function, to define indications for its usage and to work out unified criteria of resistance. Individualized approach and each patient's peculiarities consideration are essential when prescribing antiplatelet therapy.

Key words: antiplatelet drugs, clopidogrel, resistance to acetylsalicylic acid.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 3:52-59

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в большинстве стран мира среди всех причин смертности. Наиболее часто в основе сердечно-сосудистых осложнений лежит атеротромбоз. Атеротромбоз - процесс тромбообразования на атеросклеротически измененных сосудах, который ведет к таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. Доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет около 28%. Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и хроническими формами ИБС, в том числе при чрескожных реваскуляризационных процедурах.

Для профилактики и лечения осложнений атеротромбоза используют следующие группы препаратов: тромболитические средства, антитромбиновые препараты (гепарины и антагонисты Ха фактора), а также антитромбоцитарные препараты. В настоящее время

применяются 3 основных класса антитромбоцитарных препаратов с доказанной эффективностью: 1) ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота); 2) тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель); 3) ингибиторы GP IIB/IIIa рецепторов тромбоцитов (абцик-симаб, эптифибатид, тирофибан, фрамон).

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – антитромбоцитарный препарат первого поколения, который на сегодняшний день является наиболее доступным и широко используемым. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-I тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A_2 – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Клинические исследования показали эффективность применения АСК как при первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Мета-анализ (Antiplatelet Trialists' Collaboration 2002), включивший в себя 145 крупных рандомизированных исследований и 212 000 пациентов, продемонстрировал снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности примерно на 25% при дли-

тельном приеме АСК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

При отдельном мета-анализе результатов 12-ти исследований, включивших более 5000 пациентов с нестабильной стенокардией, было показано, что у данной категории больных прием АСК сопровождается снижением риска развития сосудистых событий на 46% [2].

Наиболее значительными в данной области явились результаты исследования ISIS-2, показавшего, что эффективность АСК при остром инфаркте миокарда (ИМ) сравнима по значимости с внутривенным введением тромболитика стрептокиназы [3].

Клопидогрель - представитель группы тиаенопиридинов, механизм действия которого связан с блокадой P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов, что препятствует стимулирующему действию на них АДФ и последующей активации гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. Клопидогрель относится к пролекарствам. В печени происходит образование активного метаболита, который и обеспечивает антиагрегантный эффект. В исследовании CAPRIE по сравнению эффективности терапии АСК и клопидогрелем с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений частота инсульта, ИМ и сосудистой смертности за год в группах клопидогреля и АСК составила соответственно 5,32 и 5,83%, что отражает снижение относительного риска развития указанных осложнений на фоне приема клопидогреля на 8,7% ($p=0,043$) [4].

Несмотря на некоторое превосходство клопидогреля по сравнению с изолированным назначением АСК, угнетение сразу 2-х путей активации тромбоцитов является еще более эффективным в профилактике тромбообразования. Так, в исследовании CURE [5], включавшем 12 562 больных с ОКС без подъемов сегмента ST, при назначении комбинации клопидогреля с АСК было показано снижение риска сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК, причем преимущества комбинированной терапии сохранялись на протяжении 12 мес. наблюдения. Данные преимущества наблюдались и у больных, подвергнутых чрескожному вмешательству на коронарных артериях (PCI-CURE) [6].

Добавление клопидогреля к стандартной терапии АСК продемонстрировало свою эффективность и при ОКС с подъемом сегмента ST [7, 8]. Так, исследование CLARITY-TIMI 28 показало, что применение клопидогреля у 3491 пациента с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, улучшает проходимость коронарных артерий и снижает частоту ишемических осложнений [7]. К 30-му дню в группе клопидогреля отмечалось достоверное (на 20%) снижение риска сердечно-сосудистой смертности, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации, по сравнению с группой плацебо: 11,6% против 14,1% ($p=0,026$). В исследовании

COMMIT-CCS-2, включившем 45 852 пациента, получавших АСК 162 мг в день, дополнительный прием клопидогреля в дозе 75 мг в день снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и инсульта во время пребывания в стационаре на 9%: 9,3% против 10,1% ($p=0,002$) [8].

Таким образом, назначение клопидогреля совместно с АСК, по-видимому, целесообразно всем больным с ОКС при отсутствии противопоказаний [5, 7, 8].

Миллионы людей во всем мире принимают препараты АСК, однако, несмотря на очевидную пользу, у части из них ее терапевтический эффект снижен. Понимание механизмов резистентности необходимо для разработки более эффективных схем антитромбоцитарной терапии.

Механизмы резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Антитромбоцитарный эффект различных лекарственных препаратов не одинаков у всех людей. Существует документированная вариабельность как среди больных, так и среди здоровых добровольцев при лабораторной оценке агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК и клопидогрелем. У части больных блокирующие свойства лекарственных средств в отношении агрегации тромбоцитов могут быть минимальными либо со временем утрачиваются. Возможные механизмы резистентности к АСК представлены в таблице.

Среди причин резистентности к антитромбоцитарным препаратам выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. К первой группе можно отнести несоблюдение больным режима приема препарата - низкая приверженность пациента лечению, а также низкая абсорбция при назначении неадекватной дозы [9, 10]. Имеются сообщения, что у АСК, выпускаемой в виде таблеток с защитным покрытием, антитромбоцитарные свойства выражены слабее, чем у обычной растворимой формы, и это может служить одной из причин резистентности к АСК, наблюдающейся приблизительно у 1/3 пациентов, принимающих малые (до 75 мг/сут) дозы препарата [11]. Особенно часто, по мнению Сох, это встречается у лиц с ожирением, у которых вероятность неэффективности приема низких доз АСК в виде покрытых оболочкой таблеток достигает 40% [11].

Однако в исследовании, проведенном Bhatt и коллегами, включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух форм АСК (81 мг) – кишечнорастворимой и стандартной – достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за 3-недельный период наблюдений обнаружено не было [9].

Одной из причин неэффективности терапии может быть взаимодействие с другими препаратами. Ибупрофен, например, может связываться с активным центром

Возможные механизмы резистентности к АСК [9]

Клинический фактор	Клеточный фактор	Генетический фактор
- Низкая приверженность лечению (non-compliance) - Неадекватная доза - Низкая (плохая) абсорбция (АСК в энтеральной оболочке) - Взаимодействие: одновременное применение НПВП (ибупрофен, индометацин) - Острый коронарный синдром - Застойная сердечная недостаточность - Гипергликемия - Гиперхолестеринемия - Повышение уровня катехоламинов (стресс, физическая нагрузка)	- Недостаточное подавление функции ЦОГ-1 - Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах - Эритроцитиндуцированная активация тромбоцитов - Усиленное образование (кругооборот – turnover) тромбоцитов с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию АСК тромбоцитов. - Возрастающая чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену - Образование 8-iso-PGF_{2α} - Резолвины	- Рецепторы: гликопротеины IIb/IIIa, к коллагену, к тромбосану, к фактору Виллебранда, P₂Y₁. - Ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбосан A₂ синтетаза и др.

ЦОГ-1, меняя его пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антитромбоцитарному эффекту АСК [12].

Поскольку клопидогрель в организме подвергается печеночному метаболизму, контролируемому цитохромом P450(CYP)3A4 с образованием активного компонента, то вещества, стимулирующие, подавляющие или выступающие в качестве субстрата для цитохрома P450, могут влиять на его эффективность [13]. Например, эритромицин и олеандомицин, являясь ингибиторами цитохрома P450(CYP)3A4, подавляют антиагрегантные свойства клопидогреля. Напротив, рифампицин стимулирует P450(CYP)3A4 и усиливает эффективность препарата. Теоретически статины, которые метаболизируются в организме с помощью цитохрома P450(CYP)3A4, также могут оказывать влияние на действие клопидогреля. В опытах *ex vivo* было показано, что аторвастатин снижает эффективность клопидогреля [13-15]. Сходное действие могут оказывать ловастатин и симвастатин. При анализе результатов исследования CREDO обнаружено, что частота ишемических осложнений не увеличивалась при одновременном лечении статинами и клопидогрелем, причем эффект клопидогреля был схожим при назначении различных статинов независимо от путей их метаболизма [16]. Подобные данные были получены и при анализе результатов исследований PRONTO и Interaction [17,18]. Другие исследования продемонстрировали, что при назначении статинов и клопидогреля в дозе 600 мг отсутствует какое-либо взаимодействие между ними [19,20].

Известно, что ОКС и застойная сердечная недостаточность ассоциируются с повышенной реактивностью тромбоцитов по сравнению со стабильным течением ИБС

[21,22]. Имеются данные о том, что наиболее часто резистентность к АСК и клопидогрелю наблюдается среди больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что коррелирует с высоким уровнем АДФ в крови [22]. Это связано, вероятно, с генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества АДФ, тромбосана [23], повышенным уровнем фактора Виллебранда из-за повреждения эндотелиальных клеток [24]. Кроме того, во время ишемии АДФ может высвобождаться и другими клетками: миоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, окончаниями симпатических нервов [25, 26].

Гипергликемия также ведет к снижению эффективности антитромбоцитарной терапии за счет реакции свободных радикалов [27], а гиперхолестеринемия может ослаблять влияние АСК на тромбин [28, 29]. Friend и соавт. сравнивали агрегацию тромбоцитов у пациентов с различными уровнями холестерина и выявили, что чем меньше содержание в крови холестерина (<4.14 ммоль/л), тем лучше антитромбоцитарный эффект на фоне терапии АСК [30]. Физическая нагрузка и стресс ведут к повышению уровня катехоламинов, что уменьшает антитромбоцитарный эффект [31].

Клеточные факторы, влияющие на эффективность АСК, включают недостаточное подавление функции ЦОГ-1 тромбоцитов, а также повышенную экспрессию м-РНК ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелиальных клеток [32, 33]. Образование 8-iso-PGF_{2α}, являющегося продуктом превращения в организме арахидоновой кислоты, может также снизить эффективность АСК, связываясь с рецепторами к тромбосану [34]. Резолвины, метаболиты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, образующиеся в результате ацетилирования

ЦОГ-2 под действием АСК, оказывают противовоспалительное действие [35]. При дефиците этих веществ терапевтический эффект АСК может снижаться.

Клеточные факторы, объясняющие развитие резистентности к клопидогрелю, включают количество рецепторов P_2Y_{12} , уровень высвобождающегося АДФ, а также активацию тромбоцитов посредством альтернативных путей.

Резистентность к АСК может быть связана с генетическими факторами - полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов $PL(A1A2)$ [36, 37]. Например, наличие полиморфизма аллеля $PLA2$ гликопротеина IIIa (субъединицы b) в большинстве (однако не во всех) исследований ассоциировалось с повышенным риском тромботических осложнений, таких как раннее развитие инфаркта миокарда и тромбоз стента на фоне терапии АСК [37]. Определенное значение в повышении тромботической готовности и, возможно, резистентности к АСК может иметь полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [38, 39], а также единичные нуклеотидные полиморфизмы гена P_2Y_1 [40].

Генетический полиморфизм рецепторов тромбоцитов, отвечающих за связывание с метаболитом клопидогреля, также может лежать в основе резистентности. Так, H_2 гаплотип рецепторов P_2Y_{12} ассоциируется с более выраженным ингибированием ц-АМФ под действием АДФ, что потенциально ведет к повышению риска тромботических осложнений [41, 42]. Однако недавние исследования указывают на то, что данный эффект нивелируется при увеличении дозы клопидогреля [43].

Резистентность к АСК и клопидогрелю также может быть обусловлена реактивацией тромбоцитов через систему тромбоксана A_2 или АДФ-зависимый путь. В качестве стимулятора может служить тромбин, который образуется в больших количествах при ОКС.

Определение резистентности

В то время как механизмы резистентности к АСК и клопидогрелю становятся все более понятными, клиническое значение их все еще недостаточно изучено. Точного определения резистентности к АСК и клопидогрелю не существует. В широком смысле резистентность к антитромбоцитарному препарату рассматривается как неспособность препарата предотвращать ишемиические осложнения и достигать определенных биохимических (фармакокинетических и/или фармакодинамических) эффектов. Отсутствуют единые критерии определения резистентности, так же как не существует единой методики ее выявления, что затрудняет поиск путей преодоления данного состояния. Частота резистентности к АСК в различных исследованиях колеблется от 5 до 45%, к клопидогрелю – от 20 до 25% (в зависимости

от применяемого метода). Между тем необходимо точное и постоянное определение резистентности.

Среди лабораторных тестов для определения функции тромбоцитов оптическая агрегометрия является в настоящее время золотым стандартом. Метод основан на прохождении света через образец плазмы, богатой тромбоцитами, после добавления стимуляторов агрегации, в качестве которых могут быть использованы арахидоновая кислота, АДФ, адреналин, коллаген, тромбинактивирующий пептид. К сожалению, данная методика является трудоемкой, в связи с чем ее применение возможно лишь в условиях лаборатории. Кроме того, различия в техническом оборудовании и опыте работы лабораторий затрудняют интерпретацию результатов.

Анализатор функции тромбоцитов PFA-100 (Dade-Behring, Deerfield, IL) и экспресс-анализатор функции тромбоцитов VerifyNow RPFA-ASA (Accumetrics, San Diego CA) более легкие в использовании. Результаты, полученные с помощью анализатора PFA-100, не всегда коррелируют с данными, полученными при использовании оптической агрегометрии. Так, Gum и соавт. было показано, что из 18 пациентов, расцененных как резистентные к АСК при использовании оптической агрегометрии, лишь 4 оказались резистентными при использовании PFA-100 [44]. В связи с этим метод PFA-100 нуждается в дальнейших исследованиях для уточнения его клинической значимости. RPFA (Accumetrics Inc) – турбодиметрический метод, основанный на оптической агрегометрии, первоначально был разработан для мониторинга эффективности ингибиторов рецепторов $Gp\ IIb/IIIa$ [45] и адаптирован для оценки ответа на терапию АСК [46]. Результаты выражаются в единицах реакции на АСК (aspirin reaction units (ARU)). Так, результат >550 ARU означает резистентность к АСК. При определении функции тромбоцитов с помощью анализатора VerifyNow RPFA-ASA используется цельная кровь, при этом получены результаты, высоко коррелирующие с результатами оптической агрегометрии, однако требуется выявление взаимосвязи между резистентностью и уровнем последующих сердечно-сосудистых осложнений [47].

Определение экскреции с мочой метаболита тромбоксана $A_2 - 11$ -дегидро-тромбоксана B_2 также используется для изучения ингибирующего эффекта АСК на тромбоксан, однако неизвестно, является ли повышенный уровень тромбоксана B_2 в моче следствием недостаточного подавления ЦОГ-1 тромбоцитов или имеется другой, не зависящий от ЦОГ-1 механизм образования [48,49].

Метод поточной цитометрии основан на специфических изменениях различных клеток, определяемых с помощью флюоресцентного типирования, и используется, главным образом, для оценки активации

тромбоцитов, например, PAC-1 (активированные GPIIb/IIIa), CD62P (P-селектин), тромбоцит-моноцитарных комплексов при стимуляции различными агонистами [50].

Gum и соавт. [44] установили следующие критерии резистентности к АСК: агрегация тромбоцитов, индуцированная 10 мкмоль АДФ $\geq 70\%$, и агрегация тромбоцитов, индуцированная 0,5 мг/мл арахидоновой кислоты $\geq 20\%$. Они также выделили категорию «полурезистентных» (semiresponders) к АСК при наличии только одного из двух перечисленных критериев.

При изучении функции тромбоцитов в ответ на действие клопидогреля исследователи использовали различные концентрации АДФ, различные нагрузочные дозы препарата и способы оценки. Вследствие этого частота резистентности к клопидогрелю широко варьируется в разных исследованиях.

Gurbel и соавт. [51], используя оптическую агрегометрию, определяли резистентность к клопидогрелю как $< 10\%$ подавление агрегации, индуцированной 5 мкмоль/л АДФ на фоне терапии клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/день) по сравнению с исходными значениями среди 96 больных, подвергающихся селективной коронарной ангиопластике. В результате 63% пациентов оказались резистентными к клопидогрелю через 2 ч от начала лечения, 31% – через 24 ч и через 5 дней, 15% – через 30 дней. Пациенты с более высокими исходными уровнями агрегации имели более высокий риск тромботических осложнений через 5 дней и более.

Muller и соавт. [52] среди 105 больных ИБС выделили резистентных к клопидогрелю пациентов при снижении АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов $< 10\%$ от исходного уровня и «полурезистентных» (semiresponders) – при снижении агрегации от 10 до 29% через 4 и 24 ч после назначения нагрузочной дозы 600 мг. Среди всех пациентов 5% оказались резистентными, 9% – «полурезистентными» к клопидогрелю при концентрации АДФ 5 мкмоль/л и 11% – резистентными, 26% – полурезистентными при концентрации АДФ 20 мкмоль/л.

Angiolillo и соавт. [53] изучали функцию тромбоцитов с помощью оптической агрегометрии у больных ИБС и сахарным диабетом на фоне терапии АСК (100 мг в день) и клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг в день). Резистентных к клопидогрелю оказалось достоверно больше в группе больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена как через 24 ч после назначения нагрузочной дозы, так и через 1 мес лечения.

Таким образом, существует множество методов определения чувствительности к антитромбоцитарным препаратам, но ни один из них не лишен недостат-

ков. Кроме того, нет единого подхода по интерпретации полученных результатов и не разработано рекомендаций по их использованию в практической деятельности. На сегодняшний день наиболее изученным методом оценки функции тромбоцитов остается оптическая агрегометрия, однако крупных контролируемых исследований по изучению данной проблемы еще не проводилось.

Клинические последствия резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Появляется все больше доказательств того, что биохимическая резистентность к антитромбоцитарным препаратам имеет реальную клиническую значимость. Анализ, проведенный в клиниках Кливленда, выявил корреляцию между резистентностью к АСК и клиническими исходами, а также показал, что у больных с резистентностью к АСК более чем в 3 раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (таких как смерть, инсульт или ИМ) [54]. Больные ОКС представляют группу высокого риска развития сосудистых осложнений. Известно, что, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, 10–15% больных ОКС умирают или переносят крупноочаговый инфаркт миокарда. Примерно 20% больных, перенесших ОКС, в течение года требуется повторная госпитализация. Исследование ENACT [66] показало, что у 9% больных с нестабильной стенокардией, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, развивается ИМ.

Eikelboom и соавт. измеряли уровень 11-дегидротромбоксана B_2 в моче у пациентов, входящих в исследование HOPE, на фоне терапии АСК [49]. При этом оказалось, что чем выше была экскреция 11-дегидротромбоксана B_2 , тем больше была вероятность развития в последующие 5 лет сердечно-сосудистых катастроф. Относительный риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта при высоком уровне экскреции метаболита составил 1,8 ($p=0,009$).

Gum, Topol и соавт. [44] изучали резистентность к АСК (325 мг в день) у пациентов со стабильным течением ИБС и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями. Из 326 пациентов 17 (5,2%) оказались резистентными к АСК. За почти 2 года наблюдения у этих пациентов в 3 раза чаще регистрировались летальные исходы, инфаркт миокарда или инсульт по сравнению с чувствительными к АСК участниками (24 против 10%).

По данным исследования Chen, резистентность к АСК была выявлена у 27% из 468 обследованных пациентов с ИБС, получавших этот препарат. Резистентность ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Наиболее часто резистентность наблюдалась у лиц пожилого возраста,

женщин (46,1%), больных артериальной гипертензией (72,7%), гиперлипидемией (68,8%) и сахарным диабетом (39,1%). Самый высокий уровень резистентности (90,6%) наблюдался у пациентов, получавших низкие (менее 100 мг/сут) дозы АСК. Напротив, у получавших АСК в дозах выше 300 мг/сут резистентность не обнаружена [55].

Chen и соавт. также изучали последствия резистентности к АСК после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [56]. Всем больным назначался клопидогрель более чем за 12 ч до процедуры в нагрузочной дозе 300 мг и 75 мг утром накануне процедуры. В результате 29 человек (19,2%) оказались резистентными к АСК, что коррелировало с высокой частотой миоинфаркта по данным тропонинового теста (51,7 по сравнению с 24,6%, $p=0.006$), проведенного после ЧКВ.

Matetzky и соавт. изучали антитромбоцитарный эффект клопидогреля у 60 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые подвергались первичной ангиопластике с целью определить, влияют ли различия в чувствительности к клопидогрелю на клинические исходы. [57]. Все больные получали АСК (300 мг при поступлении, затем 200 мг/сут) и клопидогрель (300 мг сразу после ангиопластики, затем 75 мг/сут в течение 3 мес). Пациенты были разделены на 4 квартили согласно процентному снижению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 6-й день в сравнении с исходным уровнем (т.е. до назначения нагрузочной дозы клопидогреля). Пациенты в первой квартили были резистентны к действию клопидогреля и в течение 6 мес последующего наблюдения имели наибольшую частоту сердечно-сосудистых осложнений (88%) по сравнению с пациентами 2-4-й квартилей ($p=0.007$). Пациенты с повторными сердечно-сосудистыми событиями были старше ($p=0.008$), имели более высокий класс по Killip при поступлении ($p=0.004$), и у них на 3-6-й дни отмечалось меньшее снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($90\pm 16\%$), чем у больных без событий ($64\pm 27\%$, $p<0.001$). Авторы отмечают, что инфаркт миокарда характеризуется повышенным образованием тромбина, и увеличение активности тромбоцитов при данном состоянии во многом обусловлено действием тромбинзависимого активирующего пептида. Клопидогрель лишь в незначительной степени подавляет агрегацию тромбоцитов, активируемых тромбинзависимым активирующим пептидом. Был сделан вывод, что резистентность к клопидогрелю, отмечающаяся у значительной доли больных ИМ с подъемом сегмента ST (до 25%), ассоциируется с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий.

По-видимому, одной из основных причин раннего тромбоза коронарных стентов является наличие резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Robert

Klamroth и соавт. [58] изучали агрегацию тромбоцитов у 20 больных с тромбозом коронарных стентов в пределах 4 нед после стентирования коронарных артерий. Оценка чувствительности к антиагрегантам показала, что 2 из 20 пациентов были резистентны к АСК (агрегация тромбоцитов после индукции 0,5 мг/мл арахидоновой кислотой $>30\%$), 9 из 20 – к клопидогрелю (агрегация тромбоцитов после индукции 20 ммоль АДФ $>30\%$), 2 из 20 – к обоим препаратам. Таким образом, недостаточное подавление агрегации тромбоцитов при наличии резистентности к АСК и/или к клопидогрелю может служить причиной раннего тромбоза коронарных стентов, в связи с этим своевременное определение активности тромбоцитов может помочь в профилактике тромбоза стентов при вмешательствах на коронарных артериях.

Результаты перечисленных исследований подтверждают наличие резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Часть пациентов находится в группе повышенного риска таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт. В связи с этим чрезвычайно важным становится проведение широкомасштабных исследований по изучению клинических последствий биохимической резистентности к антитромбоцитарным препаратам.

Все больше осознавая клиническую значимость резистентности к антитромбоцитарным препаратам, закономерно задать вопрос, как же на практике можно преодолеть данное состояние?

Пути преодоления резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Единогласного подхода по преодолению резистентности к антитромбоцитарным препаратам не существует. Один из путей заключается в коррекции клинических факторов, потенциально влияющих на развитие резистентности. К ним относят контроль за уровнем гликемии, холестеринемии, соблюдение режима приема препаратов и сведение к минимуму межлекарственного взаимодействия.

В настоящее время нет убедительных данных в пользу увеличения дозы АСК для преодоления резистентности [2]. Результаты исследований BRAVO и CURE указывают на увеличение риска серьезных кровотечений при повышении дозы АСК [5,67]. Однако есть вероятность, что у определенной группы пациентов увеличение дозы АСК позволит преодолеть резистентность. По-видимому, у пациентов, резистентных к АСК, преобладает преимущественно АДФ-зависимый путь активации тромбоцитов, в связи с чем они могут оказаться более чувствительными к терапии клопидогрелем. Это предположение не противоречит исследованиям CURE и CREDO.

Один из способов преодоления резистентности –

увеличение нагрузочной дозы клопидогреля. Так, в исследовании ARMYDA-2, включившем 255 больных ИБС (25% с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ), риск смерти, ИМ и потребности в экстренной реваскуляризации за 30 дней наблюдения составил 4% у пациентов, получавших нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг перед проведением ЧКВ, в сравнении с 12% среди принимавших 300 мг [59]. В исследовании ISAR-CHOICE также было показано, что при использовании 600 мг клопидогреля по сравнению с 300 мг достигается более быстрое и эффективное снижение функции тромбоцитов [60].

Разработка альтернативных антитромбоцитарных препаратов дает основание надеяться на появление новых эффективных схем лечения. Появились такие препараты, как прасугрел (CS-747), кангрелор для в/в введения и AZD6140.

Прасугрел (CS-747) – новый антитромбоцитарный препарат из группы тиенопиридинов с быстрым началом действия и длительной активностью. При проведении клинических испытаний I фазы было показано, что прием прасугрела в нагрузочной дозе 60 мг позволяет достичь более быстрого и выраженного снижения агрегации тромбоцитов по сравнению с приемом клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг или более высокой – 600 мг. В исследовании JUMBO-TIMI-26 (II фаза клинических испытаний) показана безопасность перорального приема прасугрела при проведении ЧКВ [61]. Частота геморрагических осложнений оказалась низкой как в группе прасугрела, так и в группе клопидогреля (1,7% против 1,2%). На фоне приема прасугрела к 30-му дню отмечалась недостоверная тенденция к снижению частоты ишемических событий, включавших ИМ, инсульт, возвратную ишемию. Реваскуляризация требовалась больным, получающим прасугрел, значительно реже – 0,6% против 2,4% в группе клопидогреля (относительный риск 0,25, $p=0,003$). Начата III фаза испытаний под названием TRITON-TIMI-38 по изучению эффективности и безопасности прасугрела в сравнении с клопидогрелем примерно у 13 000 больных с ОКС в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Завершение исследования планируется в 2007 г.

Кангрелор – новый антагонист тромбоцитарных P_2Y_{12} -рецепторов, разработанный для лечения ОКС. Учитывая механизм действия, на фоне терапии кангрелором степень снижения функции тромбоцитов может быть большей по сравнению с клопидогрелем. Кроме того, для активации данного препарата не требуется метаболизма в печени [62]. Данный препарат изучался в качестве в/в инфузии в дозе 2-4 мг/кг в минуту, и была показана эффективность кангрелора у больных с острым инфарктом миокарда в дополнение к фибринолитической терапии или ЧКВ [63, 64]. Окончатель-

ная информация по эффективности и безопасности данного препарата будет получена после проведения III фазы испытаний.

AZD6140 является пероральным антагонистом рецепторов P_2Y_{12} , который приводит к более полному подавлению функции тромбоцитов, чем клопидогрель. В исследовании DISPERSE2 (стадия клинических испытаний IIb) изучалась эффективность 2 режимов дозирования (90 или 180 мг дважды в день) по сравнению с терапией клопидогрелем (300 мг, в последующем 75 мг в день) у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [65]. Во всех группах были получены сходные данные по частоте геморрагических осложнений, а также по частоте комбинированной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть, инсульт или рецидивирующую стенокардию. Для окончательных выводов необходимо дальнейшее изучение данных препаратов.

Таким образом, целесообразна разработка унифицированной методики для оценки функции тромбоцитов, определение показаний для ее использования, разработка единых критериев резистентности. При назначении антиагрегантной терапии важен индивидуализированный подход с учетом особенностей каждого пациента, который заключается в подборе препаратов различного механизма действия в различных дозировках. Однако для осуществления этого подхода необходимо проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349-60.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348: 1329-39.
5. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
8. Chen Z, Jiang L, Chen Y, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
9. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1127-29.
10. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004;92:311-6.
11. Fifth annual conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology: San Francisco, California, USA: 6-8 May 2004.
12. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.

13. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-71.
14. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-7.
15. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function - a flow cytometry study. *Eur Heart J* 2003;24:1744-9.
16. Saw J, Steinhilber SR, Berger PB, et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003;108:921-4.
17. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004;164:2051-7.
18. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;159:239-41.
19. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-4.
20. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz MJO, et al. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004;25:1898-902.
21. Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD, et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the plavix use for treatment of congestive heart failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 2003;146:713-20.
22. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2005;207(1):59-64.
23. Rasmanis G, Vesterqvist O, Green K, et al. Effects of intermittent treatment with aspirin on thromboxane and prostacyclin formation in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2(8605):245-7.
24. Heper G, Bayraktaroglu M. The importance of von Willebrand factor level and heart rate changes in acute coronary syndromes: a comparison with chronic ischemic conditions. *Angiology* 2003;54:287-99.
25. Malhotra S, Sharma YP, Grover A, et al. Effect of different aspirin doses on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *Intern Med J* 2003;33:350-4.
26. Gordon JL. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem J* 1986;233:309-19.
27. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;66:557-8.
28. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:948-54.
29. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1286-93.
30. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin is reduced in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326:82-3.
31. Christiaens L, Macchi L, Herpin D, et al. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res* 2003;108:115-9.
32. Weber AA, Zimmerman KC, Meyer-Kirchath J, et al. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;353:900.
33. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-7.
34. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002;288:2008-14.
35. Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002;196:1025-37.
36. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP IIb/IIIa) and C-5T kozak (GP Ib [alpha]) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1115-9.
37. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI(A2) Polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001;104:2666-72.
38. Pontiggia L, Lassila R, Pederiva S, et al. Increased platelet-collagen interaction associated with double homozygosity for receptor polymorphisms of platelet GPIa and GPIIb. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2093-8.
39. Quinn M, Topol EJ. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. *Pharmacogenomics* 2001;2:341-52.
40. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005;95:805-8.
41. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, et al. P2Y12 H2 Haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation* 2003;108:2971-3.
42. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;108:989-95.
43. von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, et al. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:199-204.
44. Gum PA, Chotke-Marchant K, Welsh PA, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
45. Smith JW, Steinhilber SR, Lincoff AM, et al. Rapid platelet-function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999;99:620-5.
46. Stejskal D, Proskova J, Petzelova A, et al. Application of cationic propyl gallate as inducer of thrombocyte aggregation for evaluation of effectiveness of anti-aggregation therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2001;145:69-74.
47. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92:1492-4.
48. Catella F, Healy D, Lawson JA, FitzGerald GA. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5861-5865.
49. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-5.
50. Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, et al. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005;51(6):957-65.
51. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-13.
52. Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost.* 2003;89:783-7.
53. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-5.
54. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(1):15-28.
55. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2005;118(7):723-7.
56. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-6.
57. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
58. Klamroth R, Hoffmann S, Andresen D, Landgraf H. Clopidogrel resistance and aspirin resistance - a cause of coronary artery stent thrombosis? *American Society of Hematology* 2004 104: Abstract 4070.
59. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 study. *Circulation* 2005;111:1-8.
60. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-50.
61. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366-73.
62. Storey RF, Wilcox RG, Heptinstall S. Comparison of the pharmacodynamic effects of the platelet ADP receptor antagonists clopidogrel and AR-C69931MX in patients with ischaemic heart disease. *Platelets* 2002;13:407-13.
63. Asfour AI, Greenbaum AB, McFarland TM, et al. Facilitated angioplasty with combined ADP P2T receptor blockade and fibrinolysis for the treatment of acute myocardial infarction: results from the STEP-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:39.
64. Greenbaum AB, Ohman EM, Gibson MS, et al. Intravenous adenosine diphosphate P2T platelet receptor antagonism as an adjunct to fibrinolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:281.
65. Cannon C, Husted S, Storey R, et al. for the DISPERSE 2 Investigators. The DISPERSE 2 Trial: Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of AZD6140, the First Oral Reversible ADP Receptor Antagonist, Compared with Clopidogrel in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. In: American Heart Association Scientific Sessions. Dallas, TX: 2005.
66. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment*. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
67. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399-406.

СТРЕСС: ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ ОБ ЭТОМ ФАКТОРЕ РИСКА?

Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска?

Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Проанализированы результаты большого числа исследований последних лет, посвященных взаимосвязи стресса с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены разновидности стрессовых реакций: острый стресс, хронический стресс, а также модели рабочего стресса. Рассмотрены патофизиологические механизмы взаимосвязи стресса с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Приведены наиболее действенные на сегодняшний день методы коррекции повышенного уровня стресса. Обсуждаются их клиническая и прогностическая значимость при лечении ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: стресс, сердечно-сосудистая заболеваемость, сердечно-сосудистая смертность.

РФК 2007;3:60-67

Stress: what we actually know about this risk factor?

R. G. Oganov, G. V. Pogosova

State Research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

Results of current studies devoted to relationship between stress and cardiovascular morbidity and mortality were analyzed. The types of stressful reactions are presented: acute and chronic stress as well as models of working stress. Pathophysiological modes of interactions of stress and cardiovascular diseases are presented. Effective methods of stress correction are described. Clinical and prognostic importance of therapy approaches is discussed.

Keywords: stress, cardiovascular morbidity, cardiovascular mortality.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:60-67

Является ли стресс независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний?

Уже более века многие исследователи тесно связывают психоэмоциональный стресс с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Старыми клиницистами очень наглядно описана роль стресса, эмоциональных переживаний в развитии гипертонических кризов в дебютах и обострениях ССЗ. Систематические научные исследования по данному направлению стали проводиться с середины 50-х годов XX столетия. Исследования свидетельствовали, что стрессы большой силы увеличивают риск развития различных нарушений здоровья, в том числе сердечно-сосудистых катастроф [1-3].

Широко известным фактом является увеличение заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) среди лиц, переживших стихийные бедствия, катастрофы, войны. Так, среди жителей Ленинграда, переживших блокаду, АГ отмечалась намного чаще, чем у эвакуированных ленинградцев [4]. Повышенная распространенность АГ была обнаружена среди пострадавших от Ашхабадского землетрясения [5] и наводнений [6]. Было установлено, что АГ чаще страдают лица, чья профессиональная деятельность связана с постоянным психоэмоциональным напряжением, – авиадиспетчеры, водители общественного транспорта, телефонистки, тюремная охрана [7-9]. По данным Н. Russek [10], частота клинических проявлений атеросклероза коронарных сосудов у врачей пропорциональна нервному напряжению, связанному с их работой. Была обнаружена связь между стрессогенной жизненной ситуацией и заболе-

ваемостью, а также смертностью от ССЗ. Так, Е. Harburg [11] в своей широко известной работе, выполненной в Детройте, показал, что у чернокожих жителей районов, характеризующихся низким уровнем экономической обеспеченности, неустойчивостью семей, проблемами с жильем, перенаселенностью, высокими показателями преступности, уровень артериального давления (АД) выше, чем у чернокожих, живущих в более благополучных районах. В большом числе работ было установлено, что инфаркту миокарда (ИМ), внезапной сердечной смерти часто предшествует либо острая психическая травма, либо длительно действующее психоэмоциональное перенапряжение [1, 3, 4, 12].

Тем не менее в вопросе о том, является ли психоэмоциональный стресс независимым фактором риска ССЗ, до последнего времени не было единодушия. Ряд исследователей придерживался гипотезы, согласно которой стресс, не будучи независимым фактором риска ССЗ, является:

- (а) простым катализатором дебюта сердечных заболеваний или их осложнений;
- (б) играет роль второстепенного фактора, потенцирующего действие так называемых традиционных сердечно-сосудистых факторов риска.

Считалось, что традиционные факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС) – курение, дислипидемия, АГ, гиподинамия, избыточная масса тела и сахарный диабет – позволяют объяснить большинство случаев заболевания. Причин подобной ситуации было несколько. Во-первых, в ряде исследований взаимосвязь между стрессом и ССЗ была недостаточно очевид-

ной. Во-вторых, многие исследования, изучавшие связь стресса и ССЗ, были основаны на анализе ретроспективных клинических и популяционных данных. Наконец, при проведении психосоматических исследований возникали значительные методологические сложности. Очевидно, что измерить уровень стресса гораздо сложнее, чем, например, уровень глюкозы в крови. Кроме того, культурные и языковые различия, использование разных и зачастую недостаточно надежных психометрических инструментов затрудняло сопоставление и обобщение результатов, полученных разными исследователями, а также лимитировало проведение международных многоцентровых исследований.

Конец 80-х и начало 90-х годов ознаменовались существенными изменениями в области психосоматических исследований. Были стандартизованы методологические подходы, созданы надежные и валидные психометрические шкалы, начаты длительные (5-25 летние) проспективные исследования по изучению вклада стресса и стрессиндуцированных состояний в развитие ССЗ.

Определение понятия «стресс»

Пожалуй, ни один другой научный термин не используется в средствах массовой информации и повседневной жизни столь широко, как стресс. Каково его научное определение?

Согласно классическому определению, стресс – это реакция человека на любые события или требования, предъявляемые к нему и превосходящие возможности его адаптации [13]. События или требования, вызывающие стресс, называются стрессорами.

Существует градация уровня стресса. Стрессы большой силы, как правило, возникают в ответ на ситуации, несущие угрозу жизни (природные или иные катастрофы, пребывание в зоне военных действий, в плену, в руках террористов и т.д.), а также события, имеющие большую личностную значимость (смерть или тяжелая болезнь близкого человека, развод, крупные финансовые потери, вынужденная миграция, потеря работы и т.д.). Стрессы малой силы могут вызвать самые разнообразные повседневные ситуации, которые человек считает для себя трудными или неразрешимыми.

Выраженность стрессовой реакции и ее последствия для здоровья определяются:

- 1) характером стрессора (например, развод и конфликт с сослуживцем на работе вызывают несопоставимый по силе и последствиям стресс) и количественными характеристиками (установлен кумулятивный эффект пережитых стрессов);
- 2) психологическими, личностными и генетическими особенностями человека, определяющими его устойчивость к стрессу, способы эмоционального реагирования и способы преодоления

стрессовых ситуаций (не все люди, пережившие стресс сопоставимого уровня, страдают от него в равной степени);

- 3) микросоциальными условиями жизнедеятельности человека (наличие семьи, большого числа межличностных связей, социальной поддержки снижает силу переживаемого стресса).

Стрессы большой силы вызывают депрессивные реакции, которые могут пролонгироваться и обрести характер посттравматического стрессового расстройства или депрессивного расстройства. В развитии реактивной депрессии играет роль не только сила стрессового воздействия, но и количество пережитых стрессорных событий. Повреждающим эффектом обладают не только стрессы большой силы, но и хроническое психоэмоциональное перенапряжение.

Стресс, с одной стороны, может провоцировать психическое неблагополучие, с другой – способствовать развитию и прогрессированию ряда соматических заболеваний, в том числе АГ и ИБС.

Результаты исследований

Многочисленные исследования последних лет, завершившиеся в конце 90-х годов, позволили с позиций доказательной медицины утверждать, что стресс и стрессиндуцированные состояния, прежде всего тревога и депрессия, являются независимыми факторами риска ССЗ [14–19]. Эти состояния многократно повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: ИМ, мозгового инсульта, угрожающих жизни аритмий, внезапной сердечной смерти, – а также утяжеляют течение уже имеющихся ССЗ [20–25].

На Конгрессе Европейского общества кардиологов 2004 г в Мюнхене были представлены результаты одного из крупнейших международных эпидемиологических исследований по изучению факторов риска развития ИМ [26]. В исследование было включено 27 000 пациентов, перенесших ИМ, практически со всего мира – стран Западной, Центральной и Восточной Европы, Азии, Африки, Австралии и Новой Зеландии, Северной и Южной Америки (всего 52 страны). Было установлено, что независимо от географического региона, социально-экономического уровня развития страны, этнической принадлежности, возраста и пола пациентов существует 9 факторов риска развития ИМ – это аномальное отношение липопротеидов Апо В/Апо А-1, курение, стресс и депрессия, диабет, АГ, абдоминальное ожирение, гиподинамия, малое потребление овощей и фруктов, неупотребление очень малых доз алкоголя. При этом стресс и депрессия оказались на третьей позиции среди 6 наиболее мощных факторов риска ИМ, опередив по значимости диабет, АГ и ожирение. Так, после корректировки по всем традиционным факторам риска относительный риск развития ИМ, обусловленный дислипидемией, составил

3,25 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,81 – 3,76), курением – 2,87 (ДИ 2,58 – 3,19), стрессом и депрессией – 2,67 (ДИ 2,21 – 3,22), диабетом – 2,37 (ДИ 2,07 – 2,71), АГ – 1,91 (1,74 – 2,1), абдоминальным ожирением – 1,62 (ДИ 1,45 – 1,80).

В России специальных исследований, позволяющих изучить вклад стресса в развитие ССЗ, не проводилось. Однако ситуация последних 10–15 лет позволяет косвенно судить о наличии такого вклада. В период политических и социально-экономических преобразований 1990 – 1997 годов заболеваемость ИБС у нас в стране увеличилась более чем на 1000 человек на каждые 100 000 населения. При этом увеличение заболеваемости не было связано с дислипидемией: средний уровень общего холестерина в российской популяции за эти годы не повысился [27]. В то же время эпидемиологические исследования с использованием объективных методик показали нарастание уровня психосоциального стресса. Было установлено, что около 70% населения живет в условиях хронического психосоциального стресса высокого и среднего уровня [28]. Основным источником стресса для широких слоев населения – крайне ошутимое снижение уровня жизни, а также экономическая нестабильность и социальная незащищенность. Наблюдался параллелизм между социально-экономическими преобразованиями и смертностью от ССЗ [29]. В недавно проведенном ГНИЦ профилактической медицины обследовании жителей одного врачебного участка районной поликлиники Москвы психосоциальный стресс среднего/высокого уровня был выявлен у 61% обследованных. При этом низкий уровень стресса был характерен для лиц с нормальным уровнем АД, а высокий уровень стресса достоверно чаще отмечался у лиц с тяжелой АГ по сравнению с лицами без АГ. Была выявлена прямая зависимость между уровнем стресса и уровнем АД.

Острый стресс

В США вскоре после трагических событий 11 сентября 2001 г было проведено проспективное исследование по изучению влияния острого стресса на здоровье национальной репрезентативной выборки [30]. Из 3496 отобранных лиц в исследовании согласились принять участие 2729 человек (отклик 78%). Примерно половина обследованных жила в Нью-Йорке, остальные – в других городах страны, не пострадавших от террористических атак. Первый опрос был проведен в период между 9-м и 23-м днем после событий, второй – через 2 мес и третий – через 6 мес. Было установлено, что 17% взрослых американцев, живущих вне Нью-Йорка, испытывали симптомы посттравматического стрессового расстройства через 2 мес после событий, а 6% продолжали их испытывать и через 6 мес после террористических атак. Наиболее подверженными посттрав-

матическому стрессовому расстройству оказались женщины (отношение шансов (ОШ) – 1,64; 95% ДИ 1,17 – 2,31), разведенные (ОШ – 2,55; 95% ДИ 1,06–6,14) и люди, имевшие в анамнезе тревожные или депрессивные расстройства (ОШ 1,84; ДИ 1,33–2,56). Кроме того, тяжесть испытываемого стресса была тесно связана со степенью личностной значимости трагических событий ($p=0,008$) и пассивным типом реагирования на стресс ($p=0,005$). Таким образом, было установлено, что трагические события большого масштаба, происходящие в стране, отражаются не только на людях, непосредственно находящихся в эпицентре трагедии и понесших личные утраты, но и населении в целом.

Параллельно ухудшению психического здоровья острый стресс отражается на смертности от острых коронарных событий. Так, в первые сутки после землетрясения в Лос-Анджелесе в 1994 г число внезапных сердечных смертей возросло в 24 раза [31]. Драматический рост сердечно-сосудистой смертности наблюдался и в первый день бомбардировок Израиля в период войны в Персидском заливе в 1991 г [32].

Риск смерти от коронарных событий значительно возрастает после тяжелых утрат (смерти детей, супруга(и), постоянного партнера). Так, по данным проспективного 5-летнего наблюдения за 95 647 обследованными, риск коронарной смерти в течение первого месяца после утраты у женщин увеличивается в 3 раза, у мужчин – в 2 раза [33]. Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном в Дании [34]. Анализ заболеваемости и смертности в 1980–1996 гг. по данным национального регистра Дании, 19 361 родителей, чьи дети погибли, и сопоставимой выборки, подобранной методом случай-контроль, показал, что у родителей, потерявших детей, отмечается повышенный риск первого (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,09 – 1,57) и фатального (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,08 – 2,30) ИМ в течение 7–17 лет после потери [35].

Удивительно, но достаточно мощным стрессорным воздействием на организм обладают, казалось бы, абсолютно мирные зрелищные мероприятия, такие как спортивные состязания. Так, в Дании 22 июня 1996 г, в день проигрыша датской сборной по футболу на чемпионате Европы, кардиоваскулярная смертность (от ИБС и мозговых инсультов) у мужчин возросла в 14 раз. При этом увеличения смертности у женщин не отмечалось [36].

Двумя годами позже в Великобритании было зафиксировано 25% увеличение числа госпитализаций по поводу ИМ в два последующих дня после финальной игры чемпионата мира по футболу 1998 г, когда Англия проиграла Аргентине в серии пенальти [37].

Хронический стресс

Установлено негативное влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность также хронического

стресса. Первым проявлением хронического психоэмоционального стресса (дистресса в зарубежной терминологии) являются расстройства адаптации и настроения, которые в большинстве случаев носят субсиндромальный характер. Основные симптомы состояния психологической дезадаптации – ощущение подавленности, несколько пониженный фон настроения, небольшое снижение активности. Описанная симптоматика не соответствует критериям какого-либо конкретного психопатологического расстройства, тем не менее она признана общественно значимой проблемой здравоохранения, в частности в США, и активно изучается. Дело в том, что эта симптоматика тесно ассоциирована с различными показателями здоровья. Так, за период 1995–2000 гг в рамках исследования Quality of Life of the US Behavioral Risk Factor Surveillance System были опрошены более 166 тыс человек, которые ответили на вопрос: «Сколько дней из последних 30 Вы были подавлены, имели плохое настроение, испытывали грусть?». Оказалось, что описанная симптоматика отмечается в обследованной популяции в среднем 3 дня из 30, причем в 2 раза чаще у женщин (ОШ 2,4; 95% ДИ 2,2 – 2,5), и тесно ассоциирована с нездоровым образом жизни, крайними значениями индекса массы тела, ограниченностью доступа к ресурсам здравоохранения и низкой оценкой собственного состояния здоровья [38].

В рамках хронического психоэмоционального стресса выделяют подострый стресс, который сегодня понимают как суммацию пережитых стрессогенных событий в течение нескольких месяцев. Установлено, что стрессам присущ отчетливый кумулятивный эффект. Учитывая это, Т. Holms и R. Rahe разработали вопросник «Recent Life Change Questionnaire», где ранжировали жизненные события по степени значимости: от смерти супруга, развода и потери работы до заниженных ожиданий в отношении отпуска или праздников. Высокий суммарный балл по данному опроснику оказался предиктором развития ИМ и внезапной смерти у больных ИБС в течение последующих 6 мес [39]. Популяционные исследования свидетельствуют, что у здоровых лиц с уровнем стресса в 300 баллов по опроснику Т. Holms и R. Rahe вероятность заболеть в ближайшее время (в первую очередь, психосоматическими заболеваниями) достигает 50%, а при суммарном балле выше 300 – возрастает до 85%.

По данным английского эпидемиологического исследования, в которое были включены более 6500 мужчин и женщин в возрасте 45 – 64 лет, установлено, что у мужчин с исходно высоким уровнем стресса в течение последующих 5 лет отмечается повышенный риск развития ИБС (ОШ 1,78; 95% ДИ 1,14 – 2,79). Проводилась корректировка по социально-демографическим характеристикам и традиционным кардиоваскулярным факторам риска [40]. Аналогичные результа-

ты получены еще в одном 5-летнем английском проспективном исследовании Whitehall II study [41].

Многочисленные исследования свидетельствуют, что повышенная заболеваемость и смертность от ССЗ ассоциирована с хроническим стрессом, обусловленным крайне стесненным материальным положением и бедностью. В недавно проведенном проспективном 5-летнем наблюдении за женщинами, перенесшими ИМ и хирургические вмешательства на коронарных сосудах, было установлено, что у женщин с очень низким уровнем дохода, с одной стороны, чаще отмечается депрессивная симптоматика, с другой – повышен риск повторного ИМ, других острых коронарных синдромов и смерти (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,4 – 8,0). Проводилась коррекция по возрасту, семейному положению, уровню общего холестерина и триглицеридов, индексу массы тела, курению [42]. В крупном исследовании Beta-blocker Heart Attack Trial с участием 2320 мужчин, страдающих ИБС, установлено, что повышенный уровень стресса и социальная изоляция, отмечавшиеся чаще у мужчин с низким уровнем образования, сопровождалась 5-кратным увеличением риска внезапной смерти в течение последующих 3-х лет после ИМ [43].

Повышенная кардиоваскулярная смертность ассоциирована не только с объективными стрессорами, но и стрессорами субъективного характера. Любопытные данные были получены в исследовании, опубликованном в British Medical Journal в 2001 г. В исследовании анализировались причины смертности более чем 47 млн белых американцев и 200 тыс американцев китайского и японского происхождения, умерших в период 1973 – 1998 гг. Оказалось, что пик смертности, прежде всего от ИБС, у американцев китайского и японского происхождения регулярно приходился на 4-е число каждого месяца. Такая закономерность, по мнению авторов, связана с негативными психологическими ожиданиями: число 4 китайцы и японцы считают несчастливым [44]. В то же время, другие авторы склонны расценивать результаты данного исследования как случайные [45].

Одной из наиболее полно изученных разновидностей хронического психоэмоционального стресса является стресс, связанный с работой (job stress). Большое число научных исследований по данной проблеме показало, что наиболее повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему оказывают 2 модели рабочего стресса: 1) работа, предъявляющая много требований при низком вознаграждении; 2) работа, предъявляющая высокие психологические требования, но ограничивающая возможность принятия решений (модель R. Karasek и T. Theorell).

В недавно опубликованном исследовании, выполненном в Великобритании, при обследовании 3000 работающих лиц установлено, что обе описанные моде-

ли рабочего стресса являются независимыми предикторами плохого состояния здоровья [46]. Y. Cheng, I. Kawachi с соавт. показали, что у американских женщин работа, предъявляющая повышенные требования, но ограничивающая возможность принятия решений, тесно связана с курением, заболеваемостью АГ, другими ССЗ и депрессией [47]. Кроме того, установлено, что обе описанные модели рабочего стресса ассоциированы с двукратным повышением риска кардиоваскулярных катастроф [48], а работа, предъявляющая много требований при низком вознаграждении, – также с прогрессированием атеросклероза сонных артерий [49]. Взаимосвязь моделей рабочего стресса и ССЗ изучалась в большом числе американских и европейских исследований, в некоторых из них эта взаимосвязь не подтвердилась или подтвердилась частично. Так, датские исследователи в работе, опубликованной в 2006 г и выполненной в рамках исследования MONICA II, в течение 14 лет фиксировали заболеваемость и смертность по поводу ИБС у исходно здоровых работающих лиц, у которых были изучены базовые показатели здоровья и стресс, связанный с работой. Было установлено, что из двух компонентов модели Karasek-Theorell только работа, предъявляющая высокие психологические требования, является предиктором последующего развития ИБС, причем независимо от всех известных факторов риска. Оказалось также, что наибольший риск развития ИБС имеет место у предпринимателей и менеджеров [50].

Работа, характер которой предполагает механическое ее выполнение и ограничивает возможность принятия решений, расценивается как источник стресса, в первую очередь, лицами с высоким социально-экономическим статусом, а также женщинами и сопровождается достоверно большим повышением систолического и диастолического АД, причем независимо от возраста, индекса массы тела, курения, физической активности работающих [51].

Определяющее влияние на кардиоваскулярное здоровье может оказать и длительность рабочего дня. Так, по данным исследования, проведенного в Японии, где длительность рабочего дня необычно большая, риск развития ИМ у мужчин, работающих более 11 ч в день, в 3 раза выше по сравнению с мужчинами, чей рабочий день длится не более 7 ч. Более того, установлена U-образная зависимость между количеством рабочих дней в месяц и риском острого ИМ [52].

Следует остановиться также на вопросе о том, что источником стресса для большого числа людей может явиться сам факт установления диагноза серьезного ССЗ, особенно угрожающего жизни. ИМ, другие острые коронарные синдромы, хирургические вмешательства на сосудах сердца сопровождаются сильными негативными эмоциональными переживаниями. Их результатом

могут стать различные по характеру и степени выраженности нарушения нервно-психической сферы, которые, с одной стороны, причиняют пациенту страдания сами по себе, а с другой – способствуют, как известно, прогрессированию ССЗ. Из расстройств нервно-психической сферы в связи с ССЗ чаще всего возникают посттравматическое стрессовое расстройство, астено-вротические, тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства [19, 53].

Патофизиологические механизмы связи стресса и сердечно-сосудистых заболеваний

Основополагающий патофизиологический механизм взаимосвязи стресса и ССЗ – активация при стрессе симпатoadреналовой системы. Повышение экскреции адреналина и норадреналина приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД, а, следовательно, к потребности миокарда в кислороде, что может привести к развитию ишемии миокарда, особенно на фоне уже существующего коронаросклероза.

В большом количестве исследований с привлечением здоровых добровольцев показано существенное повышение уровня систолического АД, ЧСС во время и после экспериментального стресса, коррелирующее с повышением уровня норадреналина и кортизола [54]. Наиболее акцентированные гемодинамические реакции на стресс отмечаются у больных и лиц с наследственной отягощенностью по ССЗ, женщин в климактерическом периоде [55]. Гемодинамические ответы на стресс различаются и в зависимости от социально-демографических факторов. Так установлено, что у лиц с низким социально-экономическим статусом отмечается достоверно больший прирост систолического АД, ЧСС и кортизола в утренние рабочие часы [56]. Кроме того, у лиц с низким социально-экономическим статусом в условиях стресса наблюдается повышенный уровень фибриногена плазмы. Это еще один механизм, связывающий низкий социально-экономический статус и повышенный риск развития ССЗ [57].

Установлено, что именно у людей с повышенной кардиоваскулярной реактивностью в ответ на стресс отмечается наиболее выраженная стресс-индуцированная ишемия миокарда [57].

В рандомизированном многоцентровом исследовании PIMI Study показано прямое проишемическое действие психоэмоционального стресса, которое служит предиктором смертности у больных ИБС. Проведение радионуклидной вентрикулографии на фоне серии физических нагрузок (1-й день исследования) и психоэмоциональных нагрузок (2-й день) показало, что стресс вызывает миокардиальную ишемию у 50% больных ИБС с ишемическими изменениями во время

нагрузочной пробы. Причем стрессиндуцированная ишемия является, как правило, бессимптомной и наблюдается на фоне более низкой ЧСС, чем ишемия, вызванная физическим напряжением [58].

Исследования свидетельствуют, что причиной стрессиндуцированной миокардиальной ишемии может стать не только повышение потребности миокарда в кислороде, но и снижение его доставки. Так, A. Yeung с соавт. с помощью коронароангиографии в условиях экспериментального стресса наблюдали 24% сужение диаметра коронарной артерии на участках, прилегающих к стенозу [59].

По данным ряда исследований, связующим звеном между стрессом и атерогенезом может быть эндотелиальная дисфункция. Так, L. Ghiadoni и соавт. показано транзиторное (в течение 4 ч) снижение эндотелийзависимой вазодилатации после психоэмоционального стресса у здоровых добровольцев по данным ультразвукового исследования высокого разрешения [60]. Сходные данные получены L. Spieker и соавт. [61]. Авторы установили, что в течение 45 мин после психоэмоционального стресса у здоровых добровольцев отмечается снижение эндотелийзависимой вазодилатации в 2 раза. Причем это снижение удается предотвратить введением селективного антагониста эндотелин-А рецепторов. Очевидно, повреждающим влиянием на функцию сосудистого эндотелия, помимо высокого уровня холестерина и АД, инфекции, курения, обладает также стресс.

На фоне хронического стресса наблюдается активация процессов воспаления. Об этом свидетельствуют результаты проспективного 6-летнего наблюдения за пожилыми американцами, находящимися в состоянии хронического стресса (уход за супругом(ой), страдающим деменцией). Оказалось, что у них усредненные показатели интерлейкинов (IL-6) на протяжении всех 6 лет наблюдения были в 4 раза выше в сравнении с сопоставимой контрольной группой пожилых лиц, у которых в семье не было тяжело больных людей [62].

Показан проаритмогенный эффект психоэмоциональных стрессов у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий [63]. По данным американского исследования, в течение месяца после событий 11 сентября у больных с ранее установленными кардиовертерами в 2 раза чаще отмечались эпизоды угрожающих жизни аритмий [64].

Одним из связующих элементов между стрессом и ССЗ могут выступать депрессия и другие расстройства депрессивного спектра. По данным исследования с участием более 1000 пар женщин-близнецов, которые находились под наблюдением в течение в среднем 2 лет и перенесли 492 депрессивных эпизода, оказалось, что 4 вида стрессиндуцирующих ситуаций с высокой степенью достоверности (ОШ более 10) увеличивают

риск развития депрессии. Это смерть близкого родственника, насилие, серьезные проблемы в семье и развод, причем у лиц с генетической предрасположенностью к депрессии предиктивная значимость перечисленных факторов в отношении развития депрессии выше почти в 2 раза [65].

Нельзя не отметить и поведенческие эффекты стресса. Излюбленным способом купирования стрессовых ситуаций для большого числа людей являются активное курение, избыточное потребление алкоголя, а в ряде случаев психоактивных и наркотических веществ. Кроме того, состояние стресса, как правило, нарушает привычный распорядок дня, сопровождается апатией, снижением физической и умственной работоспособности, нарушением сна. Коротко физиологические и поведенческие эффекты стресса представлены на схеме.

Управление стрессом: стратегии и перспективы

Поскольку избежать психоэмоциональных стрессов невозможно и они являются неотъемлемой частью современной жизни, встает вопрос, возможно ли минимизировать влияние стрессов, в том числе в отношении их влияния на развитие, течение ССЗ и смертность?

Из действенных методов повышения устойчивости организма к стрессовым воздействиям следует отметить релаксационные методики. Механизм влияния релаксационных методик заключается в снижении повышенной активности лимбической и гипоталамической структур мозга. Состояние релаксации (расслабления) сопровождается снижением АД, урежением частоты сердечных сокращений и частоты дыхания, уменьшением потребления кислорода, расширением периферических сосудов, усилением α -ритма на электроэнцефалограмме, снижением уровня катехоламинов, холестерина в плазме крови, то есть развитием физиологических и биохимических реакций, противоположных тем, что возникают при стрессе [66].

Еще в 1985 г. N. Frasure-Smith и соавт. показали, что своевременная коррекция высокого уровня стресса (с использованием релаксации) у больных, перенесших ИМ, сопровождается снижением показателей смертности за год наблюдения [67].

Интересны результаты американского контролируемого рандомизированного исследования по коррекции уровня стресса у афроамериканцев [68]. Известно, что у них по сравнению с белыми американцами уровень кардиоваскулярной заболеваемости и смертности гораздо выше, что во многом обусловлено психосоциальными факторами. В этой связи им была предложена программа по коррекции стресса, которая предусматривала занятия релаксацией в течение 6–9 мес. Исходно и по окончании программы проводилось измерение толщины интимы-медиа сонных артерий с по-

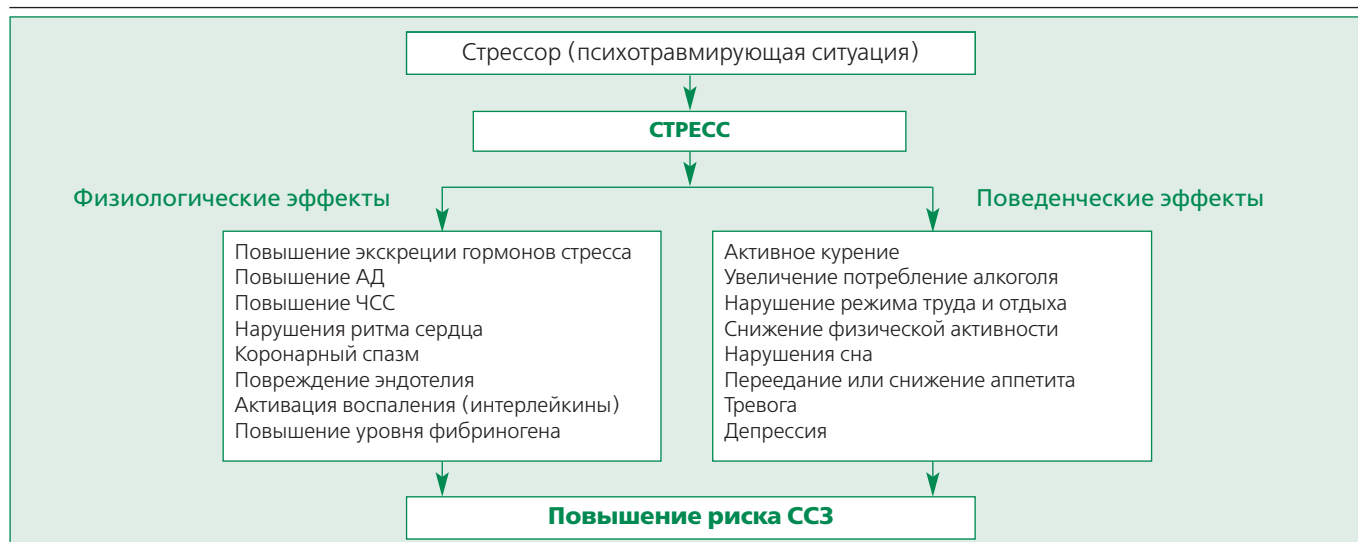


Схема. Физиологические и поведенческие эффекты стресса

мощью В-модального ультразвукового исследования. В группе коррекции стресса установлено снижение толщины интимы-медиа сонных артерий ($-0,098$ мм, 95% ДИ $-0,198 - 0,003$), тогда как в контрольной группе показатель возрос на $0,054$ мм (95% ДИ $-0,05 - 0,158$; $p=0,038$).

Показан положительный эффект коррекции стресса в рамках реабилитационной программы на 9-летний отдаленный кардиоваскулярный прогноз у больных ИБС. К концу 3-месячной программы реабилитации отмечено снижение уровня стресса. Смертность в группе реабилитации через 9 лет наблюдения оказалась достоверно ниже в сравнении с контролем (4% против 17%, $p=0,009$). При этом показатель смертности коррелировал с фракцией выброса левого желудочка и уровнем психоэмоционального стресса [69].

В 2005 г. был представлен обзор результатов 27 исследований, посвященных клинической и прогностической эффективности релаксационных методик при ИБС. В 21 исследовании релаксационные методики применялись изолированно, в 8 – в сочетании с элементами когнитивной психотерапии. В ряде исследований установлено, что релаксационная терапия сопровождается снижением ЧСС, повышением вариабельности сердечного ритма, толерантности к физической нагрузке и уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. При этом не обнаружено существенного влияния на уровень АД. В некоторых работах показано позитивное влияние релаксационной терапии на психологическое состояние больных ИБС (уменьшение выраженности тревожной и депрессивной симптоматики, снижение частоты приступов стенокардии, эпизодов аритмии, а также ишемии во время нагрузочных тестов). Уменьшение числа кардиальных катастроф и кардиальных смертей у больных ИБС, длительно практиковавших релаксационную терапию, показано в 5 и 4 исследованиях соответственно [70].

Заключение

Длительное время концепция о роли стресса в развитии ССЗ была гораздо более популярна в обществе, чем в среде специалистов. Осторожная позиция исследователей в данном вопросе во многом была оправдана и объяснялась тем, что изучать стресс с позиций доказательной медицины гораздо сложнее, чем другие кардиоваскулярные факторы риска. Так, стресс намного труднее оценить и измерить, чем вес, количество выкуренных сигарет, уровень физической активности, АД, холестерина или глюкозы. Достаточно непростой представляется также проблема коррекции уровня стресса как на индивидуальном, так и популяционном уровне.

Однако интенсивный научный поиск в данном направлении дал результаты: было создано большое число психометрических опросников и шкал, позволяющих оценивать уровень стресса. Сегодня разработаны и более сложные методики оценки уровня стресса. Так, повышенный базовый уровень кортизола в крови, отсутствие физиологического снижения уровня кортизола в ночное время суток и/или отсутствие физиологического повышения уровня кортизола в условиях стрессовой стимуляции считаются надежными маркерами повышенного уровня стресса.

Результаты исследований последних десятилетий позволяют утверждать, что стресс является независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ. Данный факт не только расширяет наши представления о кардиоваскулярных факторах риска, но и требует практического приложения этих знаний. Очевидно, в скором будущем грамотный врачебный прием будет включать в себя не только медикаментозные рекомендации по поводу ССЗ и консультирование по вопросам курения, питания, физической активности, но и рекомендации по коррекции уровня стресса.

Литература

1. Rahe R.H., Romo M., Benett L., et al. Recent life changes, myocardial infarction and abrupt coronary death. Studies in Helsinki. Arch Intern Med 1974;133:221-8.
2. Papes C.M., Benjamin B., Fitzgerald R. Broken heart: statistical study of increased mortality among widowers. Brit Med J 1969;1:740-3.
3. Steptoe A. Psychological factors in cardiovascular disorders. London; New York: Academic Press; 1981.
4. Соколов Е.И., Белова Е.В. Эмоции и патология сердца. М.: Медицина, 1983.
5. Соломянский В. М., Бурмистров С.А. О роли психической травмы в этиологии гипертонической болезни. Клин мед 1957;35(1):38-40.
6. Гребенюк Н.И., Козлова З.П., Чернышева А.В. К этиологии и патогенезу гипертонических состояний. Клин мед 1955;33(9):65-7.
7. Jenkins C.D., Hurst M.W., Rose R.M., et al. Biomedical and psychosocial predictors of hypertension in air traffic controllers. In: Stress and Anxiety (vol. 9). New York: Hemisphere; 1981.
8. Kagan A.R., Levi L. Health and environment. Psychosocial stimuli. A review. Soc Sci Med 1974;8(5):225-41.
9. Kalimo R. Stress in work. Conceptual analysis and study of prison personnel. Scand J Work Environ Health 1980;6 Suppl 3:1-124.
10. Russek H.I., Russek L.G. Is emotional stress an etiologic factor in coronary heart disease? Psychosomatics 1976;17:63-7.
11. Harburg E., Schull W.Y., Erfurt J.C., Schork M.A. A family set method for estimating heredity and stress. A pilot survey of blood pressure among Negroes in high and low stress areas. Detroit, 1966 - 1967. J Chronic Dis 1970;23:69-81.
12. Rissanen V., Romo M., Siltanen P. Premonitory symptoms and stress factors preceding sudden death from ischaemic heart disease. Acta Med Scand 1978;204:389-96.
13. Lazarus R., Folkman S. Stress, appraisal, and coping. Springer, 1984.
14. Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P., et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. Arch Intern Med 1998;158:1422-6.
15. Pratt L.A., Ford D.E., Crum R.M., et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimore ECA follow-up. Circulation 1996;94:3123-9.
16. Anda R., Williamson D., Jones D., et al. Depressed affect, hopelessness, and risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. Epidemiology 1993;4:285-294.
17. Kubansky L., Kawachi I., Weiss S.T., et al. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. Am Behav Med 1998;20:47-58.
18. Jonas B.S., Franks P., Ingram D.D. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Arch Fam Med 1997;6:43-9.
19. Порогова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002;42(4):86-90.
20. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999;99:2192-217.
21. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis after myocardial infarction: is it more than depression? Health Psychol 1995;14:388-98.
22. Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A., et al. Depression and cardiac mortality. Arch Gen Psychiatry 2001;58:221-7.
23. Larson S.L., Owens P.L., Ford D., Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke. Thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. Stroke 2001;32(9):1979-83.
24. Denollet J., Sys S.U., Strobant N., et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. Lancet 1996;347:417-21.
25. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Tayback M., et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2001;88:337-41.
26. Yusuf S., Hawken S., Ounpu S., et al., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52.
27. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения. Клинические исследования лекарственных средств в России 2001;(1):2-4.
28. Колина О.С., Суслова С.Ф., Заикин Е.Р. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 1996;36(3):53-6.
29. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., и др. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002;(2):3-7.
30. Silver R.C., Holman E.A., McIntosh D.N., et al. Nationwide Longitudinal Study of Psychological Responses to September 11. JAMA 2002;288:1235-44.
31. Leor J., Poole W.K., Kloner R.A. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. N Engl J Med 1996;334:413-9.
32. Meisel S.R., Kutz I., Dayan K.I., et al. Effects of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. Lancet 1991;338:660-1.
33. Kaprio J., Koskenvuo M., Rita H. Mortality after bereavement: a prospective study of 95647 persons. Am J Public Health 1987;77:283-7.
34. Nielsen KM, Faergeman O, Larsen ML, Foldspang A. Danish singles have a twofold risk of acute coronary syndrome: data from a cohort of 138 290 persons. J Epidemiol Community Health. 2006;60(8):721-8.
35. Li J., Hansen D., Mortensen P.B., et al. Myocardial infarction in parents who lost a child: a nationwide prospective cohort study in Denmark. Circulation 2002;106:1634-9.
36. Witte D.R., Bots M.L., Hoes A.W., et al. Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study. BMJ 2000;321:1552-4.
37. Carroll D., Ebrahim S., Tilling K., et al. Admissions for myocardial infarction and World Cup football: database survey. BMJ 2002;325:1439-42.
38. Kobau R., Safran M.A., Zack M.M., et al. Sad, blue, or depressed days, health behaviors and health-related quality of life, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 1995-2000. Health Qual Life Outcomes 2004; 2: 40.
39. Rahe R.H., Romo M., Bennett L., Siltanen P. Recent life changes, myocardial infarction, and abrupt coronary death. Arch Intern Med 1974;133:221-8.
40. Rasul F., Stansfeld S.A., Hart C.L., et al. Psychological distress, physical illness, and risk of coronary heart disease. J Epidemiol Community Health 2005;59:140-5.
41. Stansfeld S.A., Fuhrer R., Shipley M., Marmot M.G. Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II study. Int J Epidemiol 2002;31:248-55.
42. Blom M., Georgiades A., Janszky I., Ahnve S. Economical distress is an independent predictor of recurrent events among women with coronary artery disease. ESC Congress 2004, 28 Aug-1 Sept, Munich, Germany. Abstract: 3816. Available from URL: <http://cic.escardio.org/AbstractDetails.aspx?id=15282&eventid=6>
43. Ruberman W., Weinblatt E., Goldberg J.D., Chaudhary B.S. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1984;311:552-9.
44. Phillips D.P., Liu G.C., Kwok K., et al. The hound of the Baskervilles effect: natural experiment on the influence of psychological stress on timing of death. BMJ 2001;323:1443-6.
45. Smith G. Scared to death? BMJ 2002;325:1442-3.
46. Ostry A.S., Kelly S., Demers P.A., et al. A comparison between the effort-reward imbalance and demand control models. BMC Public Health 2003;3:10.
47. Cheng Y., Kawachi I., Coakley E.H., et al. Association between psychosocial work characteristics and health functioning in American women: prospective study. BMJ 2000;320:1432-6.
48. Kivimaki M., Leino-Arjas P., Luukkonen R., et al. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. BMJ 2002;325:857.
49. Lynch J., Krause N., Kaplan G.A., et al. Work place demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. Circulation 1997;96:302-7.
50. Netterstrom B., Kristensen T.S., Sjol A. Psychological job demands increase the risk of ischemic heart disease: a 14-year cohort study of employed Danish men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:414-20.
51. Steptoe A., Willemsen G. The influence of low job control on ambulatory blood pressure and perceived stress over the working day in men and women from the Whitehall II cohort. J Hypertens 2004;22:915-20.
52. Sokejima S., Kagamimori S. Working hours as a risk for acute myocardial infarction in Japan: case-control study. BMJ 1998;317:775-80.
53. Gander M., von Kanel R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:165-72.
54. Lucini D., Norbiato G., Clerici M., Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. Hypertension 2002;39:184-8.
55. Bairey Merz C.N., Kop W., Krantz D.S., et al. Cardiovascular stress response and coronary artery disease: evidence of an adverse postmenopausal effect in women. Am Heart J 1998;135(5 Pt 1):881-7.
56. Steptoe A., Kunz-Ebrecht S., Owen N., et al. Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. Psychosom Med 2003;65:461-70.
57. Krantz D.S., Helmers K.F., Bairey C.N., et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Psychosom Med 1991;53:1-12.
58. Sheps DS, McMahon RP, Becker L, et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: Results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia study. Circulation 2002;105(15):1780-4.
59. Yeung A.C., Vekshein V.I., Krantz D.S., et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. N Engl J Med 1991;325:1551-6.
60. Ghiadoni L., Donald A.E., Cropley M., et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. Circulation 2000;102: 2473-8.
61. Spieker L.E., Hurlimann D., Ruschitzka F., et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. Circulation 2002;105:2817-20.
62. Kiecolt-Glaser J.K., Preacher K.J., MacCallum R.C., et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:9090-5.
63. Hansson A., Madsen-Hardig B., Olsson S.B. Arrhythmia-provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: a study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance. BMC Cardiovasc Disord 2004;4:13.
64. Kowalski M, Steinberg JS, Arshad A, et al. A new pattern of cardiac events emerges following the World Trade Center attack [Abstract 3710]. Circulation 2002;106:II-755.
65. Kendler K.S., Kessler R.C., Walters E.E., et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. Am J Psychiatry 1995;152:833-42.
66. Айвазян Т.А., Зайцев В.П., Саленко Б.Б., и др. Эффективность психорелаксационной терапии у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1988;28(3):31-4.
67. Frasure-Smith N., Prince R. The ischemic heart disease life stress monitoring program: impact on mortality. Psychosom Med 1985;47:431-45.
68. Castillo-Richmond A., Schneider R.H., Alexander C.N., et al. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. Stroke 2000;31:568-73.
69. Denollet J., Brutsaert D.L. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease. Circulation 2001;104:2018-23.
70. van Dixhoorn J., White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005;12:193-202.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: КОГДА НАЧИНАТЬ ТЕРАПИЮ И КАКОЙ ПРЕПАРАТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при остром инфаркте миокарда: когда начинать терапию и какой препарат использовать?

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Рассматриваются результаты исследований, в которых использовались разные схемы назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при остром инфаркте миокарда. Обсуждаются причины неоднозначных результатов, полученных в этих исследованиях. Высказывается точка зрения о том, что разные ингибиторы АПФ могут обладать неодинаковой эффективностью и безопасностью при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, эффективность, безопасность.

РФК 2007;3:68–71

Angiotensin converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction: when to start therapy and which drug to use?

S. Y. Martsevich, S. N. Tolpygina

State Research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

Data of studies devoted to application of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in acute myocardial infarction are reviewed. The reasons of ambiguous results are discussed. A point of view that different ACE inhibitors may have the various efficacy and safety in patients with acute myocardial infarction is suggested.

Keywords: myocardial infarction, angiotensin converting enzyme inhibitors, efficacy, safety.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:68–71

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – одни из самых часто назначаемых на сегодняшний день препаратов в кардиологии. Они способны снижать риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и за счет этого продлевать жизнь больных. Такое их действие было, в первую очередь, доказано для больных с хронической сердечной недостаточностью. Несколько позже была продемонстрирована эффективность иАПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда, а впоследствии – и у больных хронической ишемической болезнью сердца.

Способность иАПФ влиять на течение острого инфаркта миокарда была впервые продемонстрирована в эксперименте в 1982 г [1]. Было показано, что применение иАПФ у анестезированных собак уменьшает пред- и посленагрузку, увеличивает коронарный кровоток (в том числе в зоне, пограничной с инфарктной), в результате чего через 6 ч после окклюзии коронарной артерии уменьшаются размеры инфаркта миокарда. Однако в таком же эксперименте на бодрствующих собаках ограничения инфаркта миокарда после применения иАПФ продемонстрировать не удалось. Последующие экспериментальные исследования также давали противоречивые результаты, однако в целом стало понятно, что защитное действие иАПФ тем лучше, чем

больше размеры инфаркта миокарда [2].

Основываясь на результатах экспериментальных и отдельных ограниченных клинических исследований, М. Pfeffer и соавторы разработали протокол рандомизированного контролируемого клинического исследования, в которое включали больных, недавно перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда и имевших нарушения функции левого желудочка (фракцию выброса менее 40%). Это исследование получило название SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), в нем через 3–16 дней после начала инфаркта миокарда к терапии добавляли каптоприл или плацебо. Через 42 мес смертность среди больных, получавших каптоприл, составила 20%, а среди больных, получавших плацебо, – 25%. Таким образом, назначение каптоприла способствовало снижению смертности на 19% что оказалось статистически значимым ($p = 0,019$) [3] (см. таблицу).

Исследование SAVE утвердило принцип так называемого селективного отсроченного назначения иАПФ при остром инфаркте миокарда, т.е. назначения этих препаратов только больным высокого риска (в первую очередь, с нарушенной функцией левого желудочка) и не в первые 3 дня заболевания. Необходимость отсроченного назначения иАПФ обосновывалась риском избыточного снижения АД и усугубления ишемии

миокарда под влиянием препарата в период нестабильной гемодинамики.

По аналогичному принципу были построены и 2 других крупных исследования - AIRE (Acute Infarction Evaluation Study) и TRACE (Trandolopril Cardiac Evaluation Study). В исследовании AIRE [4] больным с острым инфарктом миокарда и клиническими признаками сердечной недостаточности через 3-10 дней после появления первых признаков болезни назначали либо рамиприл, либо плацебо. Смертность (в среднем через 15 мес) больных, получавших рамиприл, составила 17%, а больных, получавших плацебо, – 23%. Различие в смертности в 27% было высокодостоверным ($p = 0,002$).

В исследовании TRACE [5] включали больных с фракцией выброса менее 35%, им через 3-7 дней после появления симптомов острого инфаркта миокарда назначали либо трандолаприл, либо плацебо. Через 26 мес показатели смертности составили, соответственно, 35 и 42% (различие в смертности 22%, $p = 0,001$).

Мета-анализ исследований по селективному отсроченному назначению иАПФ показал, что под действием этих препаратов общая смертность снижалась с 29,1 до 23,4% (при среднем периоде наблюдения 2,6 лет). Расчет показал, что на 1000 больных острым инфарктом миокарда ингибиторы АПФ, назначаемые таким образом, предотвращали 57 смертей [6].

Принципиально иным подходом является принцип немедленного неселективного назначения иАПФ, т.е. назначения этих препаратов всем больным острым инфарктом миокарда в самые ранние сроки. Как уже отмечалось, основным доводом против такого подхода был риск тяжелых побочных явлений. Это опасение отчасти подтвердилось в исследовании CONSENSUS-2 (2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study); в этом исследовании [7] больным, поступившим с диагнозом «острый инфаркт миокарда», в течение 24 ч назначали либо эналаприл, либо плацебо, причем начинали с внутривенной инфузии препарата, а затем переходили на прием внутрь. Через 6 мес смертность в группе плацебо составила 10,2%, а в группе лечения – 11,0%, т.е. увеличилась в среднем на 10%, в связи с чем исследование было прервано досрочно. Частота выраженной гипотонии в группе плацебо составила 3%, а в группе лечения – 12%. Неудачу исследования многие авторы объяснили тем, что эналаприл вводился внутривенно, провоцируя этим резкое снижение АД. Исследование CCS-1 (Chinese Cardiac Study), в котором каптоприл назначали в первые 36 ч острого инфаркта миокарда [8], также не выявило влияния этого препарата на общую смертность (см. таблицу).

Два других крупных исследования, в которых использовался принцип немедленного неселективного назначения ингибиторов АПФ, дали более обнадеживающие результаты. В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano Per

Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico) [9] больным, поступавшим с диагнозом острого инфаркта миокарда, в течение 24 ч с момента поступления назначали лизиноприл (начальная доза составляла 2,5-5 мг, затем дозу титровали до 10 мг в день), либо трансдермальный нитроглицерин, либо комбинацию лизиноприла и трансдермального нитроглицерина, либо плацебо. Через 6 нед общая смертность в группе, получавшей лизиноприл, была достоверно меньше, чем в группе, получавшей плацебо (6,3 и 7,1% соответственно), различие в показателях смертности сохранялось через 6 мес.

В исследовании ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) [10] больным с подозрением на инфаркт миокарда в течение 8 ч назначали либо каптоприл (начальная доза составляла 6,25 мг, затем ее постепенно увеличивали до 50 мг 2 раза в день), либо плацебо. Через 5 нед смертность больных, получавших каптоприл, составила 7,19%, а больных, получавших плацебо – 7,69%. Различие оказалось статистически значимым, оно сохранялось через 1 год. Интересно, что различия в смертности наблюдались только у больных, перенесших инфаркт миокарда передней локализации.

Таким образом, в исследованиях с немедленным неселективным началом терапии иАПФ при остром инфаркте миокарда (или подозрении на него) было выявлено отсутствие влияния препарата на показатели смертности (CONSENSUS-2 и CCS-1) или снижение смертности было незначительное (но статистически значимое) (исследования GISSI-3 и ISIS-4).

Лишь в одном исследовании – SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [11] была сделана попытка совместить 2 подхода к назначению иАПФ при остром инфаркте миокарда. В этом исследовании иАПФ зофеноприл назначали в первые 24 ч после появления первых признаков заболевания, но лишь больным высокого риска, к которым относили больных с передним инфарктом миокарда, которым по разным причинам было невозможно провести процедуру тромболизиса. Начальная доза зофеноприла составляла 7,5 мг, затем ее постепенно увеличивали до 30 мг 2 раза в день. Авторы этого исследования сделали вывод о том, что «раннее назначение иАПФ при остром инфаркте миокарда является оправданной стратегией у больных подгрупп высокого риска, особенно у больных с обширным передним инфарктом миокарда» [11].

В определенной степени ответить на вопрос об оптимальных сроках назначения иАПФ при остром инфаркте миокарда могло бы исследование HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy), ставившее задачу сравнить влияние немедленного (в течение первых суток) и отсроченного (с 14-го дня) назначения рамиприла [12]. Однако набор больных в это исследование был прекращен досрочно (было набрано 352

Исследования, изучавшие влияние разных видов терапии иАПФ при остром инфаркте миокарда [15]

Исследование	Количество включенных пациентов	Используемые препараты	Время от начала ИМ до назначения препарата	Длительность лечения	Смертность, %	% снижения риска смертности (95% ДИ)	Достоверность различий (p)
Немедленное неселективное назначение (в течение 24 часов после инфаркта миокарда)							
CONSENSUS II	6090	Эналаприл	Немедленно, в среднем 15 часов	6 мес.	Плацебо 10,2 Эналаприл 11,0	10% повышение (от 7% снижения до 29% роста)	0,26
GISSI-3	19 394	Лизиноприл	<24 часов	6 нед	Контр. группа 7,1 Лизиноприл 6,3	11 1-20	0,03
ISIS-4	58 050	Каптоприл	<24 часов	35 дней	Плацебо 7,69 Каптоприл 7,19	7 1-13	0,02
CCS-1	13 634	Каптоприл	<36 часов	28 дней	Плацебо 9,59 Каптоприл 9,05		НД
Отсроченное селективное назначение							
SAVE	2231	Каптоприл	3-16 дней (в среднем 11 дней)	42 месяца	Плацебо 25 Каптоприл 20	19 3-32	0,019
AIRE	2006	Рамиприл	3-10 дней (в среднем 5 дней)	в среднем 15 мес., минимум 6 мес.	Плацебо 23 Рамиприл 17	27 11-40	0,002
TRACE	6676	Трандолаприл	3-7 дней	26 мес.	Плацебо 42 Трандолаприл 35	22 9-43	0,001
Немедленное выборочное назначение (в течение 24 ч после инфаркта миокарда)							
SMILE	1556	Зофеноприл	<24 часов	42 дня	Плацебо 6,5 Зофеноприл 4,9	25* (- от 10 до 60%)	НД
				1 год	Плацебо 14,1 Зофеноприл 10,0	29* (- от 6 до 51%)	0,01

* не первичная конечная точка. ДИ – доверительный интервал.

больных вместо запланированных 600) из-за того, что в момент проведения исследования стали известны результаты исследований GISSI-3 и ISIS-4, продемонстрировавшие пользу (хотя и не очень клинически значимую) от раннего назначения иАПФ. В исследовании HEART удалось продемонстрировать лишь то, что немедленное назначение рамиприла относительно безопасно и достоверно лучше (по сравнению с отсроченным назначением) влияет на параметры гемодинамики, оцененные с помощью эхокардиографии.

Существуют различные объяснения неоднозначности полученных результатов в разных исследованиях, использовавших принцип немедленного неселективного назначения иАПФ. Для всех очевидно, однако, что результат этих исследований в целом оказался значительно более скромным (по-видимому, за счет того, что больные высокого риска, получавшие наибольшую пользу от назначения иАПФ, «растворялись» в общей группе больных), чем в исследованиях с селективным подходом к назначению иАПФ. Нельзя исключить, что общий результат ухудшался и из-за побочных дей-

ствий препарата, возникавших в первые дни лечения [13].

Можно предположить также, что определенную роль играл и конкретный препарат. Наилучший результат исследований с немедленным неселективным назначением иАПФ в отношении снижения смертности был получен в исследовании GISSI-3 (снижение общей смертности на 11%), где использовали лизиноприл. Высокая статистическая достоверность, полученная в исследовании ISIS-4, где использовали каптоприл, возможно, объясняется огромным количеством включенных в него больных (более 58 000!). Сам результат этого исследования (смертность 7,69% в группе плацебо и 7,19% в группе каптоприла), с клинической точки зрения, представляется более чем скромным.

Намного более убедительными, с клинической точки зрения, представляются результаты исследования SMILE, где терапия иАПФ начиналась немедленно. Столь существенное снижение смертности (на 29% через 1 год) может объясняться как селекцией больных высокого риска в этом исследовании, получивших наибольшую

шую выгоду от терапии иАПФ, так и особыми свойствами использованного в нем препарата – зофеноприла. Именно исследование SMILE в наибольшей степени доказывает необходимость раннего назначения иАПФ и определяет отраженную в современных рекомендациях по лечению острого инфаркта миокарда (хотя и не всеми поддерживаемую) точку зрения о тактике назначения иАПФ: начинать лечение в течение первых 24 ч при отсутствии противопоказаний и отдавать предпочтение больным высокого риска (класс рекомендаций I [6]).

В пользу точки зрения о различной эффективности и переносимости разных иАПФ при остром инфаркте миокарда свидетельствуют косвенные сравнения результатов разных исследований. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о частоте выраженной гипотонии в исследованиях GISSI-3, ISIS-4 и SMILE (правда, критерии выраженной гипотонии в этих исследованиях несколько отличались). Тем не менее, если при отсутствии назначения иАПФ частота выраженной гипотонии была примерно одинаковой (в исследовании GISSI-3, ISIS-4 и SMILE она составляла соответственно 3,7%, 4,8% и 2,7%), то на фоне применения иАПФ она составила 9% (GISSI-3, лизиноприл), 10% (ISIS-4, каптоприл) и 3,8% (SMILE, зофеноприл).

Специально проводившееся с целью сравнения эффективности и переносимости двух ингибиторов АПФ (зофеноприла и лизиноприла) исследование SMILE-2 [14] при остром инфаркте миокарда (правда, критерии включения в это исследование были совершенно иными, чем в исследованиях GISSI-3 и SMILE) не выявило достоверных различий в смертности больных, получавших эти 2 препарата (4,0 % при приеме лизиноприла и 3,2% при приеме зофеноприла). При этом переносимость зофеноприла оказалась несколько лучше, чем лизиноприла: хотя общая частота выраженной гипотонии в 2-х группах отличалась статистически незначимо (11,7% при приеме лизиноприла и 10,9% при приеме зофеноприла), частота выраженной гипотонии, связанной с применением конкретного препарата, оказалась достоверно выше при применении лизиноприла, чем при применении зофеноприла (9,8 и 6,7% соответственно).

На сегодняшний день боле убедительной представляется точка зрения о необходимости максимально раннего назначения иАПФ при остром инфаркте миокарда. Однако такая терапия должна назначаться, главным образом, больным высокого риска (в первую очередь, с обширным передним инфарктом миокарда), не имеющим противопоказаний к назначению иАПФ (выраженной гипотонии, нестабильной гемоди-

намики и пр.). Доза иАПФ при этом должна тщательно титроваться: начинать лечение необходимо с минимальной дозы, затем, при возможности, стараться увеличивать ее до целевой, т.е. той, которая использовалась в крупных рандомизированных исследованиях. С позиций доказательной медицины, не все иАПФ представляются одинаково эффективными и безопасными для немедленного назначения при остром инфаркте миокарда. С нашей точки зрения, круг иАПФ, назначаемых в первые дни острого инфаркта миокарда, следует ограничить зофеноприлом, лизиноприлом и рамиприлом.

Литература

1. Ertl G., Kloner R., Alexander R., Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1982;65:40-8.
2. Ertl G. Angiotensin converting enzyme inhibitors in angina and myocardial infarction. What role will they play in the 1990s? *Drugs* 1993;46:209-18.
3. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
4. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
5. The TRACE Study Group. The TRAndalopril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol.* 1994;73:44C-50C.
6. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2003;24:28-66.
7. Swedberg K., Held P., Kjeldhus J., et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
8. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686-7.
9. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
10. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
11. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B., Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
12. Pfeffer M., Greaves S., Arnold M. et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2643-51.
13. Khali M.E., Basher A.W., Brown E.J Jr., Alhaddad I.A. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am. Coll Cardiol* 2001;37:1757-64.
14. Borghi C., Ambrosioni E., SMILE-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 J Cardiol* 2003;145:80-7.
15. Ball S., Hall A. Who should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction? *Am Heart J* 1996;132:244-50.

СНИЖЕНИЕ СУММАРНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В СВЕТЕ НОВЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина, З.Н. Токарева, А.А. Евдокимова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Снижение суммарного сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в свете новых Европейских рекомендаций

М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина, З.Н. Токарева, А.А. Евдокимова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

В обновленных Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертонии концепция суммарного сердечно-сосудистого риска занимает важное место в определении тактики лечения. Выбор антигипертензивной терапии основан на мета-анализе крупных клинических исследований с твердыми конечными точками. Рекомендуется применение пяти классов антигипертензивных препаратов в виде монотерапии и в комбинации. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по-прежнему занимают важное место в лечении артериальной гипертонии в сочетании с факторами риска и ассоциированными заболеваниями. Эналаприл является одним из широко применяемых ингибиторов АПФ, эффективность которого была доказана в проспективных клинических исследованиях. У пациентов с высоким риском монотерапия Энамом (эналаприл, Д-р Редди'с) способствует снижению артериального давления и позитивным метаболическим изменениям, что приводит к достоверному уменьшению прогнозируемого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертония, высокий сердечно-сосудистый риск, эналаприл.

РФК 2007;3:72-76

Reduction of cumulative cardiovascular risk in patients with arterial hypertension: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors according to the new European recommendations

M.N. Mamedov, N.A. Chepurina, Z.N. Tokareva, A.A. Evdokimova

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Conception of total cardio-vascular risk plays important role in defining tactics of arterial hypertension therapy according to the new European recommendations. Choice of antihypertensive therapy is based on meta-analysis of large clinical studies with hard end points. It is recommended to use five classes of antihypertensive drugs in mono- and combined therapy. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors keep important place in the therapy of arterial hypertension accompanying with risk factors and associated diseases. Enalapril is one of the widely used ACE inhibitors, its efficiency was proved in prospective clinical studies. In high risk patients monotherapy with Enam (enalapril, Dr. Reddy's) decreases blood pressure and leads to positive metabolic changes. This results in significant risk reduction of cardio-vascular complications.

Key words: arterial hypertension, high cardio-vascular risk, enalapril.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:72-76

Основные положения новых рекомендаций Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов

В июне 2007 г. в Милане на 17-й конференции Европейского общества гипертензии были представлены новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ). Сессия с обсуждением основных ее положений стала наиболее ярким событием конференции [1].

На протяжении последних десятилетий в Европе и в других странах мира врачи руководствовались рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертензии. В советский период в нашей стране применялся модифицированный вариант этих рекомендаций [2]. В 2003 г. были опубликованы первые объединенные рекомендации Европейских обществ кардиологов и гипертензии. Разработку именно Европейских рекомендаций по гипертензии эксперты объясняют тем, что на этом континенте течение АГ у взрослого населения имеет некоторые особенности, равно как и диагностические возможности и подходы к лечению. В разработке этих рекомендаций широко использовались данные доказательной медицины, внедрение которых позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ) на популяционном уровне.

На первый взгляд, новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии принципиально не отличаются от предыдущих. У многих врачей возникает вопрос: чем обусловлен пересмотр рекомендаций и что нового произошло за 4 года? Безусловно, в стратегическом плане в диагностике и лечении артериальной гипертензии революционные изменения не наблюдаются. Однако за этот период получены результаты широкомасштабных исследований по комплексной оценке риска развития ССЗ и изучению эффективности медикаментозной коррекции с использованием различных гипотензивных препаратов, что должно найти отражение в алгоритмах выявления и лечения этого социально значимого заболевания.

На наш взгляд, некоторые моменты обновленных рекомендаций заслуживают особого внимания, поскольку имеют практическое значение для широкого применения.

Длительное время повышенный уровень систолического артериального давления (АД) считался важным фактором риска ССЗ, особенно у пожилых, однако мета-анализ более 60 работ с участием 1 млн человек в европейской популяции показал, что систолическое и диастолическое АД являются независимыми фактора-

ми риска и одинаково предшествуют смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми осложнениями. У лиц среднего и пожилого возраста пульсовое АД является строгим предиктором ССЗ и причиной поражения органов-мишеней, что необходимо учитывать при определении тактики лечения.

Классификация уровня АД не изменилась. В отличие от Американских рекомендаций (JNC 7), в которых нормальное и высокое нормальное АД объединены в термин "прегипертония", в Европейских рекомендациях эти категории имеют отдельную градацию. Эксперты объясняют это тем, что в том же американском Фремингемском исследовании пациенты с высоким нормальным АД имели больший риск развития ССЗ, чем лица с нормальным АД. Более того, стратегия терапевтического подхода к этим двум категориям (например, у пожилых пациентов с АД 120/80 мм рт. ст. без осложнений и с наличием диабета или инсульта) должна быть различная.

Концепция суммарного сердечно-сосудистого риска в новых рекомендациях занимает важное место. Примечательно, что этот вопрос поставлен на первое место в определении и классификации АГ. Оценка суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений имеет большое значение в реальной клинической практике. По данным отдела метаболических нарушений ГНИЦ ПМ, только в 10% случаев пациенты с АГ имеют повышенные цифры АД без сочетания с другими факторами риска; в остальных случаях встречается сочетание 2-х и более факторов риска [3]. В совокупности сочетание различных факторов риска определяет отдаленный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного индивидуума. В европейских странах, включая Россию, широко применяется одна из систем оценки суммарного сердечно-сосудистого риска - SCORE. По этой таблице пациенты распределяются на 4 категории риска: низкий, средний, высокий и очень высокий. Несмотря на некоторые ограничения этой системы, оценка риска по таблице SCORE имеет явные преимущества для разработки тактики лечения на индивидуальном уровне (первичная профилактика). В отличие от европейских стран в России эта концепция часто имеет только теоретическое значение.

В разделе «Диагностические аспекты АГ» приводится классификация АД согласно методу его измерения. Например, при суточном мониторинге АД нормальными значениями дневного АД являются 130-135/85 мм рт.ст., ночного - 120/70 мм рт. ст. Цифры домашнего измерения АД имеют меньшее значение по сравнению с офисным измерением (130-135/85 мм рт. ст.).

Новым в рекомендациях по гипертонии является раздел, посвященный клиническим исследованиям с твердыми конечными точками. Исследования распределены на следующие категории: плацебоконтролируемые, различные степени снижения АД, сравне-

ние различных гипотензивных препаратов и влияние на органы-мишени. В частности, по данным плацебо-контролируемых исследований, долгосрочная гипотензивная терапия достоверно снижает риск ССЗ, тогда как общая смертность снижается в меньшей степени. Сердечно-сосудистый риск снижается пропорционально вне зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности. При этом снижение риска смертельного и несмертельного инсульта примерно в 2 раза больше (около 30-40%) по сравнению с риском коронарных событий (20%). С целью выявления преимуществ различных гипотензивных препаратов в тех или иных случаях были проведены десятки крупных клинических исследований. Например, в мета-анализе с участием 68 000 пациентов было продемонстрировано, что при одинаковом снижении АД терапия антагонистами кальция сопоставима с обычной терапией (диуретики и бета-блокаторы) в плане снижения общей смертности и сердечно-сосудистых событий, тогда как риск развития инсульта выражен в меньшей степени. В сравнительных исследованиях с участием 26 000 пациентов при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов кальция было показано, что обе группы препаратов примерно одинаково снижают частоту сердечно-сосудистых событий и смертность, тогда как на фоне применения антагонистов кальция снижение вероятности инсульта оказалось больше. В то же время риск развития сердечной недостаточности в большей степени снижается при длительном применении иАПФ.

В 5 крупных исследованиях была изучена эффективность новой группы препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). В исследовании LIFE было показано, что риск инфаркта миокарда одинаково снижается в группах лечения АРА и бета-блокаторами, тогда как риск инсульта снижается на 25% больше в группе лечения АРА. В исследовании VALUE продемонстрировано, что антагонисты кальция достоверно больше снижают риск развития инфаркта миокарда, а АРА уменьшают риск сердечной недостаточности. Большой интерес вызывает точка зрения экспертов в оценке сравнительного эффекта иАПФ и АРА, хотя подобные исследования малочисленны. При сердечной недостаточности и у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе не выявлено статистических различий между двумя группами в плане развития инсульта, крупных сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности [4]. Суммируя результаты сравнительных исследований, можно предполагать, что при одинаковом снижении уровня АД различия по частоте развития сердечно-сосудистых инцидентов составляют 5-10%, что и определяет преимущества назначения различных гипотензивных препаратов в тех или иных случаях.

В обновленных рекомендациях дан четкий ответ на вопрос, в каких случаях необходимо начинать медикаментозную гипотензивную терапию. Наряду со степенью АГ определяющими обстоятельствами для подбора медикаментозной коррекции являются уровень суммарного сердечно-сосудистого риска, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний. Пациентам с АГ 2 и 3 степени показана немедленная медикаментозная терапия. У пациентов с АГ I степени (в некоторых случаях также с высоким нормальным АД) наличие 3-х факторов риска, или диабета, или диагностированных ССЗ является показанием для назначения лекарственной терапии в сочетании с изменением образа жизни.

Анализ спектра применения различных гипотензивных препаратов показывает, что по сравнению с предыдущими рекомендациями произошли некоторые изменения в показаниях для определенных классов гипотензивных препаратов. В первую очередь, необходимо подчеркнуть, что агонисты имидазолиновых рецепторов и альфа-блокаторы не вошли в список основных гипотензивных препаратов, поскольку отсутствуют убедительные данные по их влиянию на конечные точки. Для тиазидных диуретиков и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда представлено отдельное показание – применение у чернокожих. Впервые в число показаний для назначения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда вошла гипертрофия левого желудочка.

Определенные изменения произошли в плане рекомендуемых комбинаций гипотензивных препаратов. Так, комбинация бета-блокаторов и тиазидных диуретиков не считается рациональной из-за увеличения риска метаболических нарушений. Более того, в связи с ограниченным применением альфа-блокаторов комбинации их с другими гипотензивными препаратами не входят в число рекомендуемых.

Изменились ли взгляды на применение ингибиторов АПФ?

В обновленных Европейских рекомендациях иАПФ входят в число 5-и классов основных гипотензивных препаратов. По-прежнему иАПФ имеют широкий спектр показаний: сердечная недостаточность, левожелудочковая дисфункция, состояние после инфаркта миокарда, нефропатия, в том числе диабетическая, гипертрофия левого желудочка, каротидный атеросклероз, протеинурия/микроальбуминурия, мерцательная аритмия и метаболический синдром. Как видно, иАПФ могут применяться на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Широкий спектр показаний обусловлен, в первую очередь, наличием достаточного количества клинических исследований, в которых доказано снижение частоты различных сердечно-сосудистых осложнений при применении препаратов этого класса. В этих исследованиях была показана эффективность

иАПФ как при монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами [4]. Комбинации иАПФ с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция считаются наиболее оптимальными.

Мета-анализ клинических исследований с применением эналаприла в первичной и вторичной профилактике ССЗ

За последние 20 лет проведены десятки крупных исследований с применением различных иАПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, фозиноприл, периндоприл и лизиноприл) с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из первых и хорошо изученных иАПФ является эналаприл. Еще в 1987 г. были опубликованы результаты исследования CONSENSUS, которое входит в число первых исследований с твердыми конечными точками. В этом исследовании оценивалось улучшение прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. В течение 3,5 лет смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми осложнениями, снизилась на 30% [5]. Спустя 5 лет результаты исследования SOLVD свидетельствовали о том, что применение эналаприла при бессимптомной дисфункции левого желудочка приводило к статистически значимому снижению суммарного показателя смертности и частоты развития хронической сердечной недостаточности по сравнению с плацебо [6]. Ретроспективный анализ этого исследования показал, что при дисфункции ЛЖ эналаприл в 4 раза снижал частоту мерцательной аритмии (5,4% эналаприл против 24% плацебо, $p < 0,0001$) [7]. Представляет большой интерес применение эналаприла в сравнении с тиазидным мочегонным – гидрохлортиазидом - у пожилых пациентов с АГ (65-84 лет). На момент включения в исследование среднее значение систолического АД у пациентов было не менее 160 мм рт. ст. (или среднее диастолическое АД не менее 90 мм рт. ст.), и в течение предшествующих 6 мес не регистрировались обострения ССЗ. Через 5 лет снижение АД в этих группах оказалось одинаковым – 26/12 мм рт. ст. Достоверные различия между группами по частоте развития первого коронарного события не выявлены, однако в группе эналаприла частота развития инфаркта миокарда была достоверно ниже. Эффективность эналаприла оказалась более выраженной у мужчин, так как первые события сердечно-сосудистых осложнений у них были на 17% реже, чем в группе женщин [4, 8].

Роль эналаприла в снижении сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертонией была изучена в 5-летнем сравнительном исследовании ABCD, включавшем 470 больных сахарным диабетом 2 типа. На фоне терапии эналаприлом число смертельных и несмертельных случаев инфаркта миокарда было в 5 раз меньше по срав-

нению с терапией антагонистом кальция нисолдипином [9]. Таким образом, с точки зрения доказательной медицины иАПФ эналаприл статистически более значимо снижает риск развития коронарных событий.

На российском рынке эналаприл – один из широко применяемых иАПФ, что способствует появлению рекордного числа генериков по сравнению не только с другими иАПФ, но и гипотензивными препаратами в целом. В справочнике «Видаль» 2007г. присутствуют 14 генериков эналаприла. Применение генериков характерно не только для России и стран Восточной Европы; в фарминдустрии развитых стран доля генериков достигает 70% от общего числа используемых лекарственных препаратов. В последние годы генерики стали объектом дискуссии среди клиницистов и фармакологов, основным тезисом которой является то, что определение биоэквивалентности (необходимое фармакокинетическое исследование для регистрации) у здоровых добровольцев еще не гарантирует клиническую эквивалентность между оригинальным препаратом и генериком [10]. С этой точки зрения, перенос доказанных свойств одного препарата на другой той же группы абсолютно не обоснован. Для оценки клинической эквивалентности генериков необходимо проведение сравнительных исследований с участием нескольких клинических центров.

Энам (эналаприл компании «Д-р Редди'с») – один из первых генериков эналаприла, который успешно применяется в клинической практике на протяжении 15 лет. В сравнительном перекрестном рандомизированном исследовании, проведенном С.Ю. Марцевичем и соавторами, показано, что у больных мягкой и умеренной АГ Энам имеет сопоставимый гипотензивный эффект с оригинальным препаратом - Ренитеком. При этом, лечение Энамом оказалось экономически более выгодным [10]. В отечественной литературе опубликованы результаты многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности Энама. Было показано, что его применение приводит к улучшению эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией в разных возрастных группах (суточная доза 5-20 мг, продолжительность наблюдения 3 мес), достоверному снижению воспалительных маркеров и улучшению параметров системы свертывания крови у лиц с гипертонической болезнью (суточная доза 10-40 мг, продолжительность наблюдения 6 мес), регрессу гипертрофии левого желудочка (суточная доза 10-20 мг, продолжительность наблюдения 6 мес), улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности, повышению фракции выброса левого желудочка, снижению конечного систолического и диастолического объемов у пожилых пациентов с ХСН (суточная доза 2,5-10 мг, продолжительность наблюдения 12 мес) [10-15].

Динамика сердечно-сосудистого риска при монотерапии препаратом Энам: новые возможности в оценке системных эффектов

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний является залогом снижения сердечно-сосудистой смертности. Актуальность проблемы заключается в том, что только у 39% лиц с наличием факторов риска, в частности АГ 1-2 степени, выявляется низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск, тогда как у большинства пациентов имеется высокий и очень высокий (35 и 25% соответственно) риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет [3]. Для успешного предотвращения риска развития сосудистых событий необходима коррекция основных факторов риска на индивидуальном уровне. Применение европейской шкалы SCORE позволяет оценивать не только исходный уровень риска, но и отслеживать эффективность проводимой терапии.

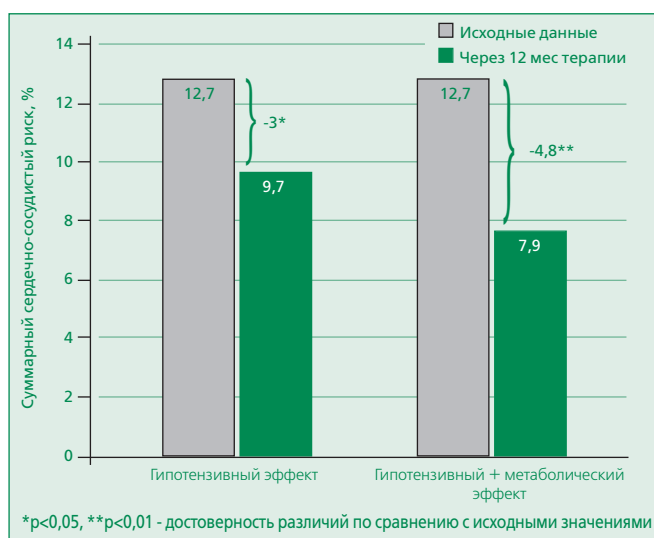
В отделе метаболических нарушений ГНИЦ ПМ проведено исследование по оценке динамики суммарного сердечно-сосудистого риска на фоне терапии Энамом 20 мг в сутки у пациентов с наличием 3-х и более факторов риска. В исследование был включен 41 больной (20 мужчин и 21 женщина) в возрасте 40-65 лет. Исходно у пациентов была диагностирована артериальная гипертензия 1-2 степени, ожирение I степени, гиперлипидемия; 17% из них курили. Всем пациентам был проведен тест толерантности к глюкозе, в ходе которого у 60% был выявлен преддиабет и у 12% сахарный диабет 2 типа (см. таблицу). Расчет исходного суммарного сердечно-сосудистого риска с учетом дополнительных факторов риска (гипертриглицеридемия, ожирение, нарушение углеводного обмена) показал, что его среднее значение составляет $13 \pm 2\%$. Всем пациентам был назначен Энам в суточной дозе 20 мг.

На фоне 12-недельной терапии было отмечено достоверное снижение систолического АД на 13% и диастолического АД на 9%. Целевые уровни АД достигнуты у 65% пациентов с высоким риском. Кроме того, были отмечены позитивные метаболические сдвиги, а именно – уровни глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки снизились на 8 и 15% соответственно, что сочеталось с уменьшением уровня триглицеридов на 25% и увеличением ХС ЛПВП на 12%. С учетом гипотензивного эффекта Энама было показано, что абсолютный суммарный сердечно-сосудистый риск снижается на 3% или на 19% от исходного уровня (см. рисунок). При учете положительных метаболических эффектов этот показатель риска снижается в среднем на 4,8% или на 35% от исходного уровня. Другими словами, дополнительные метаболические эффекты способствуют снижению абсолютного суммарного сердечно-сосудистого риска на 1,8%. Применение концепции оценки

Клинико-биохимические параметры у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском на фоне 12-недельной монотерапии Энамом

Показатель	Исходные данные	Через 12 нед терапии	p
Систолическое АД, мм рт ст	159±3	138±5	<0,001
Диастолическое АД, мм рт ст	97±1	88±2	<0,01
Частота сердечных сокращений, уд/мин	74±2	75±3	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	32±1	33±1	нд
Общий холестерин, ммоль/л	7,8±0,5	7,5±0,4	нд
Триглицериды, ммоль/л	3,8±0,5	2,7±0,3	<0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,96±0,1	1,1±0,07	нд
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6±0,2	5,1±0,4	нд
Глюкоза после теста толерантности к глюкозе, ммоль/л	8,5±0,5	7,2±0,2	<0,05

нд – недостоверные изменения



Динамика абсолютного суммарного сердечно-сосудистого риска (по таблице SCORE) на фоне монотерапии Энамом

суммарного риска до и после гипотензивной терапии позволяет оценивать системные эффекты Энама в совокупности.

Литература

- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. J Hypertens 2007;25:1105-87.
- Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика; 2005.
- Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения. Качество жизни. Медицина 2005;3 (10): 10-16.
- Valensi P. All in one. Monde Moderne; 2004.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987;316:1429-35.
- Jong P., Yusuf S., Rousseau M., et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003;361:1843-8.
- Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348(7):583-92.
- Гиляревский С.Р. Двадцать лет спустя: эналаприл остается "золотым стандартом" лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Трудный пациент. 2006;4(1):7-10.

Заключение

Таким образом, в обновленных Европейских рекомендациях иАПФ названы одним из 5 важнейших классов гипотензивных препаратов. Наличие обширной доказательной базы является серьезным аргументом к широкому применению иАПФ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Эналаприл – один из первых представителей иАПФ, являющийся препаратом выбора для применения как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с факторами риска и ассоциированными заболеваниями.

Концепция суммарного сердечно-сосудистого риска позволяет не только прогнозировать возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и оценить эффективность профилактических мероприятий. У пациентов с высоким риском монотерапия препаратом Энам способствует снижению АД и улучшению метаболических показателей, что приводит к достоверному уменьшению прогнозируемого риска сердечно-сосудистых осложнений.

- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., et al. The effect of nisoldipine as been compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645-52.
- Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Кутишенко Н.П., и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профилактик 2003;(3):35-41.
- Мамедов М.Н. Выбор антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом: клиническая эффективность Энама. Новые лекарственные препараты 2005;(5):53-59.
- Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., и др. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. РКЖ 2003;(5):68-71.
- Кательническая Л.И., Хаишева Л.А., Плещачев С.А. Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией в разных возрастных группах. РКЖ 2005;(6):71-6.
- Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевадьде С.В., Емельянов И.В. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни. РКЖ 2005;(4):76-80.
- Якусевич В.В., Можейко М.Е., Галимская Л.Ю., и др. Эффективность и безопасность эналаприла при лечении больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. КВТП 2002;(2):23-7.

НОВОСТИ XVII ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (Милан, 15-19 июня 2007)

КОММЕНТАРИЙ К НОВЫМ ЕВРОПЕЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (2007)

В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Новые Рекомендации Европейского общества по гипертонии имеют ярко выраженный эволюционный характер по отношению к предыдущей версии (2003). В новом документе сохранен «рекомендательный», но отнюдь не «предписывающий» характер изложения. По-прежнему ставится цель разъяснить практическим врачам с научных позиций основные положения Рекомендаций, избегая в то же время их жесткого ранжирования по уровню «доказательности». Поэтому наряду с данными крупных рандомизированных исследований в ряде случаев авторы используют результаты наблюдательных исследований и другие источники.

Следует обратить внимание на то новое, что имеется в Рекомендациях. В последней версии значительно усилен акцент на оценку общего сердечно-сосудистого риска и правильное измерение артериального давления (АД) как основу грамотного ведения больных артериальной гипертонией (АГ). Неудивительно, что соответствующие разделы Рекомендаций изложены более подробно.

Обращает на себя внимание выделение в специальную группу пациентов с высоким/очень высоким риском. Лечение таких больных (как и пациентов с сахарным диабетом) следует начинать уже при высоком нормальном уровне АД, при этом целевыми уровнями последнего являются значения менее 130/80 мм рт. ст. Таким образом, новые Рекомендации более последовательно утверждают принцип «гибкого» установления пороговых (для начала лечения) и целевых значений АД на основании оценки сердечно-сосудистого риска. Медикаментозное лечение рекомендовано больным, уровень АД у которых ранее расценивался как нормальный.

В документе большое внимание уделяется диагностике субклинического поражения органов-мишеней при АГ. Акцент на данной проблеме сделан в связи с тем, что в настоящее время получены доказательства более широкой распространенности субклинического поражения

органов-мишеней у больных АГ, нежели считалось ранее. В то же время игнорирование этого фактора может привести к недооценке сердечно-сосудистого риска. Поэтому в Рекомендациях набор «рутинных» и «рекомендованных» методов обследования дополнен алгоритмом, который отражает «стратегический» подход к поиску признаков поражения различных органов-мишеней. Практическое значение имеют данные о прогностической значимости, доступности и стоимости различных диагностических тестов. Следует обратить внимание и на то, что набор диагностических тестов расширен. Ввиду высокой прогностической значимости уровня микроальбуминурии как у больных диабетом, так и в популяции в целом определение этого показателя включено в число рутинных методов обследования.

В качестве рекомендуемых тестов в версии 2007 г. впервые упомянуты лодыжечно-плечевой индекс (маркер выраженного атеросклеротического поражения периферических сосудов) и определение скорости пульсовой волны. Скорость пульсовой волны является важнейшим показателем жесткости артерий; в течение последних 10 лет накоплен большой материал о прогностической значимости этого показателя у больных с неосложненной эссенциальной АГ. Необходимо отметить, однако, что возможности широкого практического использования измерения скорости пульсовой волны пока ограничены.

Большое внимание в Рекомендациях уделено методу эхокардиографии. Впервые отмечено прогностическое значение расширения левого предсердия, в частности, в отношении развития инсульта.

Принципиально новым положением является динамическая оценка признаков поражения органов-мишеней в процессе лечения. В течение последних лет были получены доказательства позитивной проспективной значимости обратного развития этих признаков. Этот факт

представляется весьма важным с практической точки зрения, поскольку дает врачу новые надежные ориентиры для оценки эффективности терапии. В Рекомендациях указаны примерные сроки наблюдения, необходимые для реализации органопротективного эффекта антигипертензивных препаратов. Так, контроль микроальбуминурии может осуществляться каждые несколько месяцев, поскольку данный показатель хорошо «отвечает» на лечение. В то же время, для достоверного уменьшения гипертрофии миокарда требуется 1-2 года.

В новой версии подробно прокомментированы также некоторые ограничения, связанные с оценкой общего сердечно-сосудистого риска. Поскольку возраст является важным фактором риска, лишь немногие молодые пациенты с АГ будут отнесены к категории высокого риска. Это может привести к необоснованному отказу от лечебных мероприятий; через 20 лет такие пациенты окажутся (возможно, необратимо!) в группе высокого риска. Поэтому для выработки тактики ведения молодых больных в Рекомендациях предлагается оценивать риск относительно среднепопуляционного уровня у лиц данного возраста, т.е. относительный риск.

Подробно освещены некоторые вопросы, связанные с измерением АД. Как известно, возможны 4 варианта соотношения результатов клинического и амбулаторного АД: заведомая норма, стабильная АГ, гипертония белого халата и, наконец, скрытая АГ. В последнем случае амбулаторное АД повышено, несмотря на нормальный уровень «офисного» АД. Еще около 10 лет назад скрытая АГ рассматривалась лишь как теоретически возможный вариант, в Рекомендациях 2003 г. этой проблеме посвящена лишь небольшая ссылка. В настоящее время накоплен обширный материал, что дало возможность посвятить скрытой АГ отдельный параграф Рекомендаций 2007 г. Сейчас очевидно, что скрытая АГ является столь же распространенным состоянием, что и гипертония белого халата, и встречается у каждого из 7-8 больных с нормальным клиническим АД. Имеющиеся данные проспективных исследований позволяют сделать вывод о том, что скрытая АГ прогностически почти так же неблагоприятна, как и стабильная АГ. Очевидно, нерационально проводить амбулаторное измерение АД у каждого пациента. Однако следует иметь в виду, что нормальное «офисное» АД не обязательно подразумевает нормальное АД в течение суток. Заподозрить скрытую АГ можно у больных с нормальным АД, имеющих признаки поражения органов-мишеней или другие факторы риска; большое значение имеют также грамотный сбор анамнеза и общая квалификация врача-клинициста.

Принципиальным новшеством Рекомендаций является положение о независимой прогностической значимости 3 основных методов измерения АД (суточное мониторирование, самоконтроль, клинические измерения). По-видимому, результаты каждого метода вносят

свой вклад в оценку риска больных АГ. Так, риск возрастает по мере увеличения числа методов, регистрирующих повышенный уровень АД (1, 2 или 3). Из этого следует два важных вывода:

1. еще более актуальной задачей становится контроль амбулаторного уровня АД у больных АГ (с помощью суточного мониторирования (СМАД) или домашних измерений);
2. в то же время сохраняется самостоятельное значение клинических измерений АД. Гипертония белого халата, характеризующаяся нормальным амбулаторным и повышенным клиническим АД, «по определению», не является прогностически полностью благоприятным состоянием. Такие пациенты нуждаются в немедикаментозном лечении и тщательном наблюдении.

Концепции независимой информативности основных методов измерения АД несколько противоречит, на наш взгляд, утверждение о соответствии нормативов СМАД и «офисных» измерений, перешедшее из предыдущей версии Рекомендаций. Впрочем, жесткость этой формулировки в новой редакции смягчается введением дифференцированных (для полных суток, дневного и ночного периодов), «гибких» нормативов СМАД.

В обновленных Рекомендациях впервые затронут вопрос о целевых уровнях амбулаторного АД при проведении антигипертензивной терапии. Амбулаторные величины АД у пациентов с АГ, как правило, ниже, чем «офисные». В то же время, эта разница не столь значительна при уровнях АД, близких к целевым, кроме того, «офисное» АД более подвержено действию антигипертензивной терапии, нежели результаты СМАД. Исходя из этого авторы Рекомендаций полагают, что целевые уровни АД для амбулаторных и клинических измерений не должны существенно различаться. Возможно, однако, этот вывод не бесспорен, поскольку в исследовании Office versus Ambulatory Pressure Study (OvA) была показана целесообразность достижения значений амбулаторного систолического АД ниже 135 мм рт. ст.

В версии 2007 г. специально затронут вопрос об измерении центрального АД. Как показало исследование CAF, результаты измерений центрального АД могут отличаться от результатов традиционных измерений на плечевой артерии, влияние антигипертензивной терапии на эти показатели также может быть различно, что сказывается, в конечном счете, на прогнозе. Значительный интерес представляют неинвазивные методы оценки давления в аорте – в частности, расчет индекса аугментации. Впрочем, ни один из этих методов пока не рекомендован для использования в рутинной практике.

Разумеется, в Рекомендациях уделено большое внимание проблемам антигипертензивной терапии. Расширен раздел, посвященный немедикаментозным методам лечения. Такое лечение ни в коем случае не должно про-

водиться формально. Большая разница в эффективности немедикаментозных мер у разных пациентов диктует необходимость тщательного мониторингирования уровня АД и даже помощи узких специалистов. Таким образом, проведение немедикаментозной терапии можно считать даже более ответственной для врача задачей, чем стандартное лечение антигипертензивными препаратами.

В вопросах медикаментозной терапии АГ Рекомендации развивают идеи, содержащиеся в версии 2003 г. Еще более последовательно акцентируется важность снижения АД *per se* и необходимость комбинированной терапии у большинства больных. Приоритет комбинированной терапии в значительной степени снижает остроту проблемы препарата «выбора», «первого ряда» для лечения АГ. Это не исключает, однако, ситуаций, в которых следует отдать предпочтение тому или иному классу антигипертензивных средств.

Согласно Рекомендациям, β -адреноблокаторы сохраняют свое значение как один из основных классов антигипертензивных препаратов. В этом состоит существенное отличие публикуемого документа от Рекомендаций NICE. В последних β -адреноблокаторам отведена роль лишь препаратов «четвертого ряда», начинать лечение АГ с β -адреноблокаторов не рекомендовано. Основанием для такой позиции послужили результаты исследования ASCOT. Как известно, в данном исследовании комбинация β -адреноблокатора и диуретика оказалась менее эффективной в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений, чем комбинация антагониста кальция и диуретика. Позиция настоящих Рекомендаций состоит в том, что названные результаты пока не вполне убедительны, так как не нашли подтверждения в других исследованиях. В качестве примера можно привести исследования INVEST и STOP-2. Более того, очевидна роль β -адреноблокаторов при сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности. Таким образом, β -адреноблокаторы рекомендованы как для начальной, так и для поддерживающей терапии АГ, с той оговоркой, что эта группа препаратов менее благоприятна при впервые выявленном сахарном диабете. Это относится и к больным с метаболическим синдромом, у которых риск развития диабета весьма высок. Таким образом, существуют состояния, при которых β -адреноблокаторы не могут считаться «препаратами первого ряда», но это не относится к антигипертензивной терапии в целом.

В рекомендациях дан новый подход к лечению отдельных специфических групп больных. Более «жестко» рекомендовано назначение статинов больным без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, но с высоким риском. В редакции 2003 г. условием назначения такой терапии был уровень общего холестерина $\geq 3,5$

ммоль/л. В новой версии лечение статинами, на основании результатов исследования ASCOT, рекомендовано всем таким пациентам без исключения.

В Рекомендациях подробно обсуждается тактика ведения больных с метаболическим синдромом. В частности, сложной проблемой является лечение больных с метаболическим синдромом и высоким нормальным уровнем АД. Формально такие пациенты относятся к группе высокого риска, однако до настоящего времени отсутствуют данные исследований, которые бы однозначно подтвердили целесообразность антигипертензивной терапии. Таким образом, основным лечебным мероприятием у этих больных остается изменение «стиля жизни», хотя имеются некоторые данные о том, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторов рецепторов ангиотензина II может предотвратить развитие АГ и диабета.

Представлены развернутые рекомендации по тактике ведения пациентов с цереброваскулярной болезнью и ИБС. В настоящее время имеются более весомые основания добиваться у таких больных снижения АД ниже 130/80 мм рт.ст. Ретроспективный анализ результатов исследования PROGRESS продемонстрировал прогрессивное снижение частоты ишемического и геморрагического инсульта при достижении уровня систолического АД приблизительно в 120 мм рт.ст. В исследовании INVEST имелись некоторые данные о неблагоприятном эффекте снижения АД менее 120 мм рт.ст. в отношении риска развития инфаркта миокарда (J-образный характер кривой). Однако частота развития инсульта также прогрессивно снижалась пропорционально снижению АД. Имеются новые данные о пользе снижения АД менее 130/80 мм рт.ст. у больных ИБС. Об этом свидетельствуют результаты исследований EUROPA, CAMELOT и, до некоторой степени, ACTION. Единственное исследование, давшее «негативные» результаты (PEACE), также обсуждается в Рекомендациях.

В последних Рекомендациях не все бесспорно. Можно не согласиться с некоторыми положениями, формулировками, интерпретацией результатов тех или иных клинических исследований. Однако в целом документ дает ценную и во многом новую информацию для всех специалистов, занимающихся проблемами АГ. Значительно возросший объем Рекомендаций дал возможность подробнее осветить многие принципиальные вопросы, связанные с ведением больных АГ. В особенности это относится к разделам, посвященным оценке риска, измерению АД, немедикаментозной терапии и лечению специфических групп больных.

Думается, что новые Рекомендации принесут несомненную практическую пользу, поскольку ознакомят широкий круг врачей-клиницистов с самыми современными принципами диагностики и лечения АГ.

НОВЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (2007): ЧТО НОВОГО В ПОДХОДЕ К ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА?

С.Ю. Марцевич

Руководитель секции рациональной фармакотерапии ВНОК

Проблема выбора лекарственного препарата при лечении артериальной гипертензии (АГ) крайне актуальна хотя бы потому, что вряд ли найдется какое-либо другое заболевание, для лечения которого существует такое количество лекарств, как для лечения АГ. В предыдущем издании Рекомендаций по лечению АГ (2003) был жестко закреплен принцип, согласно которому все основные современные группы антигипертензивных препаратов примерно одинаково предотвращают осложнения АГ, а главным условием успешного лечения является достижение целевых цифр артериального давления (АД). При этом выбор препарата рекомендовали делать исходя из наличия дополнительных показаний (сопутствующих заболеваний и состояний) и противопоказаний к назначению той или иной группы препаратов. При этом, однако, открытым оставался вопрос, какими же препаратами, в первую очередь, лечить неосложненную АГ.

Некоторые крупные исследования последних лет (в частности, LIFE и ASCOT-BPLA) и ряд проведенных мета-анализов поставили принцип равенства всех групп антигипертензивных препаратов под сомнение. Это нашло отражение в некоторых национальных рекомендациях по лечению АГ, наиболее известными из которых явились Британские рекомендации, закрепляющие приоритетность некоторых групп антигипертензивных препаратов: тиазидных диуретиков и антагонистов кальция – у более пожилых больных и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) у более молодых больных.

Коллектив экспертов Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов занял в этом вопросе более осторожную позицию и в Рекомендациях 2007 г. [1] еще раз подтвердил основной принцип терапии: самое главное – добиться снижения АД до целевых значений. Тем не менее, некоторые группы препаратов были несколько «ограничены в правах», а альфа-адреноблокаторы вообще исчезли из списка основных (табл.). «Ограничение прав», в первую очередь, коснулось бета-блокаторов, хотя ожидалось, что оно будет намного более существенным, в основном, из-за выводов, сделанных в ряде мета-анализов. Вспомним, что в 2005 г. со страниц журнала Lancet про-

звучал призыв к тому, что «бета-блокаторы не должны оставаться препаратами первой линии в лечении первичной гипертензии и не должны использоваться как препараты сравнения в будущих рандомизированных контролируемых исследованиях при гипертензии» [2]. Эти призывы нашли отражение в Британских рекомендациях по лечению АГ (NICE Guidelines), изданных летом 2006 г., в которых бета-блокаторы были однозначно исключены из списка препаратов первого выбора для лечения неосложненной АГ.

В Европейских рекомендациях 2007 г. бета-блокаторы сохранили все прежние позиции, кроме одной (правда, весьма существенной), и даже приобрели одну новую. Теперь бета-блокаторы не рекомендовано использовать в качестве препаратов первой линии у больных с риском развития сахарного диабета, т.е. у больных АГ и «множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его главные компоненты, т.е. абдоминальное ожирение, высокий нормальный или нарушенный уровень глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе....». Тем более не приветствуется сочетание бета-блокаторов с тиазидными диуретиками у этой категории больных. К сожалению, однако, у читателей может создаться впечатление, что такая комбинация нежелательна у всех больных АГ. На самом деле, комбинация бета-блокаторов с тиазидными диуретиками успешно использовалась в ряде крупных контролируемых исследований, и ограничивать ее использование у всех больных АГ нет серьезных оснований.

В Рекомендациях 2007 г. отмечается, что не все бета-блокаторы одинаковы в своем неблагоприятном влиянии на метаболические процессы и что, по-видимому, бета-блокаторы с вазодилатирующими свойствами (карведилол и небиволол) такого действия могут быть лишены. Однако это утверждение выдает желаемое за действительное, поскольку крупных исследований с этими двумя бета-блокаторами у больных АГ пока не проводилось. Принципиально новым дополнительным показанием к назначению бета-блокаторов теперь является глаукома, причем никакая другая группа препаратов такого дополнительного показания к назначению не имеет.

Нельзя не отметить, что в Рекомендациях усилились

позиции АРА. Для этих препаратов сохранились все имевшиеся ранее дополнительные показания (диабетическая нефропатия, протеинурия/ микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, кашель при применении ингибиторов АПФ), а также появились новые дополнительные показания – метаболический синдром, фибрилляция предсердий, перенесенный инфаркт миокарда (то же касается ингибиторов АПФ).

Для дигидропиридиновых антагонистов кальция сохранились все дополнительные показания (а их и раньше было достаточно много – изолированная систолическая АГ, пожилой возраст, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, беременность) и добавилось одно новое – гипертрофия левого желудочка.

Таблица. Антигипертензивное лечение: предпочтительные препараты [1].

Субклиническое поражение органов	
ГЛЖ	иАПФ, АК, АРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, АРА
Нарушение функции почек	иАПФ, АРА
Клинические события	
Перенесенный инсульт	любой снижающий АД препарат
Перенесенный инфаркт миокарда	ББ, иАПФ, АРА
Стенокардия напряжения	ББ, АК
Сердечная недостаточность	диуретики, ББ, иАПФ, АРА, антагонисты альдостерона
Фибрилляция предсердий	
Преходящая	АРА, иАПФ
Постоянная	ББ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность	иАПФ, АРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
Особые состояния	
ИСГ (пожилые)	диуретики, АК
Метаболический синдром	иАПФ, АРА, АК
Сахарный диабет	иАПФ, АРА
Беременность	АК, метилдофа, ББ
Принадлежность к черной расе	диуретики, АК
Сокращения: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИСГ – изолированная систолическая гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК – антагонисты кальция, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ББ – бета-блокаторы.	

Принципиально важным является вопрос о том, чем лечить АГ у беременных. В Рекомендациях еще раз подчеркивается, что в этих случаях можно назначать дигидропиридиновые антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы, а кроме того, препарат, имеющий наиболее существенную доказательную базу у беременных с АГ – метилдофу.

Пожалуй, самым спорным в отношении выбора препарата представляется алгоритм (а вернее, отсутствие такого алгоритма) выбора лекарства для профилактики мозгового инсульта. Хотя однозначного мнения о том, какие именно препараты лучше предотвращают мозговой инсульт нет, трудно согласиться с выводом о равенстве всех основных групп препаратов в профилактике мозгового инсульта, поскольку доказательная база для некоторых групп препаратов более существенная, чем для других.

Так, очевидно, что в первичной профилактике мозгового инсульта велика роль дигидропиридиновых антагонистов кальция [3]. Для АРА доказательная база существует, но лишь для одного препарата – лозартана (исследование LIFE), а для ингибиторов АПФ – только для рамиприла (исследование HOPE). В исследовании CAPP применение ингибитора АПФ каптоприла, напротив, хуже предотвращало мозговой инсульт, чем традиционная на момент проведения этого исследования терапия АГ (диуретики и бета-блокаторы).

Во вторичной профилактике мозгового инсульта с позиций доказательной медицины, в первую очередь, можно было бы рекомендовать комбинацию тиазидоподобного диуретика (индапамида) и ингибитора АПФ (периндоприла), наглядно продемонстрировавшую свою роль в исследовании PROGRESS. Существенной во вторичной профилактике мозгового инсульта может оказаться и роль АРА. На сегодняшний день мы обладаем данными исследования MOSES, в котором назначение эпросартана больным АГ и с цереброваскулярными событиями в анамнезе (мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой) приводило к снижению вероятности всех сердечно-сосудистых событий (в сравнении с антагонистом кальция нитрендипином), но не влияло на вероятность повторного инсульта. В исследовании SCOPE дополнительный анализ показал, что применение кандесартана у больных, перенесших мозговой инсульт, достоверно снижает вероятность повторного мозгового инсульта (по сравнению с плацебо).

В новых Рекомендациях 2007 г. еще более оттеняется роль комбинированной терапии. Поскольку целевые цифры АД должны достигаться в достаточно короткие сроки, подчеркивается, что у больных высокого риска для решения этой задачи оправдано сразу использовать комбинированную терапию двумя препаратами, причем для этого целесообразно назначать фикс-

сированные комбинации антигипертензивных препаратов, поскольку они упрощают для больного режим приема лекарства и соответственно улучшают приверженность терапии. В Рекомендациях рассматривают различные варианты комбинаций антигипертензивных препаратов (см. выше), при этом напоминают о целесообразности совместного назначения тиазидных и калийсберегающих диуретиков, продемонстрировавших свою высокую эффективность и безопасность, но, к сожалению, почти забытых клиницистами в последнее время.

Нелишним является напоминание в Рекомендациях о необходимости использования только качественных лекарственных препаратов. Подчеркивается, что стоимость препаратов как для конкретного больного, так и для организатора здравоохранения ни в коем случае не должна доминировать над его эффективностью и переносимостью. Вопрос этот особенно актуален для нашей страны, так как нередко именно стоимость пре-

паратов является главным аргументом выбора, при этом высока вероятность того, что выбранное лекарство будет некачественным.

Нет сомнений, что новые Рекомендации будут крайне полезными для практических врачей, и остается с нетерпением ожидать появления перевода этого документа на русский язык.

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
3. Angeli F., Verdecchia P., Reboldi G. et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17: 817-22.

№1 БЛОКАТОР
АТ¹-РЕЦЕПТОРОВ
В РОССИИ*

Лозап

Лозартан



ЛЕГКАЯ ПОБЕДА



- ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
- НАИЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СРЕДИ ВСЕХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ
- ВЫСОКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ
- ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА

* Данные исследования Medi-Q
«Мнение практикующих врачей», Комкон-Фарма, 2006 г.
(по результатам опроса 1159 кардиологов
и терапевтов в 14 городах России)

zENTIVA
МЫ ДЕЛАЕМ НЕОБХОДИМОЕ ДОСТУПНЫМ

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»
119017, Москва, ул. Б. Ордынка, 40/4-604
тел. 721-16-66/67/68, факс 721-16-69
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru



Показания: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредериксону), комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (тип IIb по Фредериксону), гетерозиготная и гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, заболевания печени в активной фазе, печеночная недостаточность, повышение АЛТ или АСТ более чем в 3 раза, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты: чаще всего (2% и более) встречаются: запоры, метеоризм, диспепсия, тошнота, миалгия, астения, бессонница.



PN 015755/01

Статин Вашей мечты



группа «Сандоз»

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство «Лек д.д.» в РФ:
119002 Москва, Староконоушенный пер.,
д. 10/10, стр. 1; тел.: (495) 258 74 56;
факс: (495) 258 74 58
www.lekpharma.ru

РЕКЛАМА

НОВОСТИ СЕКЦИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИИ ВНОК

Максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений – главная цель современной терапии больных высокого риска. Рандомизированное исследование по комплексной медикаментозной коррекции артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена

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

Секция рациональной фармакотерапии ВНОК

Сердечно-сосудистые осложнения, как известно, являются основной причиной смертности во всех развитых странах мира. Среди них Россия занимает печальное лидерство по частоте таких сердечно-сосудистых катастроф, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда. Доказательная медицина располагает неоспоримыми данными о том, что воздействие на основные факторы риска способно существенно снизить вероятность сердечно-сосудистых катастроф. Так, в многочисленных исследованиях было доказано, что медикаментозная коррекция основных факторов риска – артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии – значительно снижает вероятность возникновения мозгового инсульта, инфаркта миокарда и ряда других осложнений и за счет этого продлевает жизнь больных.

До сих пор, как это ни странно, в контролируемых рандомизированных исследованиях, изучающих эффект медикаментозной терапии, в основном проводилась коррекция только одного из факторов риска. Даже в таких крупнейших исследованиях, как ALLHAT и ASCOT, изучавших влияние как антигипертензивной, так и гиполипидемической терапии у больных с артериальной гипертензией, рандомизация в эти группы лечения проводилась отдельно и фактически не ставилась задача скорректировать оба эти фактора риска. Между тем есть основания полагать, что комплексное воздействие на разные факторы риска способно дать существенно больший эффект, чем борьба только с одним из них [1]. Редким примером такого подхода является относительно малоизвестное исследование STE-NO-2, доказавшее всего на 160 (!) больных сахарным диабетом, что комплексное воздействие на различные факторы риска существенно снижает вероятность практически всех сердечно-сосудистых осложнений этого заболевания [2].

Секцией рациональной фармакотерапии ВНОК был разработан протокол контролируемого исследования, цель которого – комплексное медикаментозное воздействие одновременно на 2 фактора риска сердечно-сосудистых осложнений – артериальную гипертензию и гиперхолестеринемию. Критериями включения в это исследование являются наличие артериальной гипертензии 1-й или 2-й

степени в сочетании с гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

После короткого контрольного периода продолжительностью в 1 нед больные с помощью рандомизации делятся на две группы: основную и контрольную. Больным основной группы одновременно проводится лекарственная терапия, направленная на коррекцию повышенного АД и уровня холестерина. Больным контрольной группы даются лишь рекомендации по лечению, которое осуществляется врачом поликлиники. Целью терапии в основной группе является достижение целевых цифр АД (АД ниже 140/90 мм рт.ст.) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ниже 2,5 ммоль/л), закрепленных в современных международных рекомендациях. Общая длительность исследования составляет 12 недель.

Для коррекции АД в основной группе используется терапия, основанная на препарате нифедипина пролонгированного действия, назначаемом 1 раз в день (Нифекард-XL, компания LEK). При недостаточном эффекте к терапии последовательно добавляются диуретик (гидрохлоротиазид), а затем и бета-адреноблокатор (бисопролол). Для коррекции нарушений липидного обмена в основной группе используется аторвастатин (Тулип, компания LEK), начальная доза которого составляет 20 мг, затем она может быть увеличена.

Исследование проводится в двух центрах – Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины и Ярославской медицинской академии. Включение больных в исследование проводится с начала лета 2007 г. Конечная точка исследования – достижение целевых цифр АД и холестерина липопротеидов низкой плотности. Руководители исследования надеются, что оно продемонстрирует способность современных и доступных лекарственных препаратов существенно снизить общий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Volpe M., Alderman M, Furberg C. et al. Beyond hypertension. Toward guidelines for cardiovascular risk reduction. Am J Hypertens 2004;17(11 Pt 1):1068-74.
2. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.

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 кардиологической ассоциации 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 произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

Окончание (начало в РФК 2007; 2: 72-97)

2. Профилактика тромбоэмболий

а. Стратификация риска

Эпидемиологические данные. В небольшом ретроспективном популяционном исследовании, проводившемся в графстве Олмстед (Миннесота), кумулятивная частота инсульта в течение 15 лет у больных с изолированной фибрилляцией предсердий (ФП) (пациенты в возрасте моложе 60 лет, у которых отсутствовали клинические или эхокардиографические проявления заболеваний сердца и легких) составила 1,3% [5]. В исследовании STAF ежегодная частота инсульта на фоне терапии аспирином была сопоставимой у больных с пароксизмальной (3,2%) и постоянной (3,3%) ФП [148]. У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), частота развития повторного инсульта на фоне терапии аспирином достигала 10-12% в год; у таких пациентов была продемонстрирована эффективность применения пероральных антикоагулянтов [149]. Помимо тромбоэмболий в анамнезе, независимыми факторами риска развития ишемического инсульта у больных с неревматической ФП были сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия (АГ), пожилой возраст и сахарный диабет (СД) [96]. Ассоциация других факторов риска, таких как женский пол, систолическое артериальное давление (АД) выше 160 мм рт.ст. и дисфункция левого желудочка (ЛЖ), с инсультом была вариабельной [96]. Сведения об относительном риске инсульта при наличии определенных клинических факторов риска приведены в табл. 8 (использованы результаты мета-анализа пациентов контрольных групп, не получавших антитромботические средства в 5 рандоми-

зированных исследованиях). У больных с неревматической ФП самыми мощными независимыми факторами риска инсульта были инсульт или ТИА в анамнезе, которые достоверно ассоциировались с инсультом во всех 6 исследованиях (относительный риск составлял от 1,9 до 3,7; в среднем 3,0). Все больные, перенесшие ТИА или инсульт, нуждаются в антикоагулянтной терапии, если отсутствуют противопоказания. Возраст также является независимым фактором риска развития инсульта (рис. 3), однако у пожилых людей повышается также вероятность развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [150]. В связи с этим решать вопрос о профилактике у пожилых пациентов следует индивидуально [151].

Эхокардиография (ЭхоКГ) и стратификация риска. ЭхоКГ имеет важное значение для установления причины ФП (например, диагностики ревматического порока сердца или гипертрофической кардиомиопатии

Таблица 8. Факторы риска развития ишемического инсульта и системных эмболий у больных с неревматической ФП

Фактор риска	Относительный риск
Перенесенные инсульт или ТИА	2,5
Сахарный диабет	1,7
Артериальная гипертензия	1,6
Сердечная недостаточность	1,4
Пожилыи возраст (на каждое десятилетие)	1,4
Приведены результаты мета-анализа 5 исследований, в которых изучалась эффективность первичной профилактики [17]. В целом, у больных с неревматической ФП риск развития инсульта примерно в 6 раз выше, чем у людей с синусовым ритмом.	

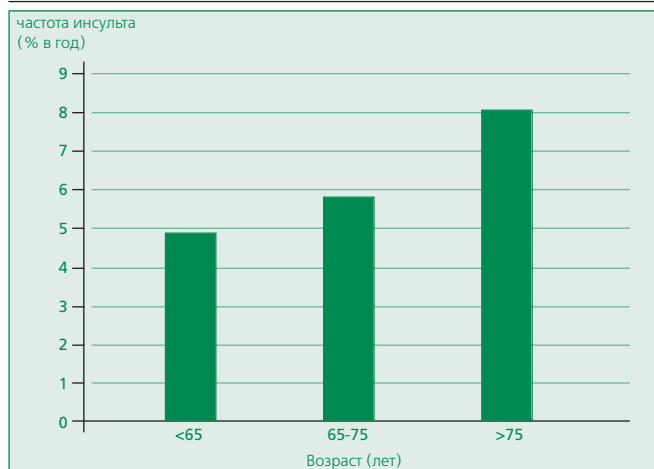


Рис. 3. Зависимость частоты инсульта от возраста у пациентов, не получавших антитромботические средства в рандомизированных исследованиях [17]

(ГКМП)) и позволяет получить дополнительную информацию о риске развития тромбоэмболий. О высоком риске тромбоэмболических осложнений свидетельствуют нарушение систолической функции ЛЖ, выявленное при трансторакальной ЭхоКГ, наличие тромба, эхоконтрастных теней или снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия и наличие атероматозной бляшки в грудной аорте при чреспищеводной ЭхоКГ. Антикоагулянтная терапия в таких случаях эффективно снижала риск инсульта у больных с ФП. Связь тромбоэмболий с диаметром левого предсердия и фиброкальцинозом эндокарда была менее убедительной. Судить о том, позволяет ли отсутствие указанных изменений идентифицировать пациентов группы низкого риска, которые не нуждаются в антикоагулянтной терапии, сложнее, что ограничивает прогностическое значение ЭхоКГ.

Предложены несколько алгоритмов стратификации риска ишемического инсульта у больных с ФП на основании результатов проспективных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность антитромботической терапии. Выделены критерии, позволяющие разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Алгоритм CHADS₂ (СН, АГ, возраст, СД, инсульт) предполагает использование балльной системы. Два балла присваиваются при наличии инсульта или ТИА в анамнезе, а один балл – при наличии возраста старше 75 лет, АГ, СД или СН (табл. 9) [152, 153]. Предсказательное значение этого алгоритма изучали у 1733 пациентов с неревматической ФП в возрасте от 65 до 95 лет, которые не получали варфарин после выписки из стационара. Хотя высокие индексы ассоциировались с увеличением частоты инсульта у этих пожилых людей, однако только у небольшой части из них значения индекса составляли ≥ 5 или 0.

Хотя существующие алгоритмы позволяют идентифицировать больных, у которых антикоагулянтная терапия

дает более или менее выраженный эффект, тем не менее выделить пороговые значения индексов, являющиеся основанием для антикоагуляции, сложно. Целесообразность антикоагулянтной терапии вызывает наибольшие споры у пациентов группы среднего риска (частота инсульта 3-5 % в год). Некоторые эксперты рекомендуют назначать антикоагулянты всем пациентам этой группы [154], в то время как другие предлагают учитывать индивидуальный риск кровотечения и предпочтения больного [24]. Пороговые значения пользы антикоагуляции, при которых пациенты соглашались на антикоагулянтную терапию, варьируемы. Некоторые пациенты группы среднего риска согласны принимать антикоагулянты, однако другие отказываются от лечения [155]. Наши рекомендации по антикоагулянтной терапии у больных с ФП приведены в табл. 10.

Риск тромбоэмболий недостаточно изучен у больных с трепетанием предсердий, хотя считают, что он выше, чем у людей с синусовым ритмом, и ниже, чем у больных с персистирующей или постоянной ФП. Хотя, в целом, риск развития тромбоэмболических осложнений при трепетании предсердий несколько ниже [156], чем при ФП, его следует оценивать на основании тех же критериев.

б. Профилактика ишемического инсульта и эмболий

До 1990 г. антитромботическую терапию с целью профилактики ишемического инсульта и системных эмбо-

Таблица 9. Риск инсульта у больных с неревматической ФП, не получающих лечение антикоагулянтами (индекс CHADS₂)

Критерии	Индекс	
Инсульт или ТИА в анамнезе	2	
Возраст старше 75 лет	1	
Артериальная гипертония	1	
Сахарный диабет	1	
Сердечная недостаточность	1	
Больные (n=1733)	Скорректированный риск инсульта, % в год (95%ДИ)	Индекс CHADS ₂
120	1,9 (1,2-3,0)	0
463	2,8 (2,0-3,8)	1
523	4,0 (3,1-5,1)	2
337	5,9 (4,6-7,3)	3
220	8,5 (6,3-11,1)	4
65	12,5 (8,2-17,5)	5
5	18,2 (10,5-27,4)	6
Скорректированный риск инсульта рассчитывали с помощью многофакторного анализа [152, 153].		

Таблица 10. Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Рекомендуемая терапия	
Нет факторов риска	Аспирин 81-325 мг/сут	
Один фактор среднего риска	Аспирин 81-325 мг/сут или варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)	
Любой фактор высокого риска или более 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)*	
Менее изученные или менее значимые факторы риска	Факторы среднего риска	Факторы высокого риска
Женский пол	Возраст ≥ 75 лет	Инсульт, ТИА или эмболии в анамнезе
Возраст 65-74 года	Артериальная гипертензия	Митральный стеноз
Ишемическая болезнь сердца	Сердечная недостаточность	Протезированный клапан сердца*
Тиреотоксикоз	Фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$	
	Сахарный диабет	

* При наличии искусственного клапана сердца целевое МНО превышает 2,5

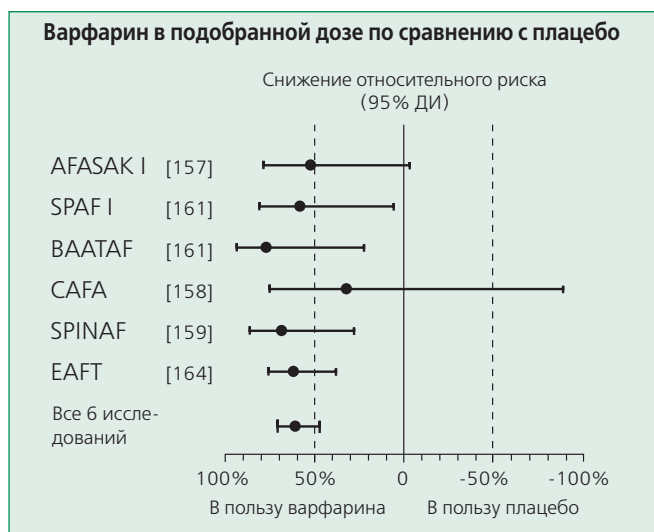


Рис. 4. Антитромботическая терапия в профилактике ишемического и геморрагического инсульта у больных с неревматической ФП.

лий больным с ФП назначали в основном при наличии ревматического порока сердца или протезированных клапанов сердца [23]. Кроме того, антикоагулянтную терапию проводили у больных, перенесших ишемический инсульт, хотя ее часто откладывали, чтобы избежать геморрагических осложнений. Некоторые специалисты рекомендовали антикоагуляцию больным тиреотоксикозом или кардиомиопатией. В последующем были опубликованы результаты 24-х рандомизированных исследований, в которые были включены 20 012 больных с неревматической ФП (средняя продолжительность наблюдения 1,6 года, 32 800 человеко-лет).

Антагонисты витамина К. В 5 крупных рандомизированных исследованиях, проведенных с 1989 по 1992 год, изучалась эффективность пероральных антикоагулянтов в первичной профилактике тромбоэмболий у больных с неревматической ФП (рис. 4) [157-

163]. В шестом исследовании изучали эффективность вторичной профилактики у больных, перенесших инсульт или ТИА [164]. Мета-анализ этих исследований подтвердил высокую эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике всех инсультов (ишемических и геморрагических). Относительный риск снизился на 61% (95% ДИ 47-71) по сравнению с плацебо (рис. 4) [165]. Продолжительность наблюдения обычно составляла от 1 до 2 лет (максимально 2,2 года), в то время как в клинической практике антитромботическую терапию у больных с ФП проводят в течение значительно более длительного срока.

Из всех исследований исключали больных с высоким риском кровотечений. Основными факторами риска больших геморрагических осложнений являются возраст больных и интенсивность антикоагуляции [166-169]. Средний возраст больных составлял 69 лет. Их тщательно отбирали и наблюдали, поэтому остается неясным, можно ли экстраполировать относительно низкую частоту кровотечений на обычную практику, где средний возраст больных с ФП составляет 75 лет, а антикоагулянтная терапия менее строго контролируется.

При выборе интенсивности антикоагуляции необходимо добиться баланса между профилактическим эффектом и риском геморрагических осложнений (рис. 5). Минимально эффективная интенсивность антикоагулянтной терапии имеет особое значение для пожилых пациентов с ФП. Эффективность профилактики ишемического инсульта у больных с ФП, по-видимому, самая высокая, если международное нормализованное отношение (МНО) составляет 2,0-3,0 [170]. Несмотря на антикоагуляцию, у пожилых больных с ФП частота внутримозговых кровотечений ниже, чем в прошлом, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может отражать пониженную интенсивность антикоагулянтной терапии, более тщательный выбор дозы и улучшение контроля АГ [171-173].

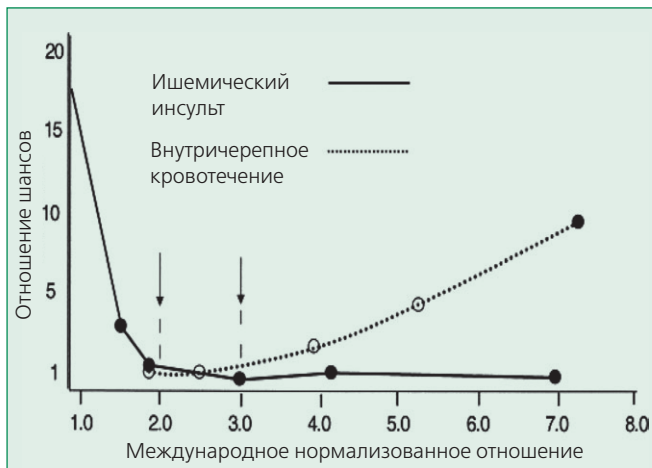


Рис. 5. Скорректированные отношения шансов развития инсульта и внутричерепных кровотечений в зависимости от интенсивности антикоагуляции.

Аспирин в профилактике тромботических осложнений у больных с ФП. Аспирин характеризуется невысокой эффективностью в профилактике инсульта у больных с ФП (рис. 6) [157, 161, 164, 174-180]. При мета-анализе 5 рандомизированных исследований было выявлено снижение риска инсульта на 19% (95% ДИ 2-34%) [165]. Аспирин может оказаться более эффективным у больных с ФП и АГ или СД [181], а также в профилактике некардиоэмболического инсульта [72]. Кардиоэмболический инсульт, в целом, приводит к более серьезным последствиям, чем некардиоэмболический [92]. Следовательно, чем выше риск развития кардиоэмболического инсульта у больного с ФП, тем ниже возможный защитный эффект аспирина [92, 165].

Антикоагулянты в сочетании с блокаторами агрегации тромбоцитов. Комбинированная терапия пероральными антикоагулянтами и антитромбоцитарными средствами обычно не приводила к снижению риска геморрагических осложнений или дополнительному эффекту по сравнению с монотерапией пероральными

антикоагулянтами в подобранных дозах. Сочетание аспирина с более интенсивной антикоагулянтной терапией может способствовать развитию внутричерепных кровотечений, особенно у пожилых больных с ФП [183]. У большинства больных с ФП и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) применение одного варфарина (целевое МНО 2,0-3,0) обеспечивает адекватную профилактику как церебральных, так и коронарных ишемических осложнений.

Блокаторы агрегации тромбоцитов имеют особое значение в профилактике рецидивирующей ишемии миокарда у больных, которым проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях, однако их эффективность специально не изучалась у пациентов с ФП, которые нуждаются в постоянной антикоагулянтной терапии. По общему мнению авторов настоящих рекомендаций, наиболее эффективным препаратом, обеспечивающим сохранение проходимости коронарной артерии или стента, является тиаенопиридин клопидогрел, а присоединение аспирина к антикоагулянтной терапии повышает в большей степени риск, чем пользу. Хотя при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях обычно приходится прерывать антикоагулянтную терапию или снижать ее интенсивность, чтобы избежать кровотечения в месте пункции артерии, тем не менее лечение антагонистом витамина К следует возобновить как можно быстрее после процедуры. Его дозу подбирают, чтобы обеспечить терапевтическое значение МНО. В этот период можно на время назначить аспирин, однако поддерживающая терапия предполагает применение клопидогрела в дозе 75 мг/сут и варфарина (МНО 2,0-3,0) в течение 9-12 мес. В последующем может быть продолжена монотерапия варфарином.

Низкомолекулярные гепарины. Применение низкомолекулярных гепаринов вместо нефракционированного гепарина основывается преимущественно на экстраполяции результатов исследований, в которых изучалась их эффективность в профилактике венозных

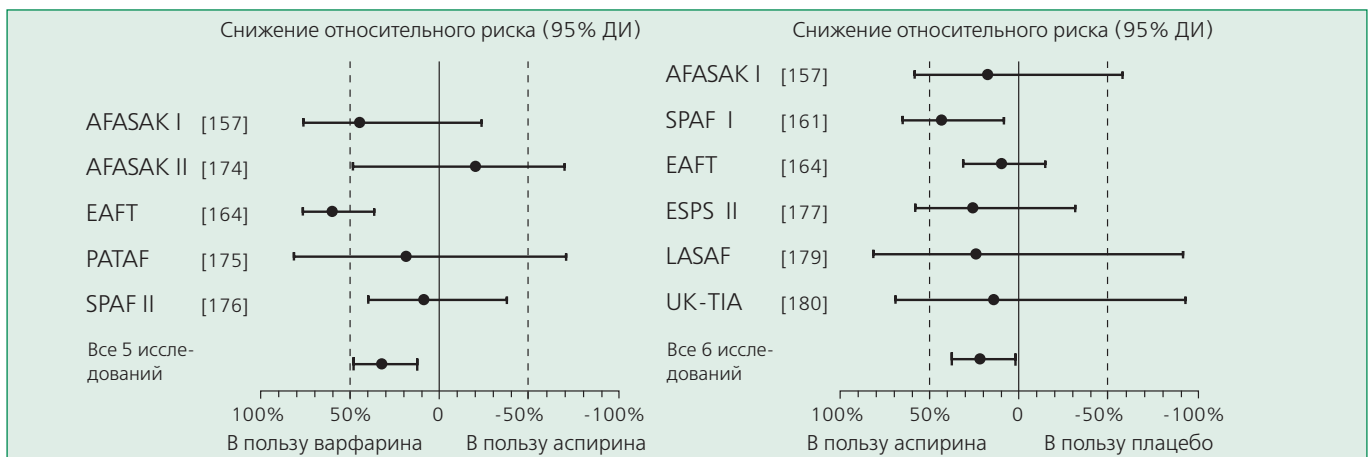


Рис. 6. Антитромботическая терапия в профилактике инсульта (ишемического и геморрагического) у больных с неревматической ФП: слева варфарин в сравнении с аспирином и справа аспирин в сравнении с плацебо [165].

тромбозов и легочных эмболий, и небольших исследований-наблюдений [184]. Низкомолекулярные гепарины имеют определенные преимущества перед обычным гепарином по фармакологическим свойствам, в том числе более длительный период полувыведения, более предсказуемую биодоступность (более 90% при подкожном введении), предсказуемый клиренс (позволяющий назначать эти препараты один или два раза в день) и предсказуемый антитромботический эффект, что дает возможность применять низкомолекулярные гепарины в фиксированной дозе, выбранной на основании массы тела без мониторингирования лабораторных показателей (исключение составляют некоторые особые состояния, такие как ожирение, почечная недостаточность или беременность) [185]. Свойства низкомолекулярных гепаринов упрощают лечение ФП в острых ситуациях и позволяют сократить длительность госпитализации для назначения антикоагулянтной терапии или вообще избежать пребывания в стационаре. Перспективным подходом является самостоятельное амбулаторное введение низкомолекулярных гепаринов перед плановой кардиоверсией, которое может привести к снижению затрат на лечение [186].

Прерывание антикоагулянтной терапии при диагностических или лечебных вмешательствах. Иногда приходится на время прерывать антикоагулянтную терапию при подготовке больного к плановым хирургическим вмешательствам. Больным с искусственными клапанами сердца для профилактики тромбоза целесообразно назначить нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [187]. По мнению авторов рекомендаций, у больных с ФП, у которых отсутствуют искусственные клапаны сердца, при подготовке к хирургическим или диагностическим вмешательствам, сопровождающимся повышенным риском кровотечения, можно прервать антикоагулянтную терапию на срок до 1 нед и не назначать гепарин. У пациентов группы высокого риска (особенно перенесших инсульт, ТИА или системную эмболию) и при необходимости прерывания антикоагулянтной терапии на более длительный срок возможно внутривенное или подкожное применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

с. Немедикаментозные методы профилактики тромбоэмболий

Недостаточно изученным подходом к профилактике тромбоэмболий у больных с ФП, у которых имеются противопоказания к антикоагулянтной терапии, является облитерация ушка левого предсердия, где, в основном, происходит образование тромба [188]. Помимо прямого хирургического вмешательства разрабатываются новые методы с использованием внутрисосудистых катетеров или трансперикардially [189]. Эффективность подобных вмешательств зависит, в

основном, от полноты блокады кровотока в ушке левого предсердия, которая может быть продемонстрирована с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, хотя отдаленные результаты в течение нескольких лет после операции неизвестны. Необходимы дополнительные исследования для сравнения эффективности и безопасности механических методов профилактики тромбообразования и антикоагулянтной терапии [190].

3. Кардиоверсия при фибрилляции предсердий

У больных с персистирующей ФП кардиоверсия может быть выполнена в плановом порядке. Необходимость в неотложной кардиоверсии возникает в тех случаях, когда аритмия служит главной причиной острой сердечной недостаточности, артериальной гипотонии или нарастания стенокардии у больного ИБС. Если перед кардиоверсией не проводится антикоагуляция, то восстановление синусового ритма сопровождается повышенным риском тромбоэмболий. Этот риск выше всего, если аритмия сохраняется более 48 ч.

Синусовый ритм может быть восстановлен путем фармакотерапии или электроимпульсной терапии. До широкого внедрения электроимпульсной терапии в клиническую практику обычно использовали антиаритмические препараты. Появление новых лекарственных средств повысило популярность фармакологической кардиоверсии, однако недостатком ее является риск развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» и других серьезных нарушений ритма. Кроме того, фармакологическая кардиоверсия по эффективности уступает электроимпульсной терапии с использованием двухфазных шоков. При выполнении электрической кардиоверсии необходимы седация или анестезия.

В настоящее время нет данных, свидетельствующих об отличии риска развития тромбоэмболий или инсульта на фоне фармакологической или электрической кардиоверсии. В связи с этим рекомендации по антикоагуляции при использовании двух методов являются одинаковыми (раздел I.C.2. Профилактика тромбоэмболий). Рекомендации по кардиоверсии у больных с ФП после операции на сердце или инфаркта миокарда обобщаются в разделе I.C.5. Особые ситуации.

а. Фармакологическая кардиоверсия

Недостатками исследований, в которых изучалась эффективность фармакологической кардиоверсии, были небольшой размер выборки, отсутствие стандартных критериев включения (во многие исследования включали больных с ФП и трепетанием предсердий), вариабельность сроков оценки исходов и произвольный выбор доз. Хотя эффективность фармакологической и электрической кардиоверсии прямо не сравнивались, создается впечатление, что применение антиаритмических средств является более простым, но ме-

нее эффективным подходом. Риск, связанный с фармакологической кардиоверсией, в основном, является следствием токсичности антиаритмических препаратов. При разработке настоящих рекомендаций основное внимание было уделено результатам плацебо-контролируемых исследований, в которых антиаритмические препараты применяли в течение короткого срока специально для восстановления синусового ритма. Однако мы учитывали и результаты исследований, в которых пациенты контрольной группы получали другой антиаритмический препарат.

Фармакологическая кардиоверсия наиболее эффективна, когда ее проводят в течение 7 дней после развития ФП [191, 192]. У большинства таких пациентов имеется первый эпизод ФП или ФП неустоенного типа (см. раздел III. Классификация). У значительной части больных с недавно развившейся ФП происходит спонтанная кардиоверсия в течение 24-48 ч [193]. Вероятность ее ниже, если длительность ФП превышает 7 дней; в этом случае значительно снижается и эффективность фармакологической кардиоверсии. Применение антиаритмических средств позволяет ускорить восстановление синусового ритма у больных с недавно развившимся эпизодом ФП, однако после 24-48 ч антиаритмическая терапия имеет небольшое преимущество перед плацебо. У пациентов с персистирующей ФП эффективность фармакотерапии значительно ниже. Действие некоторых препаратов начинается постепенно, поэтому ритм может восстановиться лишь через несколько дней после начала лечения [194]. В некоторых исследованиях фармакотерапия ускоряла восстановление ритма по сравнению с плацебо, но не влияла на процент больных, у которых сохранялся синусовый ритм

после 24 ч [195]. При назначении или отмене антиаритмических препаратов следует учитывать возможность взаимодействия с антагонистами витамина К, которая может привести к усилению или ослаблению антикоагулянтного действия. Эта проблема усугубляется, если антикоагулянты назначают с целью подготовки к плановой кардиоверсии. Присоединение антиаритмических средств для повышения вероятности восстановления или сохранения синусового ритма может отразиться на интенсивности антикоагуляции и привести к увеличению риска развития кровотечений или тромбоэмболических осложнений.

Рекомендации по применению антиаритмических средств для кардиоверсии и их дозы приведены в табл. 11-13. Алгоритмы фармакотерапии ФП изображены на рис. 7-10. В данных рекомендациях используется классификация антиаритмических препаратов, предложенная Vaughan Williams [196], дополненная препаратами, которые появились позднее (табл. 14). Предлагаемые рекомендации основываются на опубликованных данных и не всегда отражают официально зарегистрированные инструкции по применению лекарственных средств. Перечисленные антиаритмические средства зарегистрированы в США и/или Европе, однако не все они разрешены к применению при ФП. Кроме того, некоторые препараты зарегистрированы не во всех странах.

4. Лекарственные средства, используемые для удержания синусового ритма

а. Препараты, обладающие доказанной эффективностью

В 36 контролируемых исследованиях изучалась эффективность поддерживающей терапии 7 антиарит-

Таблица 11. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью менее 7 дней

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Источник
Препараты с доказанной эффективностью				
Дофетилид	Внутрь	I	A	[197-202]
Флекаинид	Внутрь или в/в	I	A	[191, 203-210]
Ибутилид	В/в	I	A	[211-216]
Пропафенон	Внутрь или в/в	I	A	[191, 193, 195, 207, 210, 217-227, 255]
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A	[194, 206, 217, 228-235]
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты				
Дизопирамид	В/в	IIb	B	[247]
Прокаинамид	В/в	IIb	B	[211, 213, 239]
Хинидин	Внутрь	IIb	B	[195, 203, 225, 230, 236-238, 273]
Не следует применять				
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	A	[195, 207, 227, 231, 241-245]
Соталол	Внутрь или в/в	III	A	[214, 237, 238, 242, 246]
Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей. В каждой категории препараты расположены в алфавитном порядке.				

Таблица 12. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью более 7 дней

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Источник
Препараты с доказанной эффективностью				
Дофетилид	Внутрь	I	A	197-202
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A	194,206,217,228-235
Ибутилид	В/в	IIa	A	211-216
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты				
Дизопирамид	В/в	IIb	B	247
Флекаинид	Внутрь	IIb	B	191,203-210
Прокаинамид	В/в	IIb	C	211, 213, 239
Пропафенон	Внутрь или в/в	IIb	B	191,193,195,207,210,217-227,248,255
Хинидин	Внутрь	IIb	B	195,203,225,230,236-238,273
Не следует применять				
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	B	195,207,227,231,241-243,245
Соталол	Внутрь и/или в/в	III	B	214, 237, 238, 242, 246

Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей. В каждой категории препараты расположены в алфавитном порядке.

мическими препаратами у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП, в 14 контролируемых исследованиях проводилась профилактика развития пароксизмальной ФП и в 22 исследованиях изучалась эффективность профилактики развития персистирующей ФП. Изученные препараты и их дозы указаны в табл. 15. Следует отметить, что мембраностабилизирующий агент может вызвать развитие аритмии.

б. Амбулаторное применение антиаритмических средств у больных с ФП

Частый вопрос, касающийся фармакологической кардиоверсии у больных с ФП, заключается в том, следует ли начинать антиаритмическую терапию в стациона-

ре или амбулаторных условиях. Основное беспокойство вызывает риск развития серьезных нежелательных явлений, включая желудочковую тахикардию по типу пирует. Фактически во всех исследованиях фармакологическую кардиоверсию проводили в стационаре. Исключение составляет ряд исследований, в которых применяли амиодарон внутрь в низкой дозе [234]. Однако в одном исследовании [251] предложен практичный алгоритм амбулаторного применения препаратов IC класса под контролем больных.

Стратегия "таблетка в кармане" предполагает самостоятельное однократное применение антиаритмического препарата внутрь вскоре после появления симптомов ФП с целью улучшения качества жизни, сниже-

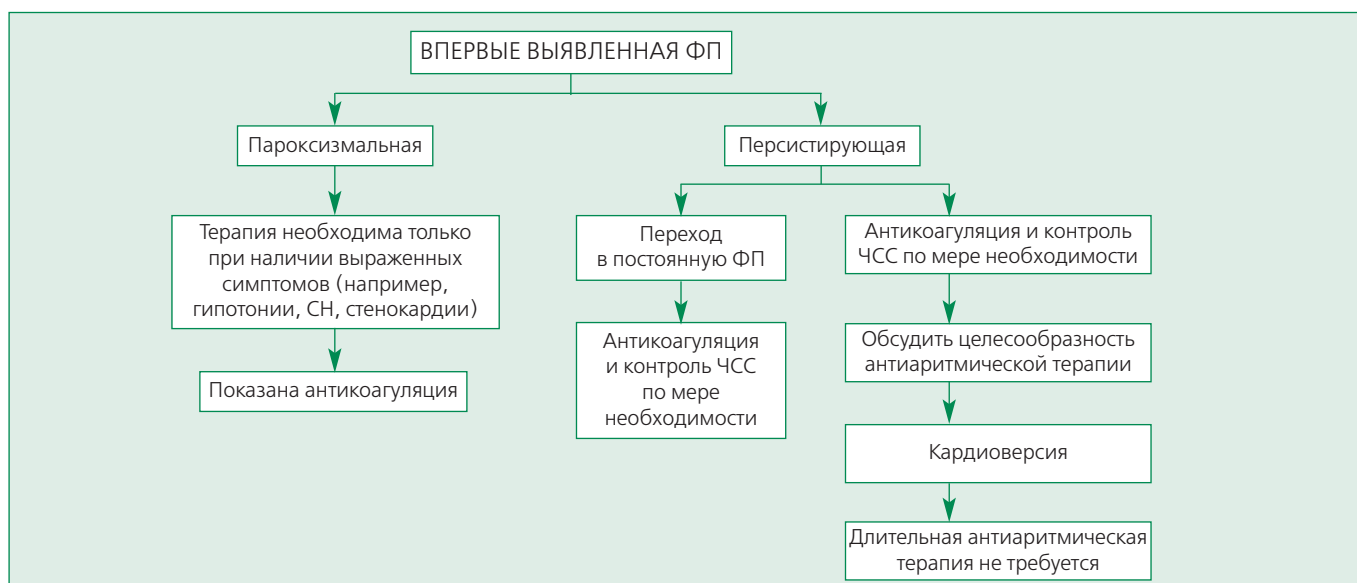


Рис. 7. Фармакотерапия больных с впервые выявленной ФП (СН – сердечная недостаточность).

Таблица 13. Рекомендуемые дозы антиаритмических препаратов с доказанной эффективностью в кардиоверсии

Препараты ^а	Путь применения	Дозировки ^б	Возможные побочные эффекты	Источник
Амиодарон	Внутрь	В стационаре: 1,2-1,8 г/сут в несколько приемов до тех пор, пока суммарная доза не достигнет 10 г, затем по 200-400 мг/сут или 30 мг/кг Амбулаторно: 600-800 мг/сут до тех пор, пока суммарная доза не достигнет 10 г, затем 200-400 мг/сут (поддерживающая доза)	Гипотония, брадикардия, удлинение QT, желудочковая тахикардия по типу пируэт (редко), желудочно-кишечные нарушения, запор, флебит (в/в)	[194, 206, 217, 228-236, 250]
	Внутривенно/внутрь	5-7 мг/кг в течение 30-60 мин, затем 1,2-1,8 г/сут непрерывно внутривенно или в несколько приемов внутрь до тех пор, пока суммарная доза не достигнет 10 г, затем 200-400 мг/сут (поддерживающая доза)		
Дофетилид	Внутрь	Клиренс креатинина, мл/мин Доза, мкг 2 раза в день Более 60 500 40-60 250 20-40 125 менее 20 Противопоказан	Удлинение АТ, желудочковая тахикардия по типу пируэт, дозу следует подбирать с учетом функции почек, площади поверхности тела и возраста	[197-202]
Флекаинид	Внутрь Внутривенно	200-300 мг ^с 1,5-3,0 мг/кг в течение 10-20 мин ^с	Артериальная гипотония, трепетание предсердий с высокой частотой желудочкового ритма	[191, 203-210]
Ибутилид	Внутривенно	1 мг в течение 10 мин, при необходимости ввести повторно 1 мг	Удлинение QT, желудочковая тахикардия по типу пируэт	[211-216]
Пропафенон	Внутрь Внутривенно	600 мг 1,5-2,0 мг/кг в течение 10-20 мин ^с	Артериальная гипотония, трепетание предсердий с высокой частотой желудочкового ритма	[191, 193, 195, 207, 210, 217-227, 248, 255]
Хинидин ^д	Внутрь	0,75-1,5 г в несколько приемов в течение 6-12 ч, обычно в сочетании с препаратом, замедляющим ритм	Удлинение QT, желудочковая тахикардия по типу пируэт, желудочно-кишечные нарушения, гипотония	[195, 203, 225, 230, 236-238]

а. препараты перечислены в алфавитном порядке;
 б. дозы, указанные в таблице, могут отличаться от рекомендованных производителем;
 в. имеющиеся данные не позволяют рекомендовать определенную нагрузочную дозу больным с ишемической болезнью сердца или нарушенной функцией левого желудочка;
 г. целесообразность применения хинидина в нагрузочной дозе с целью кардиоверсии спорная; альтернативные препараты являются более безопасными; хинидин следует использовать осторожно.

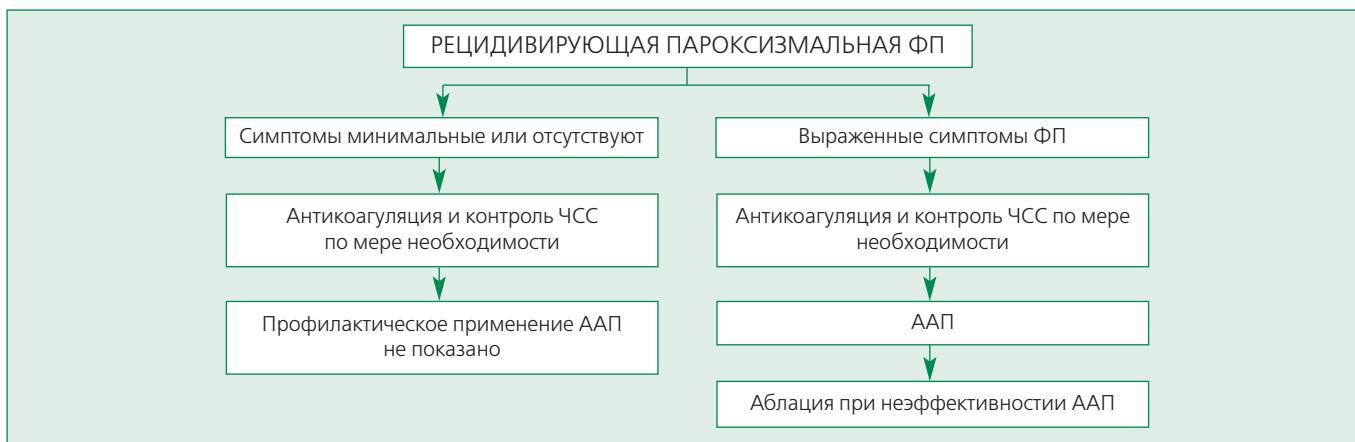


Рис. 8. Фармакотерапия больных с рецидивирующей пароксизмальной ФП (ААП – антиаритмические препараты).

ния частоты госпитализаций и затрат на лечение [252]. Рекомендации по амбулаторному или прерывистому применению антиаритмических средств отличаются у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП. У больных с пароксизмальной ФП цель лечения – купирование пароксизма аритмии и профилактика ее рецидивов. У пациентов с персистирующей ФП целью терапии является фармакологическая кардиоверсия или улучшение результатов электроимпульсной терапии (за счет снижения порога дефибрилляции) и профилакти-

ка раннего рецидива ФП.

У больных с изолированной ФП без органических заболеваний сердца лечение препаратами IC класса может быть начато в амбулаторных условиях. У некоторых больных, не страдающих дисфункцией синусового или атриовентрикулярного узла, блокадой ножки пучка Гиса, синдромом удлиненного QT, синдромом Бругады или органическим заболеванием сердца, возможно самостоятельное применение пропафенона или флекаинида, если их безопасность была ранее установ-

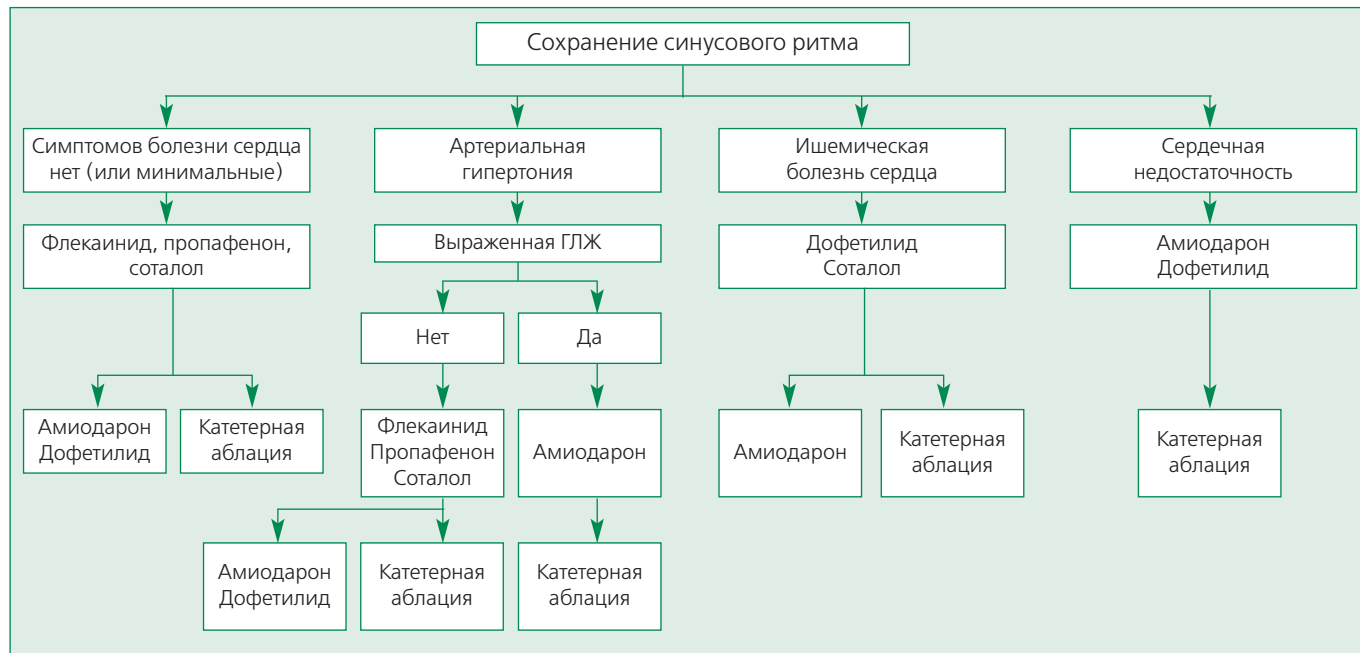


Рис. 9. Антиаритмическая терапия, направленная на удержание синусового ритма у больных с рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий. (В каждой рамке препараты указаны в алфавитном порядке. Тяжесть заболевания сердца возрастает слева направо. При наличии нескольких состояний учитывают самое серьезное. Более подробно см. в разделе 8.3.3.3. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка)

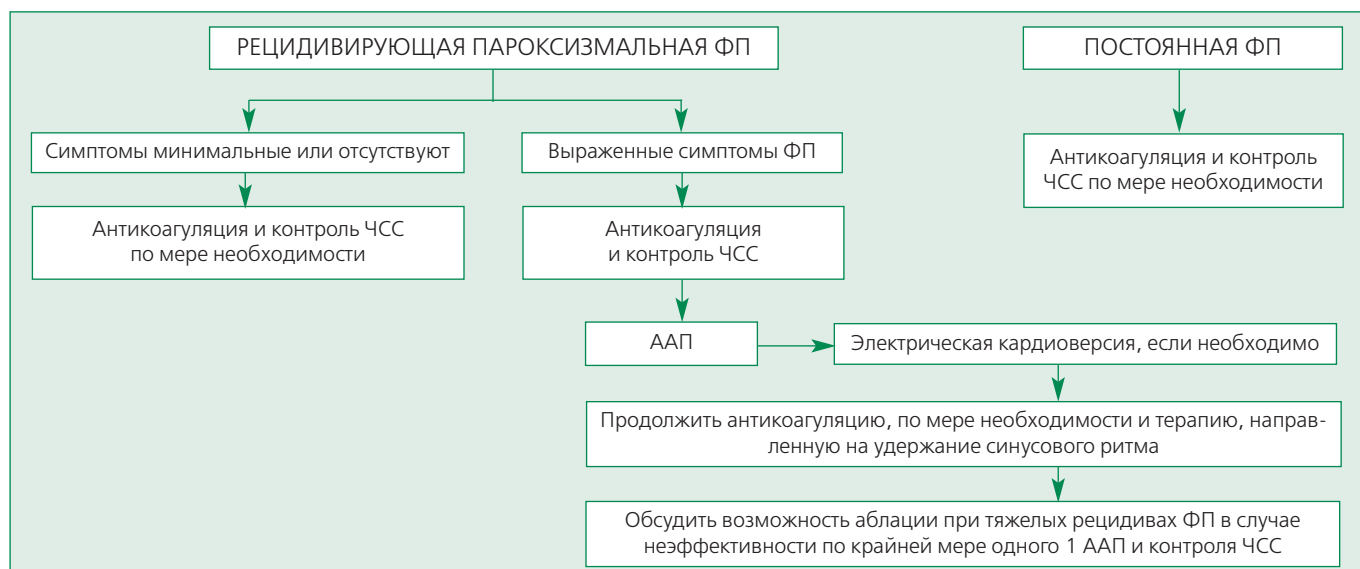


Рис. 10. Фармакотерапия больных с рецидивирующей персистирующей или постоянной ФП (ААП - антиаритмические препараты)

Таблица 14. Классификация антиаритмических средств Vaughan-Williams [196]

Тип IA
Дизопирамид
Прокаинамид
Хинидин
Тип IB
Лидокаин
Мексилетин
Тип IC
Флекаинид
Пропафенон
Тип II
Бета-блокаторы (например, пропранолол)
Тип III
Амиодарон
Бретилий
Дофетилид
Ибутилид
Соталол
Тип IV
Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем)
В таблицу включены препараты, появившиеся после публикации оригинальной классификации.

лена в стационаре. Эти препараты не оказывают токсического действия на внутренние органы и редко вызывают аритмии [253-255]. Перед началом лечения эти-

ми препаратами обычно рекомендуют принять бета-блокатор или антагонист кальция для профилактики быстрого атриовентрикулярного проведения в случае трепетания предсердий [256,257]. При нарушении атриовентрикулярной проводимости коротко действующий бета-блокатор или недигидропиридиновый антагонист кальция следует применять по крайней мере за 30 минут перед приемом антиаритмического препарата IC класса с целью купирования пароксизма ФП. Альтернативой является постоянная терапия препаратами, замедляющими проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел. Купирование пароксизмальной ФП может сопровождаться брадикардией за счет дисфункции синусового или атриовентрикулярного узла, поэтому в первый раз кардиоверсию следует проводить в стационаре, чтобы убедиться в безопасности амбулаторного применения флекаинида или пропафенона для купирования последующих пароксизмов ФП. В табл. 16 перечислены факторы, повышающие риск проаритмогенного действия препаратов IC класса. Следует отметить, что к ним относится женский пол.

Безопасность назначения антиаритмических препаратов в амбулаторных условиях и в стационаре сравнивалась в немногочисленных исследованиях, поэтому принимать решение о возможном начале терапии вне стационара следует индивидуально. Если безопасность антиаритмических препаратов не была ранее подтверждена в стационарных условиях, то безопасность такого подхода остается спорной.

Если интервал QT составляет менее 460 мс, суточные уровни электролитов нормальные и отсут-

Таблица 15. Типичные дозы антиаритмических препаратов, которые используются для удержания синусового ритма у больных с ФП^а

Препарат ^б	Суточная доза	Возможные побочные эффекты
Амиодарон ^с	100-400 мг	Фоточувствительность, поражение легких, полинейропатия, желудочно-кишечные нарушения, брадикардия, желудочковая тахикардия по типу пирует (редко), гепатотоксичность, дисфункция щитовидной железы, поражение глаз
Дизопирамид	400-750 мг	Желудочковая тахикардия по типу пирует, сердечная недостаточность, глаукома, задержка мочи, сухость во рту
Дофетилид ^д	500-1000 мкг	Желудочковая тахикардия по типу пирует
Флекаинид	200-300 мг	Желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, переход в трепетание предсердий с быстрым проведением через атриовентрикулярный узел
Пропафенон	450-900 мг	Желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, переход в трепетание предсердий с быстрым проведением через атриовентрикулярный узел
Соталол ^д	160-320 мг	Желудочковая тахикардия по типу пирует, сердечная недостаточность, брадикардия, обострение хронической обструктивной болезни легких и бронхоспастических болезней легких

а. препараты и дозы выбраны на основании опубликованных исследований;

б. препараты перечислены в алфавитном порядке;

с. нагрузочную дозу 600 мг/сут обычно назначают на 1 мес, а 1000 мг/сут – на 1 нед;

д. дозу подбирают с учетом функции почек и динамики интервала QT в стационаре.

Таблица 16. Факторы, повышающие вероятность проаритмогенного действия лекарственных средств

Препараты IA и III классов	Препараты IC класса
Удлинненный интервал QT ($QTc \geq 460$ мс)	Широкий комплекс QRS (более 120 мс)
Синдром удлинненного QT	Сопутствующая желудочковая тахикардия
Органическое заболевание сердца, выраженная гипертрофия левого желудочка	Органическое заболевание сердца ^a
Снижение функции левого желудочка ^a	
Гипокалиемия/гипомагниемия ^a	
Женский пол	
Нарушение функции почек ^a	
Брадикардия ^a	Высокая частота желудочкового ритма ^a
1. (Лекарственные) дисфункция синусового узла или атриовентрикулярная блокада	1. При физической нагрузке
2. (Лекарственный) переход ФП в синусовый ритм	2. При быстром атриовентрикулярном проведении
3. Экстрасистолы, вызывающие чередование коротких и длинных интервалов RR	
Быстрое увеличение дозы	Быстрое увеличение дозы
Высокие дозы (соталол, дофетилид), накопление препарата ^a	Высокая доза, накопление препарата ^a
Присоединение других препаратов	Присоединение других препаратов ^a
1. Диуретики	1. Оказывающих отрицательное инотропное действие
2. Антиаритмические средства, вызывающие удлинение QT	
3. Неантиаритмические препараты, перечисленные на www.torsade.org	
Проаритмогенное действие в анамнезе	
После начала лечения	
Чрезмерное удлинение QT	Чрезмерное расширение QRS (более 150%)
a. Некоторые факторы могут появиться после начала лечения.	

ствуют факторы риска аритмогенного действия препаратов III класса (табл. 16), то у больных без серьезных заболеваний сердца лечение соталолом может быть начато в амбулаторных условиях. Его безопаснее назначить, когда у больного имеется синусовый ритм. Лечение амиодароном также может быть начато в амбулаторных условиях, даже у больных с персистирующей ФП, так как он оказывает минимальное отрицательное инотропное действие и обладает низкой аритмогенной активностью [258], однако для быстрого восстановления синусового ритма у больных с сердечной недостаточностью или другими формами нарушениями гемодинамики может потребоваться применение нагрузочной дозы в стационаре. Обычно амиодарон применяют по 600 мг/сут в течение 4 нед [258] или по 1 г/сут в течение 1 нед [232], а затем переходят на более низкие поддерживающие дозы. Амиодарон, препараты IA или IC и соталол могут вызвать брадикардию, вынуждающую имплантировать постоянный водитель ритма [259]. Она чаще развивается при лечении амиодароном, особенно у женщин. Хинидин, прокаинамид и дизопирамид не следует назначать в амбулаторных условиях. Начинать лечение дофетилидом в настоящее время также разрешается только в стационаре. Для кон-

троля сердечного ритма и проводимости на фоне антиаритмической терапии могут быть использованы мониторинг ЭКГ по телефону и другие методы. На ЭКГ следует контролировать интервал PR (если используются флекаинид, пропafenон, соталол или амиодарон), комплекс QRS (флекаинид и пропafenон) и интервал QT (дофетилид, соталол, амиодарон или дизопирамид).

Как правило, лечение антиаритмическими препаратами следует начинать с относительно низких доз, которые постепенно увеличивают с учетом достигнутого эффекта. После каждого изменения дозы необходимо регистрировать ЭКГ. Частоту сердечных сокращений следует контролировать примерно каждую неделю путем подсчета частоты пульса или регистрации ЭКГ в кабинете врача. Дозы других препаратов, используемых для контроля ЧСС, следует снизить, если частота желудочкового ритма уменьшается после назначения амиодарона. Их следует отменить в случае развития более выраженной брадикардии. Необходимо тщательно контролировать сопутствующую терапию. При этом врачи и больные должны учитывать возможность нежелательного взаимодействия различных лекарственных средств. В частности, после начала лечения амио-

Таблица 17. Типы проаритмогенных эффектов антиаритмических средств, используемые для лечения ФП и трепетания предсердий

А. Желудочковые аритмии	
Желудочковая тахикардия по типу пируэт (препараты IA и III классов) ^a	
Стойкая мономорфная желудочковая тахикардия (обычно вызывают препараты IC класса)	
Стойкая полиморфная желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков без удлинения QT (препараты IA, IC и III классов)	
В. Предсердные аритмии	
Провокация рецидивов (препараты IA, IC и III классов)	
Переход ФП в трепетание предсердий (обычно вызывают препараты IC класса)	
Увеличение порога дефибрилляции (возможная проблема при использовании препаратов IC класса)	
С. Нарушения проводимости или образования импульсов	
Увеличение частоты желудочкового ритма во время ФП (препараты IA и IC классов)	
Ускорение проведения по дополнительным путям (дигоксин, внутривенно верапамил или дилтиазем) ^b	
Дисфункция синусового узла, атриовентрикулярная блокада (практически все препараты)	
а. Это осложнение наблюдается редко при лечении амиодароном;	
б. Хотя вопрос о способности бета-блокаторов улучшать проведение по дополнительным путям является спорным, эти препараты следует применять осторожно у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения.	

дароном следует снизить дозы дигоксина и варфарина, учитывая возможность увеличения сывороточных уровней дигоксина и МНО.

5. Электрическая кардиоверсия при фибрилляции и трепетании предсердий

а. Технические аспекты

Электрическая кардиоверсия предполагает нанесение на область сердца электрического шока, синхронизированного по времени с наименее уязвимым периодом сердечного цикла (зубцом R) [136]. Кардиоверсия прямым током используется для купирования всех аритмий за исключением фибрилляции желудочков. При дефибрилляции синхронизация с зубцом R невозможна в отличие от ФП.

Результаты кардиоверсии у больных с ФП зависят от тяжести заболевания сердца и плотности разряда, наносимого на миокард предсердий. Разряд может наноситься через наружные электроды, которые накладывают на грудную клетку или внутренний электрод, который вводят в сердце. Хотя последний метод более эффективен у больных с ожирением и обструктивными за-

болеваниями легких, он используется нечасто. Частота рецидивов ФП после наружной и внутренней электрокардиостимуляции не отличается [135,260].

Кардиоверсию следует проводить под наркозом на тощак. Предпочтительно применение коротко действующих средств для наркоза или препаратов, вызывающих седацию, чтобы обеспечить быстрый выход больного из наркоза после завершения вмешательства [261]. Электрический разряд следует синхронизировать с комплексом QRS. По данным рандомизированного исследования, в котором 64 больным наносили разряд с энергией 100, 200 или 360 Дж, более высокая энергия разряда обеспечивала улучшение непосредственных результатов кардиоверсии (100 Дж – 14%, 200 Дж – 39%, 360 Дж – 95%), уменьшение числа шоков и кумулятивной энергии [262]. Эти данные свидетельствуют о том, что энергия разряда 100 Дж часто оказывается слишком низкой для кардиоверсии у больных с ФП. В связи с этим кардиоверсию рекомендуется начинать с нанесения монофазного электрического разряда с энергией 200 Дж и более. Сходные рекомендации распространяются на кардиоверсию с использованием двухфазной формы волны, особенно у больных с длительной ФП [263].

При условии адекватных мер предосторожности кардиоверсия является безопасным методом лечения больных с ФП, у которых установлен водитель ритма или дефибриллятор. Последние защищены от наружного электрического разряда, хотя он может оказать влияние на программу прибора. После кардиоверсии целесообразно проверить функцию имплантированного устройства и при необходимости перепрограммировать его.

б. Осложнения электрической кардиоверсии

Электрическая кардиоверсия может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями. Частота тромбоэмболических осложнений у больных, не получавших антикоагулянты до кардиоверсии, достигала 1-7% [264,265]. Профилактическое применение антитромботических средств обсуждается в разделе VIII.B.5.с.

с. Фармакотерапия на фоне электрической кардиоверсии

Рецидивы ФП в большинстве случаев развиваются в течение первого месяца после электрической кардиоверсии. Исследования, проводившиеся после внутренней и наружной электрической кардиоверсии [270,271], позволили выделить несколько вариантов рецидивирования ФП (рис. 7). В некоторых случаях кардиоверсия прямым током не позволяет добиться появления даже одного синусового или эктопического предсердного импульса в результате высокого порога дефибрилляции. В других случаях ФП рецидивирует в течение нескольких минут после восстановления синусового ритма [272], а иногда – через несколько дней или недель

Таблица 18. Фармакотерапия перед кардиоверсией у больных с персистирующей ФП: влияние различных антиаритмических средств на непосредственные и ближайшие результаты электроимпульсной терапии

Эффективность	Увеличивают частоту восстановления ритма и снижают риск рецидива непосредственно после кардиоверсии	Подавляют рецидивы аритмии в ближайшие сроки после кардиоверсии; поддерживающая терапия	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Доказана	Амиодарон Флекаинид Ибутилид Пропафенон Хинидин Соталол	Все препараты – рекомендация I класса (исключая ибутилид) + бета-блокаторы	I	B
Неопределенная / неизвестна	Бета-блокаторы Дилтиазем Дизопирамид Дофетилид Прокаинамид Верапамил	Дилтиазем Дофетилид Верапамил	IIb	C

Препараты перечислены в алфавитном порядке. Лечение всеми препаратами (исключая бета-блокаторы и амиодарон) следует начинать в стационаре.

[271]. Кардиоверсия оказывается полностью неэффективной примерно у 25% больных с ФП. Примерно у такого же процента больных рецидив аритмии развивается в течение ближайших 2 нед [273].

Восстановление и удержание синусового ритма менее вероятны, если ФП сохраняется более 1 года. Вариабельность непосредственных результатов кардиоверсии прямым током (от 70 до 99% [262, 274-276]) частично связана с различиями характеристик больных и электрического разряда, хотя определенное значение имеют и критерии успешного вмешательства (сроки оценки результатов кардиоверсии варьируются от нескольких секунд до нескольких дней). В целом, электроимпульсная терапия позволяет восстановить синусовый ритм у значительного числа больных с ФП, однако без антиаритмической терапии часто развиваются рецидивы аритмии.

Первичной целью применения антиаритмических средств в сочетании с кардиоверсией прямым током являются увеличение вероятности восстановления синусового ритма (в результате снижения порога дефибрилляции) и профилактика рецидивов аритмии. Антиаритмическая терапия может быть начата амбулаторно или в стационаре непосредственно перед электрической кардиоверсией. Осложнения фармакотерапии включают в себя парадоксальное увеличение порога дефибрилляции, что было описано при использовании флекаинида [277], увеличение частоты желудочкового ритма при назначении препаратов IA и IC классов без препаратов, замедляющих атриовентрикулярную проводимость [256, 257, 278, 279], и развитие желудочковых аритмий (табл. 17).

У больных с изолированной ФП, сохраняющейся относительно недолго, вероятность раннего рецидива аритмии ниже, чем у больных с заболеванием сердца или длительно сохраняющейся ФП. Соответственно, в последних случаях антиаритмическая терапия приносит больше пользы. Предварительное применение антиаритмических препаратов более оправданно в случае неэффективности электрической кардиоверсии или развития рецидива аритмии непосредственно или в ближайшие сроки после вмешательства. В случае поздних рецидивов, а также при проведении первой кардиоверсии у больных с персистирующей ФП предварительное применение антиаритмических средств не обязательно. Антиаритмическую терапию рекомендуется назначить при второй попытке кардиоверсии, особенно при развитии раннего рецидива. Дополнительные попытки кардиоверсии (после второй) приносят ограниченную пользу. Они обоснованны у тщательно подобранных больных. Однако нечастая повторная кардиоверсия является приемлемой для пациентов, у которых рецидивы ФП сопровождаются выраженными симптомами.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что достижение терапевтических концентраций антиаритмических средств перед электрической кардиоверсией улучшает непосредственные результаты электроимпульсной терапии и снижает вероятность ранних рецидивов аритмии. После восстановления синусового ритма больных, которые принимают средства, удлиняющие интервал QT, следует наблюдать в стационаре в течение 24-48 ч с целью оценки частоты сердечных сокращений и своевременного купирования желудочко-

вой тахикардии по типу пируэт (табл. 18).

В рандомизированных исследованиях у больных, получавших ибутилид перед электрической кардиоверсией, частота восстановления синусового ритма была выше, чем у пациентов контрольной группы. Если первая попытка кардиоверсии оказывалась безуспешной, то у больных группы ибутилида повторные попытки электроимпульсной терапии были более эффективными [280,281].

d. Профилактика тромбоэмболий у больных с ФП, подвергающихся кардиоверсии

В рандомизированных исследованиях эффективность антитромботической терапии при кардиоверсии у больных с ФП или трепетанием предсердий не изучалась, однако в исследованиях случай-контроль риск тромбоэмболических осложнений составлял от 1 до 5% [265,282]. Риск находился в нижней части этого диапазона, когда больным проводили антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0) в течение 3-4 нед до и после кардиоверсии [62,269]. Если длительность ФП превышает 2 дня, то при подготовке к кардиоверсии обычно используют антикоагулянты. Manning и соавт [283] рекомендовали использовать чреспищеводную ЭхоКГ с целью идентификации больных, у которых отсутствует тромб в ушке левого предсердия и не требуется антикоагуляция, однако последующее исследование [284] и мета-анализ [285] продемонстрировали ненадежность такого подхода.

Если причиной большинства случаев инсульта у больных с ФП является тромб в ушке левого предсердия, то восстановление и удержание синусового ритма должно привести к снижению риска тромбоэмболий. Однако нет данных о том, что кардиоверсия и последующее сохранение синусового ритма эффективно снижают частоту тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Восстановление синусового ритма приводит к преходящей механической дисфункции левого предсердия и ушка левого предсердия (оглушение) [286], которая наблюдается после спонтанной, фармакологической [287,288] или электрической [288-290] кардиоверсии и после радиочастотной катетерной абляции трепетания предсердий [91]. Восстановление механической функции может задерживаться, что частично связано с длительностью эпизода ФП перед кардиоверсией [291-293]. Это позволяет объяснить, почему у некоторых больных без тромба в левом предсердии перед кардиоверсией в последующем развиваются тромбоэмболии [284]. Предположительно, тромб образуется в период оглушения и отрывается после восстановления механической функции, поэтому тромбоэмболии наблюдаются в первые 10 дней после восстановления ритма [84].

У больных с ФП или трепетанием предсердий, у ко-

торых выявлен тромб в ушке левого предсердия с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, имеется высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Им следует проводить антикоагуляцию в течение, по крайней мере, за 3 нед до и 4 нед после фармакологической или электрической кардиоверсии. В многоцентровом рандомизированном исследовании у 1222 больных с ФП, персистирующей более 48 ч, или трепетанием предсердий и ФП в анамнезе [294] тактику лечения выбирали с учетом результатов чреспищеводной ЭхоКГ или проводили стандартную терапию. В основной группе кардиоверсию откладывали, если при ЭхоКГ определялся тромб. В течение 3 нед применяли варфарин, а затем проводили повторную чреспищеводную ЭхоКГ, чтобы подтвердить растворение тромба. Перед кардиоверсией на короткий срок назначали гепарин, а в течение 4 нед после кардиоверсии продолжали лечение варфарином. Пациенты контрольной группы получали антикоагулянты в течение 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии. Чреспищеводную ЭхоКГ им не проводили. Риск инсульта в течение 8 нед после кардиоверсии был низким в обеих группах (0,81% в основной и 0,50% в контрольной). Частота успешной кардиоверсии была сопоставимой, а риск больших кровотечений достоверно не отличался. Применение чреспищеводной ЭхоКГ позволяло только сэкономить время перед кардиоверсией.

Антикоагуляцию рекомендуется проводить в течение 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии, если длительность ФП неизвестна или превышает 48 ч. Хотя при меньшей длительности ФП регистрировали образование тромба в левом предсердии и развитие системных эмболий, необходимость в антикоагулянтной терапии менее очевидна. Если развитие ФП сопровождается нестабильностью гемодинамики в виде стенокардии, инфаркта миокарда, шока или отека легких, то не следует откладывать кардиоверсию. В таких случаях перед электроимпульсной терапией или внутривенным введением антиаритмических средств целесообразно назначить внутривенно нефракционированный гепарин или подкожно низкомолекулярный гепарин.

Для профилактики поздних эмболических осложнений может потребоваться более длительная антикоагулянтная терапия. Длительность ее зависит от вероятности рецидива ФП и развития тромбоэмболических осложнений. Поздние осложнения, по-видимому, являются следствием образования тромба в результате оглушения предсердий и замедленного восстановления их сокращений после кардиоверсии. Случаи инсульта и системных эмболий описаны и у больных с трепетанием предсердий, подвергающихся кардиоверсии [295-297]. Соответственно, они нуждаются в антикоагулянтной терапии (схема ее может быть стандартной или выбранной под контролем чреспищеводной ЭхоКГ).

6. Удержание синусового ритма

а. Фармакотерапия

Как пароксизмальная, так и персистирующая ФП – это хроническое заболевание, которое рано или поздно у большинства больных рецидивирует [299-301]. Многие пациенты нуждаются в профилактической антиаритмической терапии, чтобы удержать синусовый ритм, устранить симптомы, улучшить толерантность к физической нагрузке и гемодинамику, предупредить развитие кардиомиопатии, вызванной тахикардией. Факторы, предрасполагающие к развитию рецидивов ФП (пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, увеличение левого предсердия и дисфункция левого желудочка), одновременно являются факторами риска тромбоэмболий, поэтому восстановление ритма может не привести к снижению вероятности развития тромбоэмболических осложнений. В исследованиях, в которых сравнивали стратегии контроля ритма и ЧСС у больных с персистирующей и пароксизмальной ФП [124, 126, 127, 130, 132], не было выявлено снижения смертности, частоты инсульта, госпитализаций, новых аритмий или тромбоэмболических осложнений в группе больных, у которых добивались сохранения синусового ритма.

б. Предикторы рецидивов ФП

У большинства больных с ФП в конечном итоге развивается рецидив аритмии. Исключение составляют пациенты с послеоперационной ФП и больные, у которых причиной аритмии являются преходящие или острые заболевания. Факторы риска частых рецидивов пароксизмальной ФП (более 1 эпизода в мес) включают в себя женский пол и наличие органического заболевания сердца [302]. В одном исследовании у больных с персистирующей ФП вероятность отсутствия аритмии в течение 4 лет после электрической кардиоверсии без профилактической антиаритмической терапии составляла менее 10% [300]. Факторы риска развития рецидивов ФП включали артериальную гипертензию, возраст старше 55 лет и длительность ФП более 3 мес. Повторные кардиоверсии и профилактическая медикаментозная терапия позволили избежать развития ФП примерно у 30% больных [300]. В этом исследовании факторами риска развития рецидивов аритмии были возраст старше 70 лет, длительность ФП более 3 мес и сердечная недостаточность [300]. Другими факторами риска рецидивирующей ФП являются увеличение левого предсердия и ревматический порок сердца.

После кардиоверсии могут развиваться различные доброкачественные аритмии, особенно желудочковая и наджелудочковая экстрасистолии, которые обычно проходят самостоятельно [266]. В случае гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами и неадекватной синхронизации возможно развитие более опасных

аритмий, таких как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [267, 268]. Условием безопасной и эффективной кардиоверсии являются нормальные сывороточные уровни калия. Кардиоверсия противопоказана при интоксикации сердечными гликозидами, так как в этом случае могут развиваться желудочковые тахикардии, которые трудно купировать.

У больных с длительно сохраняющейся ФП после кардиоверсии обычно определяется дисфункция синусового узла. Низкая частота желудочкового ритма у больного с ФП, не получающего лекарственных средств замедляющие атриовентрикулярное проведение, может указывать на нарушения проводимости. В таких случаях перед кардиоверсией возможна временная чрезвенная или чрескожная электрокардиостимуляция [269].

с. Общие подходы к антиаритмической терапии

Перед назначением любого антиаритмического препарата необходимо идентифицировать и устранить обратимые состояния, вызывающие ФП. В большинстве случаев причинами ФП являются ИБС, пороки клапанов, артериальная гипертензия или сердечная недостаточность. Если ФП развивается на фоне интоксикации алкоголем, то пациенту следует прекратить его употребление. После первого эпизода ФП постоянную антиаритмическую терапию на неопределенный срок назначают редко, хотя ее проведение в течение нескольких недель позволяет стабилизировать синусовый ритм после кардиоверсии. Если рецидивы аритмии развиваются на фоне антиаритмической терапии, то изменение ее может не потребоваться, если они возникают нечасто и протекают легко. Бета-блокаторы могут быть эффективными у больных, у которых ФП развивается только после физической нагрузки, однако какой-либо один фактор редко бывает причиной всех эпизодов аритмии, а у большинства пациентов не удается удержать синусовый ритм без антиаритмической терапии. Антиаритмический препарат следует выбирать с учетом его безопасности, наличия органического заболевания сердца, числа и характера предыдущих эпизодов ФП [303].

У больных с изолированной ФП лечение может быть начато с бета-блокатора, однако особенно эффективными являются флекаинид, пропафенон и соталол. Альтернативой могут служить амиодарон и дофетилид. Хинидин, прокаинамид и дизопирамид рекомендуют назначать только в случае неэффективности амиодарона или при наличии противопоказаний к его применению. Однако у больных с вагальной ФП применение дизопирамида, обладающего антихолинергической активностью, теоретически имеет преимущества. В этой ситуации флекаинид и амиодарон являются препаратами второй и третьей линии, в то время как назначение пропафенона не рекомендуется, так как он оказывает

слабое бета-блокирующее действие и может ухудшить течение ФП, опосредованной парасимпатической системой. У больных с адренергической ФП препаратами выбора являются бета-блокаторы, за ними следуют соталол и амиодарон. У больных с изолированной ФП, опосредованной адренергической активностью, назначение амиодарона менее оправдано. Вагальная ФП обычно сочетается с другими вариантами аритмии. У больных с ночной ФП следует исключить наличие апноэ во время сна.

Если терапия одним антиаритмическим препаратом оказывается неэффективной, то возможно назначение комбинированной терапии. Полезными комбинациями могут оказаться бета-блокатор, соталол или амиодарон в сочетании с препаратом IC класса, в некоторых случаях – антагонист кальция, такой как дилтиазем, в сочетании с препаратом IC класса, таким как флекаинид или пропафенон. Хорошо переносимый препарат со временем может оказывать проаритмогенное действие, если развиваются ИБС или СН или больной начинает прием других препаратов, взаимодействие с которыми способствует развитию аритмий. В связи с этим больного следует предупредить о возможном значении таких симптомов, как обмороки, стенокардия или одышка, и предостеречь в отношении применения препаратов других групп, которые удлиняют интервал QT.

Оптимальный подход к мониторингованию антиаритмической терапии зависит от выбора препарата, а также индивидуальных особенностей больного. В проспективных исследованиях предельные значения удлинения интервалов QRS и QT под влиянием антиаритмических средств не изучались. При использовании препаратов IC класса удлинение интервала QRS не должно превышать 50%. Проба с физической нагрузкой помогает выявить расширение комплекса QRS, наблюдающееся только при тахикардии. При лечении препаратами IA или III классов (возможным исключением является амиодарон) скорректированный интервал QT на фоне синусового ритма должен составлять менее 520 мс. Периодически следует контролировать уровни калия и магния в плазме и функцию почек, так как почечная недостаточность приводит к накоплению лекарственных веществ и способствует их проаритмогенному действию. В отдельных случаях рекомендуется контролировать функцию левого желудочка с помощью неинвазивных методов, особенно при появлении клинических признаков СН.

d. Выбор антиаритмических средств у больных с заболеваниями сердца

Алгоритмы поддерживающей антиаритмической терапии у больных с ФП (рис. 7-10) и определенными заболеваниями сердца были разработаны на основании прямых клинических исследований и экстрапо-

ляции опыта применения соответствующих препаратов в других ситуациях.

Сердечная недостаточность. Больные сердечной недостаточностью особенно восприимчивы к проаритмогенным эффектам антиаритмических препаратов за счет уязвимости миокарда и электролитного дисбаланса. В рандомизированных исследованиях продемонстрирована безопасность амиодарона и дофетилида (по отдельности) у больных сердечной недостаточностью [200,304]. Эти препараты рекомендуют использовать для удержания синусового ритма у больных с ФП и сердечной недостаточностью (рис. 9). Больные с дисфункцией левого желудочка и персистирующей ФП должны получать бета-блокаторы и ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II, так как эти препараты помогают контролировать ЧСС, улучшают функцию желудочков и увеличивают выживаемость [305-308].

Ишемическая болезнь сердца. При стабильном течении ИБС лечение может быть начато с бета-блокаторов, хотя целесообразность их применения подтверждается результатами только двух исследований [309,310]. Эффективность бета-блокаторов в удержании синусового ритма после кардиоверсии у больных с персистирующей ФП убедительно не доказана [310]. Соталол обладает высокой бета-блокирующей активностью и может рассматриваться как препарат первой линии у больных с ФП, страдающих ишемической болезнью сердца, так как она ассоциируется с увеличением токсичности длительной терапии амиодароном. Амиодарон повышает риск развития брадиаритмии, требующей имплантации постоянного водителя ритма, у пожилых людей с ФП, перенесших инфаркт миокарда [311], однако он имеет преимущества перед соталолом у больных сердечной недостаточностью [312,313]. Ни флекаинид, ни пропафенон не рекомендуют назначать в этих ситуациях, однако хинидин, прокаинамид и дизопирамид могут рассматриваться как препараты третьей линии у больных с ИБС. В исследовании DIAMOND-MI [314] у больных, перенесших инфаркт миокарда, антиаритмический эффект дофетилида нивелировал риск его проаритмогенного действия, что позволяет рассматривать дофетилид как препарат второй линии. У больных ИБС, не страдающих постинфарктным кардиосклерозом или сердечной недостаточностью, остается неясным, перевешивает ли польза дофетилида возможный риск, поэтому необходимы дополнительные исследования, прежде чем рекомендовать его применение у таких больных (рис. 9).

Гипертоническое сердце. Артериальная гипертензия является самым распространенным модифицируемым независимым фактором риска развития ФП и ее осложнений, включая тромбоэмболии [315,316]. Контроль АД может стать стратегией профилактики ФП. У больных с гипертрофией левого желудочка повышается риск раз-

вития желудочковой тахикардии по типу пируэт, связанной с ранней последеполяризацией желудочков [303, 317]. В связи с этим препараты IC класса и амиодарон имеют преимущества перед препаратами IA и III класса. При отсутствии ишемии миокарда или гипертрофии левого желудочка могут быть использованы пропафенон и флекаинид. Проаритмогенное действие одного препарата не позволяет предсказать ответ на другой. Если у больного с гипертрофией левого желудочка развивается желудочковая тахикардия по типу пируэт при лечении препаратом III класса, он может переносить препарат IC класса. Амиодарон вызывает удлинение интервала QT, но характеризуется очень низким риском индукции желудочковых аритмий. Однако экстракардиальная токсичность амиодарона заставляет считать его препаратом второй линии у таких пациентов. Он становится препаратом первой линии при наличии выраженной гипертрофии левого желудочка. Если амиодарон и соталол оказываются неэффективными или их применение невозможно, то могут быть использованы дизопирамид, хинидин или прокаинамид.

Бета-блокаторы могут быть препаратами первой линии у больных инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией. По сравнению с пациентами с изолированной ФП у больных артериальной гипертонией выше вероятность сохранения синусового ритма после кардиоверсии, персистирующей ФП при лечении бета-блокаторами [318]. Препараты, модулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшают структурные изменения сердца [319]. По данным ретроспективного когортного исследования (база данных, включающая в себя 8 млн пациентов), применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в течение 4,5 лет сопровождалось снижением частоты ФП по сравнению с таковой при лечении антагонистами кальция [320]. У больных группы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) терапия иАПФ рамиприлом [321-323] или блокатором рецепторов ангиотензина II лозартаном [324, 325] привела к снижению риска инсульта. Сходный эффект был отмечен при применении периндоприла в подгруппе больных с ФП, перенесших инсульт [326]. Риск развития ФП и инсульта значительно снизился при лечении лозартаном по сравнению с ателололом у больных с АГ и электрокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ, несмотря на сопоставимое снижение АД в двух группах [16]. У больных с ФП лозартан оказался более эффективным в профилактике первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт миокарда (ИМ)) и сердечно-сосудистой смертности, чем у больных с синусовым ритмом [327]. Благоприятные эффекты бета-блокаторов и препаратов, воздействующих на РААС, по крайней мере, частично могут опосредоваться снижением АД.

7. Немедикаментозная терапия фибрилляции предсердий

Неоднозначная эффективность и потенциальная токсичность антиаритмических средств послужили основанием для изучения нефармакологических методов профилактики и контроля ФП.

а. Хирургическая абляция

Десятилетний опыт исследований в 80-х годах позволил определить необходимые условия эффективного хирургического лечения ФП, включая полную ликвидацию очагов циркуляции возбуждения в предсердиях в сочетании с сохранением транспортной функции синусового узла и предсердий. Обоснованием хирургического лечения послужила гипотеза о том, что циркуляция возбуждения является основным механизмом развития и сохранения ФП [328]. Было высказано предположение о том, что пересечение ткани предсердий в определенных участках может создать препятствия для проведения возбуждения и предупредить развитие стойкой ФП. В результате была разработана техника операции «лабиринта» [329].

В последующем техника операции была трижды модифицирована (изоляция легочных вен, соединение разделяющих линий с митральным кольцом и создание электрических барьеров в правом предсердии) [330]. По данным 15-летнего наблюдения больных, которым проводились операции на митральном клапане, эффективность хирургического лечения ФП составляет около 95% [331]. В других исследованиях эффективность была равной примерно 70% [332]. При выполнении вмешательства транспортная функция предсердий сохраняется, а при ампутации или облитерации ушка левого предсердия значительно снижается риск послеоперационных тромбоэмболий. Возможные осложнения включают в себя смерть (1%, если вмешательство является изолированным), необходимость в постоянной электрокардиостимуляции (при поражении правого предсердия), повторные кровотечения, вынуждающие проводить повторное вмешательство, нарушение транспортной функции предсердий, поздние предсердные аритмии (особенно трепетание предсердий) и образование свища между предсердием и пищеводом.

Несмотря на высокую эффективность, оперативный метод не нашел широкого применения. Исключение составляют больные, которым проводятся операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. В настоящее время изучается эффективность ряда менее инвазивных вмешательств с использованием торакоскопа и катетера [332]. Если будут подтверждены их эффективность и безопасность, то эти методы смогут использоваться у большего числа больных с ФП.

b. Катетерная абляция

Первоначальная радиочастотная катетерная абляция имитировала хирургический метод и обеспечивала образование линейных рубцов в области эндокарда предсердий [333]. Хотя эффективность вмешательства достигала примерно 40-50%, она сопровождалась достаточно высокой частотой осложнений, что препятствовало использованию этого подхода [38]. Позднее было показано, что причиной ФП часто являются импульсы, образующиеся в области устьев легочных вен. Ликвидация этих очагов приводила к устранению ФП, что повысило интерес к дальнейшему изучению катетерной абляции [38]. У 45 больных с пароксизмальной ФП абляция очагов повышенного автоматизма в области легочных вен сопровождалась отсутствием эпизодов ФП в течение в среднем 8 мес у 62% пациентов, однако в 70% случаев потребовались повторные вмешательства [38]. В другом исследовании эффективность абляции составила 86% в течение 6 мес [334]. Последующие исследования показали, что импульсы могут возникать во множественных участках правого и левого предсердий, включая заднюю стенку левого предсердия, верхнюю полую вену, вену Маршалла, crista terminalis, межпредсердную перегородку и коронарный синус [335]. В связи с этим были предложены модификации вмешательства, предполагающие линейную абляцию левого предсердия и/или абляцию митрального перешейка [336].

Техника абляции развивалась от первых попыток идентификации отдельных эктопических очагов до круговой изоляции всей мускулатуры легочных вен. В серии наблюдений у 73% из 70 больных отсутствовали пароксизмы ФП в течение в среднем 4 мес после изоляции легочных вен (без антиаритмической терапии), хотя в 29 случаях пришлось провести повторное вмешательство, чтобы добиться этой цели. В первые 2 мес после абляции возможно развитие преходящей ФП [337]. Изоляция легочных вен под контролем внутрисердечной ЭхоКГ позволила добиться отсутствия пароксизмов ФП или трепетания предсердий в течение 2 мес после вмешательства примерно у 80% больных пароксизмальной ФП [338], однако эффективность лечения была ниже у пациентов с дисфункцией сердца [339]. Другой подход [340,341] предполагает круговое воздействие энергии радиочастотного излучения на наружную поверхность устьев легочных вен. В течение в среднем 9 мес после вмешательства эпизоды ФП отсутствовали у 83% из 26 больных, при этом 62% пациентов не получали антиаритмические средства. К настоящему времени накоплен опыт почти у 4000 больных [341]. Эффективность составила примерно 90% у больных с пароксизмальной ФП и 80% у больных с персистирующей ФП [339,342,343].

В другом исследовании эффективность радиочастот-

ной катетерной абляции составила 91% через 1 год [344]. Восстановление синусового ритма после катетерной абляции привело к значительному улучшению функции ЛЖ, переносимости физической нагрузки, симптомов и качества жизни (обычно в первые 3-6 мес) даже при наличии заболевания сердца и при адекватном контроле желудочкового ритма перед абляцией [345]. Хотя в этом исследовании отсутствовала контрольная группа больных СН, в другом исследовании катетерная абляция ФП сопровождалась снижением заболеваемости и смертности от СН и тромбоэмболий [346].

У отдельных больных радиочастотная катетерная абляция атриовентрикулярного узла и имплантация водителя ритма вызывали уменьшение симптомов ФП и улучшение качества жизни по сравнению с медикаментозной терапией [140-142,347-349]. При мета-анализе 10 исследований у больных с ФП [143] обнаружено улучшение симптомов и качества жизни после абляции и электрокардиостимуляции.

Несмотря на эти успехи, отдаленные результаты катетерной абляции нуждаются в дополнительном изучении. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у большинства больных рецидивы ФП не возникают в течение 1 года или более [350-352]. Однако необходимо учитывать, что рецидивы ФП могут быть бессимптомными и не всегда распознаются врачами и больными. Неясно, можно ли говорить об элиминации ФП или трансформации ее в бессимптомную форму пароксизмальной ФП. Решение этого вопроса имеет важное значение для определения длительности антикоагулянтной терапии у больных с факторами риска инсульта. Кроме того, имеется мало информации об эффективности абляции у больных СН и другими тяжелыми заболеваниями сердца, у которых ниже вероятность подавления рецидивов ФП.

К осложнениям катетерной абляции относятся типичные последствия любой катетеризации сердца, а также специфические нежелательные эффекты. Серьезные осложнения развивались примерно в 6% случаев и включали в себя стеноз легочной вены, тромбоэмболии, свищи между предсердием и пищеводом и трепетание левого предсердия [343]. Первоначальная техника абляции сопровождалась неприемлемой частотой стеноза легочной вены [334,353], которую удалось значительно снизить в результате изменения техники вмешательства. В настоящее время стараются воздействовать не на легочные вены, а на окружающие ткани, чтобы отделить устья вен от проводящей ткани левого предсердия. Использование внутрисердечной ЭхоКГ, позволяющей выявить образование микропузырьков и титровать энергию радиочастотного излучения, также позволило снизить частоту стеноза легочных вен [338].

Эмболический инсульт относится к числу самых серьезных осложнений катетерной аблации у больных с ФП. Его частота варьируется от 0 до 5 %. Более интенсивная антикоагуляция снижает риск образования тромба во время аблации [354]. Результаты ограниченного числа сравнительных исследований свидетельствуют о том, что более агрессивная антикоагуляция может снизить частоту тромбоэмболических осложнений, связанных с катетерной аблацией.

При выполнении аблации по методам Rappone [355,356] и Haissaguerre [356] описаны сравнительно редкие случаи образования свищей между предсердием и пищеводом. Риск развития этого осложнения выше при распространенной аблации задней стенки левого предсердия. Типичные проявления включают в себя внезапно возникающие неврологические симптомы или эндокардит. Большинство больных, к сожалению, умирает. Во время аблации по поводу ФП может развиваться трепетание левого предсердия [357], которое является показанием к повторной аблации [358].

Перспективы катетерной аблации у больных с ФП. Разработка катетерной аблации является важным достижением в борьбе с ФП, которое позволяет улучшить результаты лечения у большого числа больных, у которых фармакологическая или электрическая кардиоверсия не позволяют восстановить синусовый ритм. Имеющиеся данные демонстрируют эффективность этого метода лечения у подобранных больных с ФП, хотя проведенные исследования не позволяют выбрать оптимальное положение катетера или оценить абсолютную частоту сохранения синусового ритма. При решении вопроса о целесообразности аблации следует учитывать как возможную пользу, так и потенциальный риск в ближайшем и отдаленном периодах. Эффективность и частота осложнений в разных исследованиях существенно отличаются, что связано с особенностями больных и течения ФП, критериями эффективности, продолжительностью наблюдения и техническими аспектами. Проведение двойных слепых исследований практически невозможно, однако сохраняется необходимость в рандомизированных исследованиях со слепым анализом клинических исходов. При изучении эффективности и нежелательных эффектов различных методов аблации следует оценивать ее влияние на качество жизни и частоту рецидивов аритмии в сравнении с таковыми при фармакологическом контроле ритма или аблации атриовентрикулярного узла с электрокардиостимуляцией.

с. Подавление фибрилляции предсердий путем электрокардиостимуляции

В нескольких исследованиях изучалась роль стимуляции предсердий (только миокарда правого предсер-

дия или нескольких участков) в профилактике рецидивов пароксизмальной ФП. У больных с брадикардией риск развития ФП на фоне стимуляции предсердий ниже, чем при стимуляции желудочков [359]. Результаты ряда рандомизированных исследований у больных с дисфункцией синусового узла и нормальной атриовентрикулярной проводимостью продемонстрировали более высокую эффективность предсердной или двухкамерной электрокардиостимуляции в профилактике ФП по сравнению со стимуляцией желудочков [360-363]. Механизмы профилактического действия предсердной стимуляции у больных с дисфункцией синусового узла включают в себя уменьшение дисперсии реполяризации, вызванной брадикардией, и подавление предсердных экстрасистол. Предсердная или двухкамерная электрокардиостимуляция поддерживает синхронность атриовентрикулярного проведения, предупреждает ретроградное проведение, которое может вызвать клапанную регургитацию и электрофизиологические изменения, связанные с растяжением предсердия. Хотя предсердная стимуляция сопровождается пониженным риском развития ФП и инсульта по сравнению с таковым при желудочковой стимуляции у больных с брадиаритмиями, польза стимуляции как метода первой линии профилактики рецидивов ФП не доказана.

д. Внутренние предсердные дефибрилляторы

На протяжении последних 10 лет отмечается интерес к внутренней кардиоверсии у больных с ФП [135]. На основании результатов интенсивных, фундаментальных и клинических исследований было разработано устройство, позволяющее регистрировать активность предсердий и желудочков и проводить кардиоверсию и стимуляцию. Действие имплантируемого предсердного дефибриллятора изучалось у 290 больных со средней фракцией выброса левого желудочка более 50%, которые не ответили на лечение 4-мя антиаритмическими препаратами [135]. Частота восстановления синусового ритма составила 93%. Благодаря быстрому купированию пароксизмов ФП интервал между рецидивами увеличился. Разработаны несколько устройств, которые позволяют проводить предсердную кардиоверсию и дефибрилляцию желудочков и электростимуляцию желудочков и предсердий. Они могут быть использованы для лечения как предсердных, так и желудочковых аритмий.

Важным ограничением предсердных дефибрилляторов, не связанным с эффективностью, является дискомфорт, возникающий при нанесении шока с энергией более 1 Дж. Показанием к имплантации кардиовертера служат нечастые и плохо переносимые пароксизмы ФП, которые одновременно являются показанием к катетерной аблации. В связи с этим имплантируемые предсердные дефибрилляторы целесообразно использовать у боль-

ных с дисфункцией ЛЖ, которым показана имплантация желудочкового дефибриллятора.

С. Первичная профилактика

Хотя методы первичной профилактики ФП широко не изучались, высказывались предположения о том, что синхронизированная стимуляция предсердий или атриовентрикулярного узла может снизить частоту ФП у больных с брадикардией по сравнению со стимуляцией желудочков [359,360]. Однако исследования у больных с пароксизмальными предсердными тахикардиями не подтвердили пользу предсердной стимуляции [360,365,366]. На другое возможное направление первичной профилактики указали результаты анализа клинических исследований ингибиторов РААС [56,367]. В исследованиях LIFE [16] и CHARM [368] лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II лозартаном и кандесартаном привело к снижению частоты ФП у больных АГ и гипертрофией ЛЖ [16] и СН [21,368]. Эти результаты в сочетании с более высокой безопасностью этих препаратов по сравнению с антиаритмическими средствами свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут играть роль в первичной профилактике развития или рецидивирования ФП у больных АГ, ИМ, СН или СД. Результаты мета-анализа 11 клинических исследований более чем у 56 000 больных с различными ССЗ свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают частоту ФП [55].

Высказывались предположения о том, что статины также предупреждают развитие ФП, хотя их эффективность с этой точки зрения не изучалась [369,370]. Липиды, входящие в состав пищи, могут оказывать влияние на восприимчивость к развитию ФП [371]. У 449 больных ИБС, которых наблюдали в течение 5 лет, терапия статинами привела к снижению частоты ФП, причем этот эффект отсутствовал при использовании других гиполипидемических средств [369]. Недостаток информации пока не позволяет дать рекомендации по первичной профилактике ФП в различных группах риска с использованием диетотерапии, фармакотерапии, стимуляции или других устройств.

IX. Рекомендуемые стратегии лечения

А. Обзор алгоритмов ведения больных с ФП

При выборе алгоритма ведения больных с ФП необходимо учитывать ее тип (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), наличие причины, принятое решение по поводу восстановления и удержания синусового ритма, контроля частоты желудочкового ритма и антитромботической терапии (рис. 7-10).

1. Впервые выявленная ФП

При наличии ФП не всегда легко выяснить, когда она

появилась, особенно если симптомы аритмии минимальные или отсутствуют. Если эпизоды ФП проходят самостоятельно, то применение антиаритмических препаратов для их профилактики обычно не требуется за исключением тех случаев, когда ФП сопровождается выраженными симптомами, такими как гипотония, ишемия миокарда или СН. Результаты исследования AFFIRM показали [132], что при наличии факторов риска инсульта антикоагулянтная терапия приносит пользу даже в случае восстановления синусового ритма. Таким образом, развитие ФП у больных с факторами риска тромбэмболических осложнений является основанием для неотложного назначения длительной антикоагулянтной терапии, если у пациентов отсутствуют обратимые причины аритмии, такие как гипертиреоз.

Если ФП персистирует, то можно смириться с ее переходом в постоянную форму. В таких случаях необходимы антитромботическая терапия и контроль частоты желудочкового ритма. Хотя может показаться целесообразной (по крайней мере однократно) попытка восстановить синусовый ритм. Исследование AFFIRM продемонстрировало отсутствие разницы выживаемости или качества жизни при сравнении стратегий контроля ритма и ЧСС [132]. В других исследованиях, в которых изучался этот вопрос, были получены сходные данные [124,126,127,130]. Следовательно, решение о попытке восстановления синусового ритма следует принимать с учетом тяжести симптомов аритмии и потенциального риска антиаритмической терапии. Если решено восстановить и удерживать синусовый ритм, то перед кардиоверсией следует назначить антикоагулянты и добиться контроля ЧСС. Хотя длительная антиаритмическая терапия может не потребоваться для профилактики рецидивов ФП после кардиоверсии, непродолжительное применение антиаритмических средств может быть полезным. У больных с ФП, сохраняющейся более 3 мес, после кардиоверсии часто развиваются ранние рецидивы аритмии. В таких случаях перед кардиоверсией может быть начата антиаритмическая терапия (после адекватной антикоагуляции) с целью снижения вероятности рецидива. Длительность терапии должна быть короткой (например, 1 мес).

2. Рецидивирующая пароксизмальная фибрилляция предсердий

Если пароксизмы ФП короткие или сопровождаются минимальными симптомами, то целесообразно избегать назначения антиаритмических препаратов, однако появление более выраженных симптомов обычно служит основанием для назначения антиаритмической терапии. В обеих ситуациях необходимы контроль ЧСС и профилактика тромбэмболий. Для конкретного больного могут оказаться эффективными несколько антиаритмических препаратов. Выбор препарата пер-

вой линии основывается, в основном, на безопасности и переносимости (рис. 9). Если заболевание сердца отсутствует или выражено минимально, начинать лечение рекомендуется с флекаинида, пропафенона или соталола, так как они обычно хорошо переносятся и характеризуются сравнительно низким риском токсичности. Пациенты, которые хорошо переносят эти препараты, могут самостоятельно принимать их по мере необходимости в случае развития ФП, а не постоянно. Препаратами второй и третьей линии являются амиодарон, дофетилид, дизопирамид, прокаинамид или хинидин, которые чаще вызывают нежелательные реакции. Альтернативой терапии амиодароном или дофетилидом при неэффективности препаратов первой линии могут быть изоляция легочных вен или модификация левого предсердия. Если ФП опосредована парасимпатической системой, то на начальном этапе лечения целесообразно использовать дизопирамид или флекаинид, а при адренергической ФП – бета-блокатор или соталол. При выраженных симптомах и неэффективности антиаритмической терапии может быть проведена абляция левого предсердия.

У многих больных с органическими причинами ФП имеются СН, ИБС или АГ. Причинами ФП могут быть и другие заболевания сердца, поэтому врач должен определить главное из них. У больных СН с целью сохранения ритма целесообразно использовать амиодарон или дофетилид из соображений безопасности. Больным ИБС часто требуются бета-блокаторы, поэтому лечение часто начинают с соталола, обладающего бета-блокирующей активностью (если отсутствует сердечная недостаточность). Амиодарон и дофетилид считают препаратами второй линии. Вопрос о назначении дизопирамида, прокаинамида или хинидина решают индивидуально.

Выбор антиаритмических препаратов у больных АГ затруднен в связи с отсутствием проспективных контролируемых исследований, в которых сравнивались безопасность и эффективность лечения ФП у таких пациентов. У больных АГ без гипертрофии ЛЖ могут иметь преимущества флекаинид и пропафенон, не вызывающие удлинения реполяризации или интервала QT. В связи с этим с них рекомендуют начинать лечение. Если эти препараты оказываются неэффективными или вызывают

побочные эффекты, то средствами второй линии могут служить амиодарон, дофетилид или соталол. Дизопирамид, прокаинамид и хинидин в этой ситуации считают препаратами третьей линии. Наличие гипертрофии миокарда повышает риск проаритмогенного действия и развития желудочковой тахикардии по типу пирует. Препаратом выбора считают амиодарон, учитывая его относительную безопасность по сравнению с другими препаратами.

Эффективность антиаритмической терапии недостаточно изучена в рандомизированных исследованиях во всех группах больных с ФП. Предложенные алгоритмы выбора лекарственных средств разработаны на основании мнения экспертов и могут быть пересмотрены по мере появления новых данных.

3. Рецидивирующая персистирующая фибрилляция предсердий

Если рецидив ФП не сопровождается симптомами или они минимальные, то может быть назначена терапия, направленная на контроль ЧСС и профилактику тромбоэмболий. Если выраженные симптомы указывают на целесообразность восстановления синусового ритма, то перед кардиоверсией применяют антиаритмические препараты (в сочетании со средствами, вызывающими уменьшение ЧСС, и антикоагулянтами). Алгоритм выбора антиаритмического препарата такой же, как при пароксизмальной ФП. Если симптомы сохраняются на фоне контроля ЧСС, а антиаритмическая терапия плохо переносится или неэффективна, то могут быть использованы немедикаментозные методы лечения (абляция левого предсердия, операция “лабиринт” или абляция атриовентрикулярного узла с кардиостимуляцией).

4. Постоянная фибрилляция предсердий

Постоянная ФП развивается, если не удастся удержать синусовый ритм после кардиоверсии или врач и больной приняли решение отказаться от попыток восстановления синусового ритма. Важно обеспечить контроль частоты желудочкового ритма и использовать антитромботические средства у всех больных, относящихся к этой категории.

Литература

- Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
- Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.
- Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. J Electrocardiol 1999;32:315–9.
- 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.
- 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.
- Deleted in proof.
- Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. Epidemiology 2003;14:666–72.
- Le Heuzey JY, Paziad O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. Am Heart J 2004;147:121–6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455–61.
- Crijns HJ, Tjerdema 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–8.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Intern Med 1999; 131: 688–95.
- 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.
- 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.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002; 54: 230–46.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation 1997; 95: 572–6.
- 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.
- Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:560–6.
- Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. Circulation 2004;109:828–32.
- 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.
- Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. Circulation 2002;106:2479–85.
- Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1631–5.
- 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.
- Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation 1994; 89:1665–80.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959;58:59–70.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yamada T, Fukunaga M, Shimonaga 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.
- 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.
- 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, Haaksmma 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 CI, 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 nonrheumatic 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 nonvalvular 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 An-Ticoagulation 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 1-2 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, Lilienthal 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 ratecontrol 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, Lilienthal 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. Lonnholm 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.
148. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183–7.
149. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–8.
150. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144–52.
151. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991;91:156–61.
152. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
153. van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936–43.
154. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;279:1273–7.
155. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1999;318:1324–7.
156. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346–9, A9.
157. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–9.
158. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349–55.
159. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993;328:148]. *N Engl J Med* 1992;327:1406–12.
160. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406–12.

- rillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505–11.
161. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
162. Deleted in proof.
163. Deleted in proof.
164. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–62.
165. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
166. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897–902.
167. Ode'n A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117:493–9.
168. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970–9.
169. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745–52.
170. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
171. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588–93.
172. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690–8.
173. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–6.
174. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999;159:1322–8.
175. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958–64.
176. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–91.
177. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
178. European Stroke Prevention Study. *ESPS Group. Stroke* 1990;21:1122–30.
179. Posada IS, Barriaes V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *LASAF Pilot Study Group. Am Heart J* 1999;138:137–43.
180. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–54.
181. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997;157:1237–40.
182. Deleted in proof.
183. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:215–7.
184. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004; 109: 997–1003.
185. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119:645–94S.
186. Murray RD, Deitcher SR, Shah A, et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:200–8.
187. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001; 119:220S–7S.
188. Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1249–52.
189. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9–14.
190. Halperin JL, Gomberg-Maitland M. Obliteration of the left atrial appendage for prevention of thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1259–61.
191. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1722–7.
192. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;63:925–9.
193. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649–54.
194. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:58–61.
195. Capucci A, Boriani G, Rubino I, et al. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994;43:305–13.
196. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:129–47.
197. Falk RH, Pollak A, Singh SN, et al. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:385–90.
198. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD, et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999;137:1062–9.
199. Sedgwick ML, Lip G, Rae AP, et al. Chemical cardioversion of atrial fibrillation with intravenous dofetilide. *Int J Cardiol* 1995; 49:159–66.
200. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857–65.
201. Lindeboom JE, Kingma JH, Crijns HJ, et al. Efficacy and safety of intravenous dofetilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2000;85:1031–3.
202. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385–90.
203. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58:496–8.
204. Suttrop MJ, Kingma JH, Lie AH, et al. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;63:693–6.
205. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:69–72.
206. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:693–7.
207. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:2114–7.
208. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, et al. Reversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous flecainide. *Am J Cardiol* 1991;67:137–41.
209. Barranco F, Sanchez M, Rodriguez J, et al. Efficacy of flecainide in patients with supraventricular arrhythmias and respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:42–4.
210. Baldi N, Russo VA, Lenti V, et al. Relation between plasma levels and efficacy of flecainide and propafenone for treatment of atrial fibrillation of recent onset. *New Trends Arrhythmias* 1993;9:899–906.
211. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997;96:4298–306.
212. Guo GB, Ellenbogen KA, Wood MA, et al. Conversion of atrial flutter by ibutilide is associated with increased atrial cycle length variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1083–9.
213. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414–9.
214. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998;79:568–75.
215. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated

- intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996;94:1613–21.
216. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1082]. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130–6.
217. Bertini G, Conti A, Fradella G, et al. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachyarrhythmias. *J Emerg Med* 1990;8:15–20.
218. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355–8.
219. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:621–5.
220. Fresco C, Proclemer A, Pavan A, et al. Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)-2 Investigators. *Clin Cardiol* 1996;19:409–12.
221. Stroobandt R, Stiehl B, Hoebechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:418–23.
222. Bellandi F, Cantini F, Pedone T, et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1995;18:631–4.
223. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–6.
224. Weiner P, Ganam R, Ganem R, et al. Clinical course of recent-onset atrial fibrillation treated with oral propafenone. *Chest* 1994; 105: 1013–6.
225. Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997;80:518–9.
226. Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, et al. Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:1275–8.
227. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F, et al. A randomized study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995;9:277–83.
228. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079–82.
229. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462–5.
230. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054–9.
231. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521–8.
232. Opolski G, Stanislawski J, Gorecki A, et al. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;20:337–40.
233. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1990;65:679–80.
234. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997;79:53–7.
235. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 117: 1538–45.
236. Kerin NZ, Fattel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs. quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156:49–53.
237. Hohnloser SH, van de LA, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:852–8.
238. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, et al. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995;76:495–8.
239. Madrid AH, Moro C, Marin-Huerta E, et al. Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993;14:1127–31.
240. Deleted in proof.
241. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503–6.
242. Singh S, Saini RK, DiMarco J, et al. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group. *Am J Cardiol* 1991;68:1227–30.
243. Jordaens L. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643–8.
244. Deleted in proof.
245. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J* 1997;18:649–54.
246. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sotalol Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1995; 129: 739–48.
247. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyroidotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 327–33.
248. Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997; 58: 55–61.
249. Deleted in proof.
250. Pilati G, Lenzi T, Trisolino G, et al. Amiodarone versus quinidine for conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Curr Ther Res* 1991;49:140–6.
251. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384–91.
252. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF, et al. The role of oral 1C antiarrhythmic drugs in terminating atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:4–8.
253. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:548–53.
254. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1345–7.
255. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542–7.
256. Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? *Circulation* 1990;82:2248–50.
257. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern [published erratum appears in *Circulation* 1991;83:1124]. *Circulation* 1990;82:1718–23.
258. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;267:3289–93.
259. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, et al. Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2003;91:1437–41.
260. Levy S, Ricard P, Gueunoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997;96:253–9.
261. Lesser MF. Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;66:1267–8.
262. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348–50.
263. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J, et al. Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:764–8.
264. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23:208–16.
265. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:851–5.
266. Rabbino MD, Likoff W, Dreifus LS. Complications and limitations of direct current countershock. *JAMA* 1964;190:417–20.
267. Lown B, Kleiger R, Williams J. Cardioversion and digitalis drugs: changed threshold to electric shock in digitalized animals. *Circ Res* 1965;17:519–31.
268. Aberg H, Cullhed I. Direct current countershock complications. *Acta Med Scand* 1968;183:415–21.
269. Mancini GB, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982;104:617–21.
270. Timmermans C, Rodriguez LM, Ayers GM, et al. Effect of electrode length on atrial defibrillation thresholds. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:582–7.
271. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167–73.
272. Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, et al. Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:122–8.

273. Rossi M, Lown B. The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967;19:234–8.
274. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41–6.
275. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53–9.
276. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, et al. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004;93:1495–9.
277. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;64:1317–21.
278. Crijns HJ, Van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 1988;62:1303–6.
279. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Effects of flecainide on the atrial defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989;63:112–4.
280. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849–54.
281. Li H, Natale A, Tomassoni G, et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1096–8, A10.
282. Naccarelli GV, Dell’Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:36D–45D.
283. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, et al. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993;328:750–5.
284. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994;89:2509–13.
285. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995;129:71–5.
286. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for ‘atrial stunning’ as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:307–16.
287. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1092–10.
288. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;78:435–9.
289. Bellotti P, Spirito P, Lupi G, et al. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1199–202.
290. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F, et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998;81:1125–9.
291. Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, et al. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:944–7.
292. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995;75:624–6.
293. Grimm RA, Leung DY, Black IW, et al. Left atrial appendage ‘stunning’ after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;130:174–6.
294. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–20.
295. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of ‘common’ atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996;110:1001–3.
296. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997;95:962–6.
297. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, et al. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group. Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:4268–72.
298. Deleted in proof.
299. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489–96.
300. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156:2585–92.
301. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, et al. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:147R–51R.
302. Suttrop MJ, Kingma JH, Koomen EM, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993;71:710–3.
303. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;85:3–11.
304. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77–82.
305. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:399–405.
306. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D–8D.
307. Naccarelli GV, Hynes BJ, Wolbrette DL, et al. Atrial fibrillation in heart failure: prognostic significance and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S281–S286.
308. Meng F, Yoshikawa T, Baba A, et al. Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2003;9:398–403.
309. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:170–5.
310. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139–46.
311. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, et al. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:249–54.
312. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators [published errata appear in *Lancet* 1997;349:1180 and 1997;349:1776]. *Lancet* 1997; 349: 667–74.
313. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators [published erratum appears in *Lancet* 1997 Jun 14;349(9067):1776]. *Lancet* 1997;349:675–82.
314. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2052–8.
315. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, et al. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002;359:593–603.
316. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:93–100.
317. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, et al. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115–72.
318. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004;6:343–50.
319. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–6.
320. L’Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:159–64.
321. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
322. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699–702.

323. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116–21.
324. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
325. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855–64.
326. Arima H, Hart RG, Colman S, et al. Perindopril-based blood pressurelowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36:2164–9.
327. Wachtell K, Horneftam B, Lehto M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705–11.
328. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, et al. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996;224:267–73.
329. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:250–62.
330. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:473–84.
331. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126: 2016–21.
332. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:147–57.
333. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:S296–S309.
334. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100:1879–86.
335. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176–83.
336. Hocini M, Sanders P, Jais P, et al. Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1467–71.
337. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463–5.
338. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1335–40.
339. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–40.
340. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619–28.
341. Pappone C, Santinelli V. The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1226–30.
342. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355–60.
343. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100–5.
344. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044–53.
345. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373–83.
346. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized longterm study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185–97.
347. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999;99:1587–92.
348. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1634–9.
349. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998;79:543–7.
350. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112: 307–13.
351. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873–6.
352. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005;111:2875–80.
353. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409–17.
354. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:474–7.
355. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:2724–6.
356. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, et al. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:960–2.
357. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1071–9.
358. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;110:3036–42.
359. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210–6.
360. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1385–91.
361. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1097–104.
362. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–62.
363. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:240–3.
364. Deleted in proof.
365. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;6:371–9.
366. Friedman PA, Ip JH, Jazayeri M, et al. The impact of atrial prevention and termination therapies on atrial tachyarrhythmia burden in patients receiving a dual-chamber defibrillator for ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:103–10.
367. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, et al. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004;147:1061–5.
368. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. on behalf of the CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997–2004.
369. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379–83.
370. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343–5.
371. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368–73.

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

В. А. Сулимов

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

В данном номере журнала опубликована вторая, завершающая часть Рекомендаций американской коллегии кардиологов, американской кардиологической ассоциации и европейского общества кардиологов 2006 г. по ведению больных с фибрилляцией предсердий (ФП).

Первая версия Рекомендаций по ведению больных с ФП была опубликована в 2001 г. За эти годы в крупных международных исследованиях получена принципиально новая информация, что требует дополнения либо коррекции некоторых существовавших ранее положений, касающихся как диагностики, так и лечения больных с ФП.

Во – первых, это касается сравнения 2-х долгосрочных тактик лечения больных с ФП: восстановление синусового ритма с последующей попыткой его удержания с помощью постоянного приема того или иного антиаритмического препарата (тактика контроля ритма) либо сохранение ФП с проведением адекватной коррекции частоты желудочковых сокращений одновременно с полноценной антитромботической (непрямые антикоагулянты или антиагреганты) терапией (тактика контроля ЧСС).

Вопросу, какая из этих двух тактик предпочтительнее, было посвящено 5 различных по масштабу международных многоцентровых исследований: PIAF (2000) Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation, AFFIRM (2002) Atrial Fibrillation Follow-Up in Rhythm Management, RACE (2002) Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation, STAF (2003) Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation, HOT CAF (2004) How to Treat Chronic Atrial Fibrillation.

Наиболее крупным и значимым из них является исследование AFFIRM. До опубликования его результатов формальная логика врача заставляла нас считать, что у всех больных с рецидивирующей ФП (пароксизмальной или персистирующей) тактика контроля ритма лучше тактики контроля ЧСС. Как выяснилось, это далеко не так. Результаты всех 5 исследований, в особенности AFFIRM и RACE, показали, что для больных старше 65 лет или имеющих факторы риска возникновения ишемического инсульта эти 2 стратегии являются паритетными.

Возможно, что у лиц более молодого возраста, у больных ФП, не имеющих факторов риска инсульта, а также при наличии признаков хронической сердечной недоста-

точности стратегия контроля ритма может оказаться предпочтительнее, однако на сегодняшний день убедительной доказательной базы этому пока нет.

Таким образом, выбор тактики лечения каждого конкретного больного с ФП значительно усложнился и требует от врача большой ответственности в принятии правильного решения на основании оценки множества факторов.

Во-вторых, произошли определенные изменения в оценке эффективности существующих антиаритмических препаратов в отношении их купирующей активности при пароксизмальной и персистирующей форме ФП. На основании результатов рандомизированных плацебоконтролируемых исследований и в зависимости от степени эффективности все существующие антиаритмические средства разделены на 3 категории: на препараты с доказанной эффективностью (дофетилид, флекаинид, ибутилид, пропафенон и амиодарон), менее эффективные или недостаточно изученные препараты (дизопирамид, прокаинамид и хинидин) и препараты, которые не следует применять для купирования ФП (дигоксин и соталол).

На сегодняшний день в России сложилась крайне сложная ситуация с антиаритмическими средствами, которые могут быть использованы для устранения пароксизмальной или персистирующей формы ФП.

Несмотря на то, что почти все из перечисленных антиаритмических препаратов зарегистрированы и разрешены к применению в России, реально из быстро действующих и доказавших свою эффективность препаратов, которые могут вводиться внутривенно, в наличии не имеется ни одного (!!!).

Наиболее широко используемый с этой целью новокаинамид (прокаинамид) относится к препаратам «менее эффективным или недостаточно изученным»; пропафенон для в/в введения и ибутилид в страну не поступают; амиодарон, учитывая его фармакокинетические особенности, не является препаратом быстрого действия; а чрезвычайно эффективный отечественный препарат нибентан (близок к ибутилиду), за разработку и внедрение которого в клиническую практику ряд отечественных ученых абсолютно заслуженно были удостоены Государ-

ственной премии Российской Федерации, Российская фармацевтическая компания «Верофарм» по каким-то причинам выпускать прекратила.

Претерпел некоторые изменения алгоритм выбора антиаритмического препарата с целью сохранения синусового ритма в зависимости от характера поражения сердца. Если раньше, в Рекомендациях 2001 г., у больных ИБС без выраженных структурных изменений миокарда и сердечной недостаточности (например, у больных со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса, имеющих нормальную фракцию выброса левого желудочка и не переносивших ранее инфаркта миокарда) подбор антиаритмической терапии для сохранения синусового ритма рекомендовалось начинать с препаратов I класса (флекаинид, пропафенон) (препараты 1-го ряда), а при их неэффективности переходить на препараты III класса (дофетилид, соталол, амиодарон) (препараты 2-го ряда), то в Рекомендациях 2006 г. препараты I класса у этой категории больных исключены.

В-третьих, произошли определенные изменения по отношению к антитромботической терапии у больных с ФП. Предложена чрезвычайно удобная для практического применения шкала оценки риска возникновения инсульта и выбора антитромботического препарата (варфарин или аспирин) - CHADS₂. В ней все факторы риска инсульта имеют градацию в баллах. Наличие предшествующего инсульта либо транзиторной ишемической атаки в анамнезе оценивается в 2 балла, все остальные факторы риска инсульта (возраст старше 75 лет, наличие артериальной гипертонии, сахарного диабета, сердечной недостаточности) оцениваются в 1 балл каждый. Сумма баллов позволяет индивидуально для каждого больного с ФП обоснованно выбрать тот или иной вариант антитромботической терапии: если сумма баллов равна 0, в качестве антитромботической терапии можно использовать аспирин, если сумма баллов равна 1, возможно применение как аспирина, так и варфарина, а если сумма баллов 2 и более, то единственным методом профилактики тромбоэмболических осложнений является применение варфарина.

Еще одно изменение в подходах к антитромботической терапии касается дозы аспирина, рекомендуемой для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Если в Рекомендациях 2001 г. указывалось, что доза аспирина должна составлять не менее 325 мг в день, то согласно новым Рекомендациям 2006 г. доза аспирина может колебаться от 81 до 325 мг в день. При этом авторы Рекомендаций 2006 г. ссылаются на те же 5 основных исследований (ASAFK I, ASAFK II, EAF, PATAF и SPAF II), посвященных сравнительной оценке эффективности антитромботической терапии, что и авторы Рекомендаций 2001 г. Остается не совсем понятным, почему на основании анализа данных одних и тех же исследований в 2001 г. рекомендованная доза аспирина составляла 325

мг, а в 2006 г. – от 81 до 325 мг?

Следует приветствовать тот факт, что в новых Рекомендациях 2006 г. отдельно рассматривается вопрос одновременного применения варфарина и антиагрегантов у больных с ФП, которым выполняются чрескожные коронарные вмешательства с имплантацией коронарных стентов, в том числе с лекарственным покрытием. Это чрезвычайно важный и сложный вопрос, поскольку количество таких пациентов непрерывно возрастает.

В-четвертых, значительно возросла роль метода катетерной аблации в устранении ФП и сохранении синусового ритма.

В Рекомендациях 2001 г. возможность применения катетерной аблации обсуждалась как метод сохранения синусового ритма у больных с ФП, у которых все попытки медикаментозной терапии (включая амиодарон и дофетилид) оказались неэффективными.

В то же время в Рекомендациях 2006 г. катетерная аблация впервые заняла позицию вмешательств 2-го ряда наравне с терапией амиодароном или дофетилидом, если назначение антиаритмических препаратов 1-го ряда (флекаинид, пропафенон, соталол) оказалось неэффективным. При этом выполнение катетерной аблации возможно и у больных ФП с хронической сердечной недостаточностью.

Не умаляя достоинств и эффективности метода катетерной аблации как способа сохранения синусового ритма у больных с ФП, представляется, что на современном этапе развития этой методики, особенно в России, было бы более оправданно рассматривать ее как вмешательство 3-го ряда, когда все попытки медикаментозной терапии, направленной на удержание синусового ритма (включая амиодарон и дофетилид), оказались неэффективными.

Иначе у врачей общей практики и у многих кардиологов может возникнуть неоправданное желание направлять для выполнения этой процедуры большое число больных, у которых еще не были исчерпаны возможности медикаментозной терапии. При этом не следует забывать, что высокая эффективность процедуры катетерной аблации (70-80%) достижима только в высококвалифицированных центрах (которых в России немного), выполняющих достаточное количество таких вмешательств в год, а сама процедура несет определенный риск осложнений.

Таким образом, Рекомендации по ведению больных с фибрилляцией предсердий существенно обновились, в них внесен ряд важных дополнений и изменений.

Несмотря на то, что эти Рекомендации не являются законом, хочется надеяться, что их изучение и использование в повседневной практике позволит существенно улучшить результаты лечения больных с ФП.

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

А.И. Тарзиманова

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

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Высокая социальная значимость ФП обусловлена увеличением смертности больных. В связи с возрастающей распространенностью ФП, а также высокой частотой развития тромбоэмболических осложнений в последние годы проблема оптимальной стратегии лечения ФП стала особенно актуальной. Несмотря на то, что накоплен большой опыт антиаритмической терапии ФП, эффективность медикаментозного лечения этого нарушения сердечного ритма остается низкой. Таким образом, изучение механизмов формирования, особенностей клинического течения при различных нозологиях и выбор оптимальной тактики лечения ФП являются одними из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии.

В последних рекомендациях Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов 2006 г. по ведению больных с ФП наиболее полно описаны различные стратегии лечения ФП и сформулированы четкие показания к назначению антитромботической терапии. Кроме того, появились новые данные о причинах развития ФП. В исследованиях последних лет было показано, что одним из важных звеньев патогенеза ФП является изменение анатомических свойств предсердий с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Способность ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II сдерживать нейрогуморальную активность уменьшает развитие фиброза и препятствует появлению новых эпизодов ФП. Таким образом, раннее назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II позволяет предотвратить появление ФП.

По сравнению с рекомендациями 2001 года в новых рекомендациях 2006 года отмечается приоритетность выбора тактики контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений или в возрасте старше 65 лет. При этом, основным направлением лечения данной группы пациентов должен быть выбор оптимального режима антитромботической терапии. Принцип назначе-

ния антитромботической терапии стал наиболее простым, а стратификация риска тромбоэмболических осложнений четко определяется числом факторов риска для конкретного больного. Абсолютными показаниями к назначению варфарина являются перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе и ревматический митральный стеноз. Для первичной профилактики тромбоэмболических осложнений при наличии у больного одного из факторов риска (возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность или сахарный диабет), возможно назначение как варфарина, так и аспирина. В этом случае препарат выбирают с учетом риска кровотечений, возможности адекватного контроля интенсивности антикоагуляции и предпочтений больного. Таким образом, оценка числа факторов риска позволяет врачу грамотно выбрать режим антитромботической терапии.

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов 2006 г. сформулирована стратегия восстановления синусового ритма в амбулаторных условиях (стратегия «таблетка в кармане»). Этот принцип терапии наиболее эффективен у пациентов с редкими пароксизмами ФП, когда в приеме постоянной антиаритмической терапии нет необходимости, а тактика лечения может сводиться только лишь к назначению купирующей антиаритмической терапии. Основная стратегия «таблетка в кармане» состоит в приеме однократной нагрузочной дозы антиаритмического препарата сразу после начала пароксизма ФП. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов 2006 г. «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 предотвращения быстрого предсердно-желудочкового проведения в случае раз-

вития трепетания предсердий до назначения антиаритмических препаратов рекомендуется прием бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция» (Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). В России флекаинид не используется, поэтому единственным препаратом для восстановления синусового ритма в амбулаторных условиях является пропафенон. Быстрое восстановление синусового ритма после приема нагрузочной дозы пропафенона и отсутствие необходимости в госпитализации позволяют значительно улучшить качество жизни больных. Таким образом, преимущества стратегии «таблетка в кармане» при приеме пропафенона состоят в быстром восстановлении синусового ритма самостоятельно больным в амбулаторных условиях, уменьшение стоимости затрат на медицинское обслуживание и улучшение качества жизни пациентов с ФП.

В рекомендациях 2006 г. рассматривается проведение катетерной аблации для сохранения синусового рит-

ма как одного из альтернативных методов лечения ФП наравне с медикаментозной терапией амиодароном. Безусловно, метод катетерной аблации является одним из наиболее перспективных направлений лечения ФП в будущем. Однако, несмотря на высокую эффективность этого метода, проведенные исследования не позволяют оценить абсолютную частоту сохранения синусового ритма, поэтому при решении вопроса о необходимости выполнения катетерной аблации следует учитывать как возможную пользу, так и потенциальный риск для больного.

Таким образом, в рекомендациях Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов 2006 г. по ведению больных с ФП представлены наиболее современные представления о патогенезе, диагностике и тактике лечения пациентов с ФП, что позволит практически врачу выбрать правильную стратегию лечения больного.

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Глубокоуважаемая редакция! Позвольте выразить искреннюю благодарность в связи с долгожданной публикацией международных рекомендаций по фибрилляции предсердий. В отечественной и зарубежной клинической практике последнее десятилетие наблюдается очевидный переход накопленных знаний в области лечения и профилактики фибрилляции предсердий на качественно новый уровень понимания проблематики, требующей адекватной и своевременной систематизации, что нашло отражение в опубликованном материале. После ознакомления с ним возникли некоторые критические замечания, возможно, требующие дальнейшего обсуждения российским медицинским научным сообществом.

Начать надо хотя бы с того, что само здравоохранение европейских стран и США, его организация принципиально отличается от российского. Основной отличительной чертой в этих странах является развитая законодательная и судебная медицинская практика. Если кратко, то практикующий врач в этих странах всегда имеет сертификат, дающий ему полную юридическую возможность применять ту или иную схему лечения. Система сертификации западных специалистов очень жесткая и многоэтапная. Сертифицированный зарубежный специалист по методу или по специальности, таким образом, защищен юридически. Рекомендации такого специалиста обязательны к исполнению и, как правило, мало зависят от мнения руководства. Такое понятие, как «главный врач», имеет в западных клиниках

преимущественно номинальное значение. Вот для таких врачей и написаны представленные практические рекомендации. Само понятие «рекомендации» имеет разный смысл для российских и зарубежных специалистов. Для западных коллег это действительно рекомендуемое, но не строго юридически обязательное, поэтому в рекомендациях и присутствуют классы и уровни доказательности. Для российского здравоохранения этот этап, похоже, еще не начинался, поэтому нет необходимых «инструкций к рекомендациям», отсутствуют правоприменительная практика и уровень юридической ответственности юридически слабо защищенного российского специалиста за правильное или неправильное назначение того или иного препарата, выбор метода лечения или ведения больного с ФП. Зарубежный кардиолог, к примеру, назначив широко распространенную в США и в России схему применения кордарона перед фармакологической кардиоверсией, всегда сумеет сослаться на результаты крупного доказательного исследования (и даже не одного) о превентивной эффективности этого препарата в случае его неэффективности. Сложнее обстоит дело с доказательной базой по сравнительному изучению эффективности отечественных антиаритмических препаратов (нибентан), не вошедших в данные рекомендации.

С уважением, В.С. Шерашов
Доктор медицинских наук, Ведущий научный сотрудник
Государственного научно-исследовательского
центра профилактической медицины Росздрава, Москва



ПАМЯТИ АКАДЕМИКА ЛЮБОВИ ИЛЬНИЧНОЙ ОЛЬБИНСКОЙ

26 мая 2007 года на 77 –м году жизни ушла из жизни ЛЮБОВЬ ИЛЬНИЧНА ОЛЬБИНСКАЯ – выдающийся ученый, академик РАМН, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Заслуженный деятель науки.

Вся профессиональная жизнь Л.И. Ольбинской была связана с Московской медицинской академией. После окончания лечебного факультета 1 ММИ и клинической ординатуры на кафедре госпитальной терапии она прошла путь от ассистента до профессора. С 1999 по 2005 г.г. была заведующей кафедрой и директором клиники госпитальной терапии ММА им. И.М. Сеченова. С 1991 г. – организатор и бессменный руководитель кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова.

Научные взгляды Л.И. Ольбинской сформировались под влиянием школы А.Л. Мясникова, Б.Б. Когана. Большое значение в ее становлении как ученого имела работа под руководством академика РАМН Ф.И. Комарова.

Научные исследования Л.И. Ольбинской посвящены крупным фундаментальным и прикладным проблемам клинической медицины, различным проблемам кардиологии и клинической фармакологии лекарственных средств, используемых при лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний. Л.И. Ольбинская –

автор более 800 научных трудов, в том числе монографий, руководств, учебников, изобретений, научный руководитель и консультант более 50 кандидатских и 20 докторских диссертаций.

Л.И. Ольбинская была председателем секции клинической фармакологии Всероссийского общества кардиологов, членом правления Международного общества «Артериальная гипертензия и общество», председателем комиссии по сердечно-сосудистым препаратам Государственного фармакологического комитета МЗ РФ (1991-2002), членом редколлегии журналов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Клиническая фармакология и фармакотерапия», «Сердце», «Сердечная недостаточность» и др., главным терапевтом Минздрава РФ (2000-2005).

Ольбинская Любовь Ильинична – дважды лауреат Государственной премии СССР (1980, 1989), награждена премиями им. М.П. Кончаловского (1987) и им. А.Л. Мясникова РАМН (2001), премией Правительства РФ в области науки и техники (2003), медалью «За заслуги перед отечеством» II степени (2005).

Память о Любви Ильиничне Ольбинской навечно сохранится в сердцах ее сотрудников, коллег и учеников.

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» выражает искреннее соболезнование родным и близким Любви Ильиничны Ольбинской в связи с невозполнимой утратой.



ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИРИНЫ ГЕОРГИЕВНЫ ФОМИНОЙ

8 июня 2007 г. ушла из жизни Ирина Георгиевна Фомина – заведующая кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, доктор медицинских наук, профессор, декан факультета дополнительного профессионального образования ММА им. И.М. Сеченова.

И.Г. Фомина родилась в Москве в 1944 г., в 1967 г. окончила с отличием лечебный факультет 1 ММИ им. И.М. Сеченова, и вся ее дальнейшая профессиональная и научная деятельность была связана с этим старейшим медицинским институтом нашей страны. Она прошла классический путь формирования клинициста, преподавателя и научного работника – путь ассистента, доцента, профессора, заведующей кафедрой. В течение нескольких лет И.Г. Фоминой посчастливилось работать под руководством выдающегося отечественного терапевта, академика АМН СССР В.Х. Василенко, которого она всегда с гордостью называла своим Учителем.

И.Г. Фомина – известный терапевт, но особый интерес она проявляла к проблемам кардиологии, будучи одним из ведущих кардиологов страны. При ее активном участии были созданы первые блоки интенсивной терапии сначала в клинике В.Х. Василенко, а затем в скорпомощной больнице № 20 г. Москвы, где вскоре после клиник В.Н. Виноградова, П.Е. Лукомского, А.П. Голикова, Е.И. Чазова были внедрены системный тромболизис, нейролептанальгезия, исследования центральной гемодинамики методом Свона-Ганза, которыми она владела. Впервые было доказано отсутствие суточных колебаний давления заклинивания в легочной артерии и сердечного индекса у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и, таким образом, существование условий для круглосуточного возникновения острой левожелудочковой недостаточности. И.Г. Фомина являлась одним из пионеров использования методов внутрисердечного и чреспищеводного электрофизиологического исследования для диагностики сложных нарушений сердечного ритма и подбора эффективных антиаритмических лекарств; одной из первых убедительно доказала наследование синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. И.Г. Фомина была среди тех, кто

первым изучал и внедрял в клиническую практику новые антиаритмические препараты. В последнее время под ее руководством выполнены чрезвычайно интересные исследования по изучению сократительной функции правого желудочка при хронической сердечной недостаточности, хронических заболеваниях легких и сахарном диабете. Свой многолетний (свыше 30 лет) опыт работы на кафедрах, расположенных в многопрофильных скорпомощных больницах, она обобщила в монографиях «Нарушения сердечного ритма», «Неотложная терапия в кардиологии» и «Неотложная терапия в пульмонологии», а также в 222 научных работах, опубликованных в нашей стране и за рубежом. В 2006 г. вышло в свет фундаментальное руководство «Болезни сердца», одним из титульных редакторов которого была И.Г. Фомина.

Под руководством И.Г. Фоминой выполнено более 20 кандидатских и докторских диссертаций.

Ирина Георгиевна Фомина – высококвалифицированный и талантливый педагог. Она автор и соавтор двух учебников – «Внутренние болезни», «Общий уход за больными».

И.Г. Фомина была членом Правления Всероссийского научного общества кардиологов, председателем секции «Нарушения сердечного ритма и электрокардиографии», членом Европейского кардиологического общества. Она вместе с другими кардиологами сумела организовать и провести в разных регионах России серию образовательных школ по проблемам нарушений сердечного ритма. И.Г. Фомина – член редакционных коллегий нескольких центральных медицинских научных журналов, в том числе журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

И.Г. Фомина была хорошо известна среди зарубежных клиницистов-исследователей; ее связывала тесная дружба с выдающимися кардиологами мира – Е. Браунвальдом, Р. Кембеллом, Г. Липом.

И.Г. Фомина была высокообразованным человеком, прекрасно знавшим классическую и современную художественную литературу, живопись, музыку, и этими знаниями она щедро делилась с друзьями, сотрудниками, студентами, как и своими впечатлениями от посещения музеев, концертов, спектаклей в зарубежных городах, где ей удавалось бывать. Одним из последних ярких впечатлений в ее жизни был московский концерт знаменитого симфонического оркестра Венской Филармонии, состоявшийся незадолго до смерти.

Память об Ирине Георгиевне Фоминой останется в сердцах коллег, сотрудников, многочисленных учеников, всех, кто знал этого замечательного человека.

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» выражает искреннее соболезнование родным и близким Ирины Георгиевны Фоминой в связи с ее безвременной кончиной.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

ПРАВИЛА публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

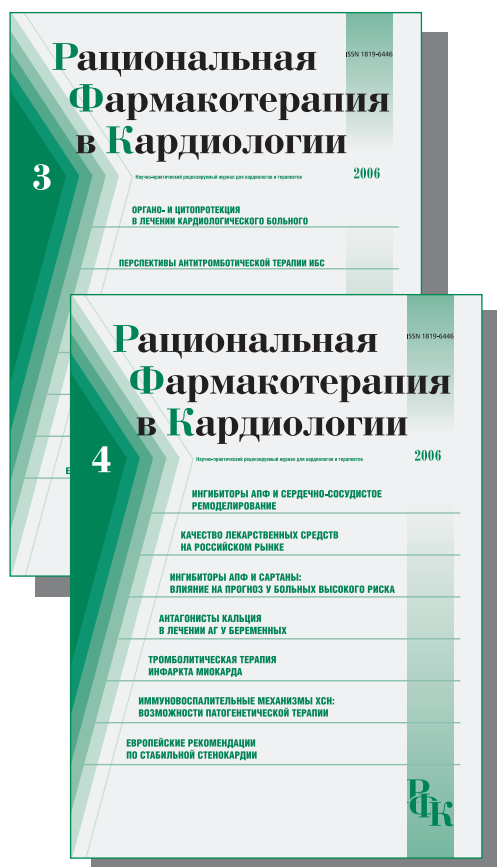
110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.

Тел.: (495) 625-37-49

или по E-mail: pharmltherc@mtu-net.ru, rpc@sticom.ru

- Вначале пишется название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилия Авторов, полное название учреждения, из которого вышла статья, город, страна.
- Статью (или сопроводительное письмо) 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).**
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.
- Статьи, основанные на описании оригинальных исследований должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
- Статья должна быть напечатана шрифтом 12 кегля на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.
- Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте.
- Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. **Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий.** В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
- К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колоннотитлов. Редакция будет благодарна Авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
- Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: имя автора книги или статьи, название издания, номер издания, год, том, номер, страницы, название издательства.

- 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.
- В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.».
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
- Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.
- Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьями Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения.
- Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.
- Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
- Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.
- За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.
- Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется.
- Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- В случае публикации материала в журнале Редакция выдает в качестве вознаграждения каждому Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Для этого в направлении в редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса Автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169), Вы можете оформить подписку на №4 и №5 за 2007 год через издательство.

Вид подписки	Стоимость подписки на № 4 и № 5 2007 года
Для индивидуальных подписчиков	240 руб
Для предприятий и организаций	420 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК №4-5 (2007)
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись)

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 №4-5 (2007)
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Квитанция

Кассир

Плательщик (подпись)

2007



Уважаемые Читатели!
Вы можете оформить подписку на №4 и №5 2007 г. через издательство.

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте: **rpc@sticom.ru.**

Тел. (495) 585 4415
E-mail: rpc@sticom.ru

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



Зокардис®

зофеноприл таб. 7,5 мг; 30 мг № 28

- Максимальное кардиопротективное действие
- Оптимальная антигипертензивная активность
- Максимальное снижение смертности при ОИМ



**МГНОВЕННОЕ РЕШЕНИЕ –
СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ!**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**