



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

7(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2011

Как описывать результаты наблюдательных исследований?

Результаты проекта
“Здоровье и образование врача”

Социально-экономический эффект от острого
коронарного синдрома

Механизмы и лечение хронической
тромбоэмболической легочной гипертензии

Внезапная сердечная смерть:
этиологические аспекты

Что такое терапевтическая эквивалентность
дженерика?

n-3 полиненасыщенные жирные кислоты
при дилатационной кардиомиопатии

Представлен в Российском индексе научного цитирования
и в международной библиографической системе Index Copernicus

www.rpcardio.ru

РФК



- ✓ Антигипоксанты и антиоксиданты
- ✓ Антиагреганты
- ✓ Бета - адреноблокаторы
- ✓ Статины

- ✓ Дигидропиридиновые антагонисты кальция
- ✓ Ингибиторы АПФ
- ✓ Диуретики тиазидные
- ✓ Антикоагулянты

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2011; т.7, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2011; v.7, N 2

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПИ № ФС 77-19339)

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

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»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования, и в международную библиографическую систему Index Copernicus

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10
Тел. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial address:

Petroverigsky per. 10. Moscow 101990
Ph. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»
109202, Москва, 1-я Фрезерная, дом 2/1, строение 1

© РФК, 2005-2011

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2011



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: <http://www.rpcardio.ru>

Корректор

Вознесенская О.А.

Proofreader

Voznesenskaya O.A.

Перевод

Казановцева Т.А.

Translation

Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С.

Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

Администратор сайта

Краджян Д.А.

Website Manager

Kradjyan D.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Масленникова Г.Я.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошечин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

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)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Latfullin I. A. (Kazan)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M.F. (Ljubljana, Slovenia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте журнала <http://www.rpcardio.ru> (раздел «Для авторов»)

НОРВАСК®

(АМЛОДИПИНА БЕСИЛЛАТ)

классика проверенная временем



- **НОРВАСК® — ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АД БОЛЕЕ ЧЕМ У 80% ПАЦИЕНТОВ¹**
- **НОРВАСК® — СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ НА 70%²**

Краткая ИНСТРУКЦИЯ медицинскому применению препарата НОРВАСК®.

Норваск (амлодипин) — блокатор «медленных» кальциевых каналов. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Производное дигидропиридина. Блокируя медленные кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход Ca^{2+} в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными средствами. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют у пациентов с печеночной недостаточностью, хроническая сердечная недостаточность не ишемической этиологии III-IV класса, аортальным стенозом, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес. после), в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Коррекции дозы пожилым пациентам и у пациентов с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется. Безопасность применения Норваска во время беременности и кормления грудью не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь, один раз в сутки, независимо от приема пищи. Стартовая доза 5 мг, максимальная — 10 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** При приеме Норваска наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжек и стоп), сердцебиение, ощущение жара и «приливов» крови к лицу; головокружение, головная боль. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки по 5 и 10 мг, 14 таблеток в блистере; 1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **СРОК ГОДНОСТИ:** 4 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту.

1. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study: Final results. JAMA 1993; 270:713-724.

2. Deanfield JE, et al. The CAPE Study. J Am Coll Cardiol. 1994;24:1460-1467

Норваск® — зарегистрированная марка корпорации «Пфайзер Эйч Си Пи Корпорейшн».



Представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» (США)
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская д.17-23.
Тел. (495) 258-55-35, факс (495) 258-55-38.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ

Как описывать результаты наблюдательных
эпидемиологических исследований

С.А. Шальнова, А.Д. Деев133

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одновременная оценка распространенности и эффективности
коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
среди врачей и их знания современных клинических рекоменда-
ций. Результаты проекта «Здоровье и образование врача»

Л.Ю. Дроздова, С.Ю. Марцевич, В.П. Воронина137

Оценка клинко-экономической эффективности проведения
догоспитального тромболизиса с применением тенектеплазы

В.В. Омеляновский, Е.В. Деркач, П.М. Хайлов,
С.Н. Терещенко145

Неинвазивная оценка эффективности тромболитической
терапии у пациентов с острым коронарным синдромом
с подъемом сегмента ST

И.И. Шевченко151

Социально-экономический ущерб от острого коронарного
синдрома в Российской Федерации

А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов,
Р.Г. Оганов158

Сравнительное изучение эффективности и переносимости
оригинального и дженерического препаратов бисопролола
в виде монотерапии или комбинации с S-амлодипином и инда-
памидом у больных артериальной гипертензией 1-2 степени.
Результаты клинического рандомизированного перекрестного
исследования

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, О.В. Лерман,
Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, И.В. Васькина167

Предикторная роль коннексина 40 в генезе наследственного
синдрома слабости синусового узла

С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман,
Т.С. Кукушкина, М.И. Воевода, В.Н. Максимов174

Фармакоэпидемиологический анализ лечения
пароксизмальной и персистирующей фибрилляции
предсердий в реальной клинической практике

И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман177

Глаз – зеркало сердечно-сосудистой патологии.

Взаимосвязь функционального состояния сетчатки
и тяжести течения артериальной гипертензии

В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.М. Шамшинова,
М.А. Аракелян185

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Эффективность и безопасность бисопролола у молодых
мужчин с артериальной гипертензией и ожирением

А.Г. Автандилов, И.И. Есенова, С.Л. Петросов193

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Патогенетические механизмы и принципы лечения
хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, И.В. Новиков199

CONTENTS

EDITORIAL

How to describe the results of observational
epidemiological studies

S.A. Shal'nova, A.D. Deev133

ORIGINAL STUDIES

Evaluation of cardiovascular risk factors prevalence and efficacy
of their correction in physicians. Estimation of physicians' expertise
in up-to-date clinical guidelines. Results of the "Physician's health
and education" study

L.Y. Drozdova, S.Y. Martsevich, V.P. Voronina137

Cost-effectiveness evaluation of prehospital thrombolysis
with tenecteplase

V.V. Omel'yanovskiy, E.V. Derkach, P.M. Khaylov,
S.N. Tereshchenko145

Noninvasive evaluation of fibrinolytic treatment
efficacy in patients with acute coronary syndrome
with ST segment elevation

I.I. Shevchenko151

Socio-economic damage by acute coronary syndrome
in Russian Federation

A.V. Kontsevaya, A.M. Kalinina, I.E. Koltunov,
R.G. Oganov158

A comparative study of the efficacy and tolerability of
original and generic bisoprolol in monotherapy or in
combination with S-amlodipine and indapamide in patients
with arterial hypertension 1-2 degrees. Results of the clinical
randomized crossover study

S.Yu. Martsevich, S.N. Tolpygina, V.P. Voronina, O.V. Lerman,
Yu.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, I.V. Vashurina167

Predictive role of connexin 40 in the pathogenesis of hereditary
sick sinus syndrome

S.Yu. Nikulina, A.A. Chernova, V.A. Shulman, T.S. Kukushkina,
M.I. Voevoda, V.N. Maksimov174

Pharmacoepidemiological analysis of the treatment
of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in every
day clinical practice

I.V. Graifer, O.V. Reshet'ko, N.V. Furman177

The eye - mirror of cardiovascular disorder. Relationship
of the retina functional state and the hypertension severity

V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, A.M. Shamshinova,
M.A. Arakelyan185

NOTES FROM PRACTICE

Efficacy and safety of bisoprolol in young men with arterial
hypertension and obesity

A.G. Avtandilov, I.I. Esenova, S.L. Petrosov193

POINT OF VIEW

Pathogenetic mechanisms and treatment principles
of chronic postembolic pulmonary hypertension

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, I.V. Novikov199

Внезапная сердечная смерть: этиологические аспекты у разных возрастных групп населения, факторы риска, методы профилактики

О.В. Гайсёнок204

Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата

Е.В. Филиппов, С.С. Якушин212

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**Особенности антитромботической терапии у больных с артериальной гипертензией. Можно ли сделать лечение безопасным?**

И.В. Зотова, Д.А. Затеишчиков219

Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S-амлодипина

М.В. Леонова227

Липримар®. Пятнадцать лет убедительных доказательств

А.В. Сусеков, Н.В. Хохлова231

Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать

Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, И.В. Вашурина241

ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY**Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией**

S. Nodari, M. Triggiani, U. Campia, A. Manerba, G. Milesi, B.M. Cesana, M. Gheorghiade, L. Dei Cas246

Комментарий к статье

S. Nodari и соавт. «Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией»

С.Н. Терещенко257

ЮБИЛЕИ

К юбилею профессора В.В. Якуевича259

ИНФОРМАЦИЯ**Лауреаты III ежегодной национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» будут названы 19 мая**

.....261

Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011

Информационное письмо263

Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием 14-15 сентября 2011

Информационное письмо265

Отчет о проведении научно-образовательного форума «Кардиология 2011»

Г.Я. Масленникова267

Подписка на журнал269

Sudden cardiac death: etiology in patients of different ages, risk factors and prevention

O.V. Gaisenok204

Sudden cardiac death: problem of risk stratification and choice of therapy

E.V. Filippov, S.S. Yakushin212

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**Peculiar properties of antithrombotic therapy in patients with arterial hypertension. Is it possible to do the treatment safe?**

I.V. Zotova, D.A. Zateyshchikov219

Contemporary sight at amlodipine and new drugs of S-amlodipine

M.V. Leonova227

Lipimar®. Fifteen years of evidence

A.V. Susekov, N.V. Khokhlova231

What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it

N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich, I.V. Vashurina241

FROM THE JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY**Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy**

S. Nodari, M. Triggiani, U. Campia, A. Manerba, G. Milesi, B. M. Cesana, M. Gheorghiade, L. Dei Cas246

Comments to the paper

S. Nodari et al. "Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy"

S.N. Tereshchenko257

JUBILEE

To the jubilee of Professor V.V. Yakusevich259

INFORMATION**Winners of the III annual national Award in cardiology "Purple heart" will be entitled in May 19**

.....261

Russian National Cardiology Congress, 11-13 October, 2011

Information letter263

Caucasus Cardiology Congress with International Participation, 14-15 September, 2011

Information letter265

Report on Scientific and Educational Forum "Cardiology 2011"

G.Ya. Maslennikova267

Subscription to the journal269

На высоте 12 000 м нет места для ошибки

Липримар® в 2 раза снижает риск развития инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с ИБС¹

Моя жизнь.



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Ваше решение.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Аторвастатин — селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. **Первичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития — возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛНП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; **Вторичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС-ЛНП, целей терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию. Максимальная суточная доза — 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия — стартовая доза — 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия — стартовая доза — 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Рег. удостовер. П №014014/01. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

1. Coronary Heart Disease Prevention: The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE). Curr Med Res Opin 2002;18:220-228
Липримар® — зарегистрированная марка корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»

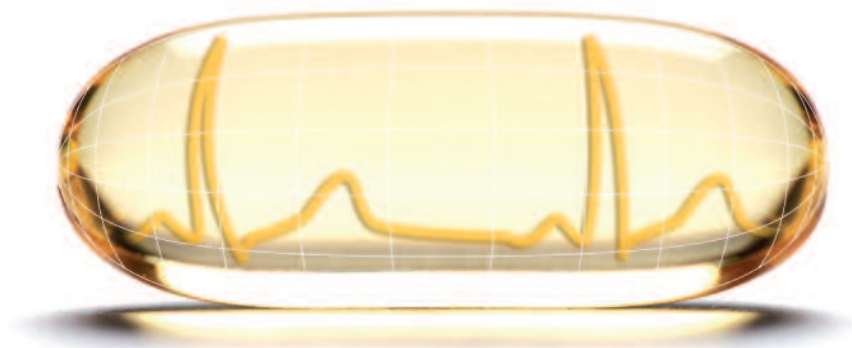


Представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская д. 17-23 Тел. (495) 258-55-35, факс (495) 258-55-38

LIP-10-43

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Аритмии – основная причина смерти при ИБС¹!



ОМАКОР 
90% Омега-3 ПНЖК специальная форма этиловых эфиров

Снижает на **45%** смертность от аритмии! ^{2, 3}

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий⁴
- ✓ Снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при ХСН и после ИМ²⁻³
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо²⁻³

Фармакокинетика: ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипиды клеточных мембран

Способ применения: по 1 капсуле (1000 мг) ежедневно вместе с приемом пищи

Длительность лечения: устанавливается лечащим врачом



1. Bayes-de-Luna A et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2): 335-343
2. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.
3. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903
4. Den Ruijter HM et al. Circulation 2008; 117:536-44

КАК ОПИСЫВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс

121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Как описывать результаты наблюдательных эпидемиологических исследований

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Освещены принципы и основы правильного представления результатов наблюдательных эпидемиологических исследований. Детально разъясняются принципы публикации наблюдательных исследований, разработанные группой экспертов-эпидемиологов (STROBE statement).

Ключевые слова: наблюдательное исследование, принципы публикации.

РФК 2011;7(2):133–136

How to describe the results of observational epidemiological studies

S.A. Shal'nova^{1*}, A.D. Deev²

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Principles and fundamentals of proper presentation of observational epidemiological study results are focused. Principles of observational study publication developed by expert epidemiologists (STROBE statement) are explained in detail.

Key words: observational study, principles of publication.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):133–136

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanashalnova@yandex.ru

В зависимости от подхода к изучению взаимосвязей между признаками выделяют два вида клинических исследований — наблюдательные и экспериментальные. В наблюдательных исследованиях изучается естественное течение процесса, и характеристика или изменения признака изучаются в зависимости от изменений или характеристик другого. В экспериментальных исследованиях исследователь активно вмешивается, изменяет признак и наблюдает, как изменяется другой вследствие этого вмешательства. При этом исследователь пытается как можно сильнее предотвратить влияние других признаков, которые могут повлиять на исходы. Примером такого вида исследований являются клинические исследования по изучению методов лечения и профилактики.

В научной медицинской литературе публикуется весьма значительное число статей, в которых приводятся или обсуждаются результаты наблюдательных клинических исследований. Наиболее существенные признаки такого рода исследований изложены в справочниках, учебниках и некоторых публикациях по доказательной медицине [1–3]. В частности, в работе Fletcher R. et al. [1] хорошо сформулирована главная цель клинической эпидемиологии — внедрять методы клинического наблюдения и анализа данных, которые обеспечивают при-

нятие правильных решений, иначе говоря, получить ответы на клинические вопросы. В зависимости от того, на какой вопрос автор хочет получить ответ, он выбирает тип исследования (дизайн). Таких общих вопросов сравнительно немного. Это те вопросы, которые чаще всего обсуждают между собой врачи и пациенты. Прежде всего — здоров или болен пациент? Насколько точны методы диагностики для постановки диагноза заболевания? Как часто встречается заболевание (частота, распространенность)? Какие факторы увеличивают риск осложнений заболевания? Каковы последствия болезни — иными словами, каков прогноз заболевания? Как и чем лечить больного и насколько изменится течение заболевания при лечении? Можно ли предупредить болезнь? Улучшается ли течение заболевания при раннем распознавании и лечении? Почему возникает заболевание (причина)? И, наконец, сколько это будет стоить?

Таблица 1. Типы исследований в зависимости от клинического вопроса

Вопрос	Тип исследования
Диагностика	Одномоментное
Распространенность	Одномоментное
Риск	Когортное, проспективное
Прогноз	Когортное проспективное
Лечение	Рандомизированное испытание
Профилактика	Рандомизированное испытание
Причина	Когортное, случай-контроль

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отдела планирования и координации научных исследований РКНПК

Деев Александр Дмитриевич — к.ф.-м.н., заведующий лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

В табл. 1 приводятся типы исследований, которые позволяют ответить на эти вопросы.

К сожалению, авторы работ, представляющие результаты эпидемиологических исследований, не всегда правильно используют данные, полученные в исследованиях. В 2008 году были опубликованы принципы, разработанные группой экспертов-эпидемиологов, которые рекомендуется использовать для улучшения публикаций эпидемиологических наблюдательных исследований: «The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies [4]. Ключевым элементом этого документа является проверочный лист пунктов, которые следует указать при публикации наблюдательных исследований (табл. 2).

На наш взгляд, необходимо прокомментировать этот проверочный лист.

Прежде всего, дизайн исследования. Необходимо представить ключевые элементы дизайна исследования в самом начале рукописи. Иными словами, указать, является ли исследование одномоментным, проспективным когортным или ретроспективным (описательным или случай/контроль). Автор должен помнить, что именно дизайн исследования является ключевым для выводов. Скажем, нельзя ожидать оценки риска и прогноза в одномоментном исследовании или описывать распространенность показателя в исследовании случай-контроль.

Весьма существенным является вопрос сбора данных — где, когда, за какой период собирались данные. В частности, трудно назвать одномоментным исследование, данные которого собирались в течение трех и более лет, поскольку за длительный период могут произойти события, которые повлияют на факторы, являющиеся предметом изучения. Например, если мы изучаем распространенность курения в период, когда произошло изменение законов, касающихся запрета на курение, тогда в начале исследования мы собирали данные до введения закона, а заканчивали сбор после, то, очевидно, можно ожидать смещения результатов оценки распространенности курения. Гораздо правильнее собрать данные за как можно более короткое время и сравнить с теми, которые будут получены в другом исследовании, проведенном после тех или иных событий. Примером может служить международный проект MONICA, дизайн которого построен на трех последовательно проведенных одномоментных исследованиях, при этом использовался подход формирования и обследования новых выборок (срезов) для мониторингового населения [5].

Переходя к разделу 6, который посвящен описанию участников исследования, следует отметить, что он очень подробно подсказывает, как нужно описывать группы участников исследования. Всегда важно обра-

щать внимание на количественный состав групп, чтобы можно было оценить надежность выводов.

Особо необходимо отметить разделы 9 и 10. В наших публикациях практически отсутствуют описания способов борьбы с потенциальными ошибками/смещениями и способ оценки размера выборки. Вместе с тем, в лучших отечественных эпидемиологических исследованиях всегда указывались способы борьбы со смещениями. Например, оценка электрокардиограмм (ЭКГ) проводилась с помощью Миннесотского кода двумя независимыми специалистами с привлечением третьего; в случае несогласия мнение последнего являлось последним [6, 7]. В советско-американском исследовании липидных клиник принимали участие два советских центра — Москва и Ленинград. В каждом центре были свои специалисты по кодированию ЭКГ. По одному врачу из каждого центра были супервайзерами по кодированию ЭКГ в Ленинграде и Москве, соответственно. Но для совместного анализа данных были проведены перекрестный независимый анализ ЭКГ и согласование расхождений [8]. Другой пример: каждый интервьюер-участник эпидемиологической программы по изучению показателей здоровья и питания населения в период реформ в Российском проспективном мониторинговом исследовании (Russian Longitudinal Monitoring Survey) прошел тренировку по специальной методике с тем, чтобы все исследователи одинаково измеряли антропометрические показатели, артериальное давление, заполняли вопросник Роуза на стенокардию напряжения и применяли методику оценки питания методом 24-часового (суточного) воспроизведения.

Достаточно слабо описывается статистический анализ данных. Однако чаще всего это связано с недостаточной профессиональной статистической обработкой материала. Желательно присутствие в коллективе авторов специалиста по статистическому анализу.

Раздел 13 очень важен для понимания надежности данных и возможных смещений. В то же время, в отечественных исследованиях часто пренебрегают этим разделом. Обычно исследователь не указывает, сколько участников было включено исходно и какой процент (доля) обследуемых выбыла из исследования и по какой причине. Вместе с тем, надо помнить, что потери при оценке жизненного статуса в проспективном исследовании должны быть минимизированы (не должны превышать 5% от исходного числа участников, включенных в когорту). Например, если мы наблюдаем когорту 1000 пациентов в течение ряда лет с целью оценки влияния курения на смертность, то к концу исследования в когорте оказалось 400 человек с неизвестным статусом. Поскольку экстремальные предположения таковы, что они все умерли или все живы, то оценка прогностического влияния курения будет совершенно разная в этих случаях.

Таблица 2. Проверочный лист пунктов, которые следует указать при публикации наблюдательных исследований (по STROBE statement [4], перевод И.П. Колоса)

Пункт	Номер	Рекомендации
Название и абстракт	1	(а) В названии и абстракте рукописи укажите дизайн исследования в наиболее часто употребляемых терминах (б) В абстракте должна быть указана взвешенная и продуманная информация о том, что было сделано и что обнаружено
Введение		
Актуальность/обоснование	2	Необходимо объяснить научную новизну и обоснование исследования
Цели	3	Перечислить цели, включая рабочие гипотезы исследования
Методы		
Дизайн исследования	4	Представить ключевые элементы дизайна исследования в самом начале рукописи
Условия выполнения работы	5	Описать условия, место и сроки проведения, включая информацию о порядке набора, вмешательства, последующего наблюдения и сбора данных
Участники исследования	6	(а) Когортное исследование – представить критерии включения, способы и методы включения участников. Описать методы последующего наблюдения Исследование случай-контроль – описать критерии включения, способы и методы включения участников в основную (случай) и контрольную группы. Представить обоснование для распределения участников в основную и контрольную группы Перекрестное исследование – представить критерии включения, способы и методы включения участников (б) Когортное исследование – для парных исследований представить критерии сопоставления и число подверженных и не подверженных отбору участников Исследование случай-контроль – для парных исследований представить критерии сопоставления и число участников в группе контроля
Переменные	7	Необходимо дать четкое определение всех исходов (конечных точек), критериев вмешательства, предикторов, потенциальных предрасполагающих факторов и факторов, влияющих на результат вмешательства. Следует привести диагностические критерии, если это необходимо
Источники данных/инструментальные методы исследования	8*	Необходимо представить источники данных и особенности методов исследования для каждого из изучаемых признаков. Дать описание сопоставимости методов оценки при наличии более одной группы
Ошибки смещения/отклонения	9	Описать любые способы борьбы с источниками потенциальных отклонений/ошибок
Размер выборки	10	Описать способ оценки размера выборки
Количественные переменные проводилась группировка	11	Объяснить, как анализировались количественные переменные. Если возможно, объяснить, каким образом
Статистические методы	12	(а) Описать все статистические методы, включая методы контроля зависимости переменных (б) Описать любые методы подгруппового анализа и межгруппового взаимодействия (в) Описать методы цензурирования выборки (в частности, методы анализа пропущенных данных) (г) Когортное исследование – если возможно, опишите, как учитывались пациенты, с которыми был утрачен контакт Исследование случай-контроль – если возможно, опишите, как проводилось сопоставление основной группы и группы контроля Перекрестное исследование – если возможно, опишите аналитические методы, которые принимались во внимание при применении стратегии выборки (д) Опишите любой анализ на чувствительность
Результаты		
Участники	13*	(а) Укажите число участников на каждой стадии исследования, т.е. число потенциально соответствующих критериям включения, подходящих для включения, включенных, закончивших исследование и включенных в анализ (б) Дайте объяснение случаям выбывания из исследования на каждой его фазе (в) Продумайте необходимость использования схемы исследования (flow diagram)
Описательные данные	14*	(а) Необходимо представить характеристики участников исследования (демографические, клинические, социальные), информацию по факторам влияния и потенциальных факторов вмешательства (б) Указать число участников с недостающими данными для каждой из интересующих переменных (в) Когортное исследование – указать период наблюдения (общий и средний)

Пункт	Номер	Рекомендации
Конечные точки	15*	Когортное исследование — указать число конечных точек или суммарное число измерений в течение всего времени наблюдения Исследование случай-контроль — указать число каждой категории воздействия или суммарный эффект воздействия Перекрестное исследование — указать число конечных точек или суммарное число измерений
Главные результаты	16	(а) Представить нескорректированные (unadjusted) оценки и, если возможно, скорректированные (учтенные) оценки и их точность (95% доверительный интервал). Необходимо ясно отметить, какие из переменных и почему учитывались при анализе (б) Представить границы категорий при анализе непрерывных данных (в) Если это уместно, представьте данные в виде не относительного, а абсолютного риска
Дополнительный анализ	17	Опишите другие виды анализа — анализ подгрупп и на зависимость, анализ чувствительности
Обсуждение		
Ключевые результаты	18	Суммируйте ключевые результаты исследования в соответствии с рабочими гипотезами работы
Ограничения	19	Обсудите ограничения исследования, принимая во внимание источники потенциальных отклонений (bias) и неточностей. Обсудите как направление, так и величину любых потенциальных отклонений
Интерпретация	20	Дайте осторожную оценку результатов исследования, принимая во внимание рабочие гипотезы, ограничения, множественный анализ, результаты похожих исследований и другие источники информации
Экстраполирование данных	21	Обсудите способность к экстраполированию (внешнюю валидность) исследования
Дополнительная информация		
Источники финансирования	22	Укажите источники финансирования и их влияние на результаты представленного исследования

* Представить информацию отдельно для основной и контрольной групп в исследованиях типа случай-контроль и, если возможно, в когортных и перекрестных исследованиях

Очень важно указать число случаев (конечных точек) и за какой период времени они были собраны. В частности, в нашей стране весьма высокие показатели смертности, поэтому при относительно не очень больших когортах для набора определенного количества конечных точек время проспективного наблюдения будет короче, чем для соответствующей по численности когорты в странах Западной Европы.

С сожалением следует констатировать, что в большом числе публикаций совершенно отсутствуют скорректированные данные (данные с поправкой на уже известные прогностически важные показатели). Иными словами, не учитываются переменные, которые заведомо влияют на изучаемые показатели. Например, стандартизованный по возрасту и полу уровень интерлейкина-6 >4 пг/мл ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин среди москвичей старше 55 лет (относительный риск (ОР)=1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,1). После дополнительной коррек-

ции на основные факторы риска ОР составил 1,5 (95% ДИ 0,9–2,4), то есть статистически незначимым.

Хотелось бы остановиться на 19 и 21 разделах принципов публикации материалов. Лишь в последние годы в редких публикациях авторы приводят ограничения полученных данных. Между тем, наличие этого раздела, во-первых, поможет читателю правильно разобратся в результатах публикуемых исследования, во-вторых, свидетельствует о профессионализме автора.

Заключение

В заключение хотелось бы выразить надежду, что принципы изложения результатов наблюдательных исследований (проверочный лист) будут настольным документом для авторов нашего и других отечественных научных журналов, будут использованы рецензентами при отборе присланных статей для публикации и помогут читателям критически оценивать публикуемые статьи.

Литература

1. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Clinical Epidemiology. The Essentials. 3rd ed. Baltimore, MD.: Williams and Wilkins, 1996.
2. Shalnova S.A. Observational trails in lipidology. Rational Pharmacother Card 2009; 2: 75–78. Russian (Шальнова С.А. Наблюдательные исследования в липидологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 2: 75–78).
3. Oganov R.G., editor. Evidence-based medicine. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Оганов Р.Г., редактор. Основы доказательной медицины. Учебное пособие. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2010).
4. Von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al. for the STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiology 2008; 61: 344–349
5. WHO MONICA Project. MONICA Manual. (1998–1999). Available on: <http://www.ktli.fi/publications/monica/manual/index.htm>

6. Chazova L.V., Glazunov I.S., Oleynikov S.P., Shishkova A.M. Multifactorial prevention of coronary heart disease (guidance on the conduct of scientific research). Moscow; 1983. Russian (Чазова Л.В., Глазунов И.С., Олейников С.П., Шишкова А.М. Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца (методические указания по проведению научного исследования). М.; 1983).
7. Shkhvatsabay I.K., Metelitsa V.I., Anders G., Betig Z., editors. Epidemiology of cardiovascular disease. Moscow: Meditsina; 1977. Russian (Шхвацабай И.К., Метелица В.И., Андерс Г., Бетиг З., редакторы. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицина; 1977).
8. Klimov A.N., editor. Epidemiology and risk factors for coronary heart disease. Leningrad: Meditsina; 1989. Russian (Климов А.Н., редактор. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Ленинград: Медицина; 1989).

Поступила 27.03.2011

Принята в печать 28.03.2011

Генеральный директор,

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее значимых социально-медицинских проблем в Российской Федерации (РФ): распространенность повышенного артериального давления (АД) среди россиян составляет более 40%¹; АГ является важнейшим фактором риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых в России составляет более одного миллиона человек в год.²

Медицинские, общественные и научные общества, организации управления здравоохранением, практикующие врачи России прилагают большие усилия — по диагностике, лечению АГ и достижению основной цели лечения этого заболевания — снижение смертности наших сограждан. Компания «Берингер Ингельхайм», в течение 125 лет разрабатывающая и представляющая во всем мире инновационные препараты для лечения социально значимых заболеваний, стремится сделать свой вклад в достижение этой благородной цели.

Как социально ответственная компания, «Берингер Ингельхайм» приняла беспрецедентное решение³ о снижении практически в два раза отпускной цены на препараты Микардис® 80 мг (телмисартан 80 мг) и МикардисПлюс® (телмисартан 80 мг / гидрохлоротиазид 12,5 мг), упаковки по 28 таблеток⁴, с 1 марта 2011 года. Снижение цены на препараты Микардис и МикардисПлюс, производящиеся на заводе в г. Ингельхайм-на-Рейне, Германия, является постоянным и действует на территории всех субъектов РФ.

Препарат Микардис 80 мг (телмисартан 80 мг) — эффективный блокатор рецепторов ангиотензина (БРА)⁵:

- Первый и единственный БРА в России, имеющий официально зарегистрированные показания: «АГ, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний»⁶
- Первый и единственный БРА II поколения в России по классификации 2010 года⁷
- Оригинальный БРА № 1 в России в 2010 году⁸

Телмисартан — единственный БРА, упомянутый в действующих Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии как препарат, для которого доказана способность снижать частоту развития всех сердечно-сосудистых осложнений при отличной переносимости лечения.⁹

Снижение практически в два раза отпускной цены на препараты Микардис 80 мг и МикардисПлюс вызвано стремлением компании «Берингер Ингельхайм» обеспечить терапию современным эффективным лекарством как можно большему числу россиян, имеющих соответствующие показания к лечению, и дать возможность каждому доктору в нашей стране внести свой вклад в выполнение общей задачи уменьшения смертности наших сограждан от осложнений АГ.

Генеральный директор
компании «Берингер Ингельхайм»



господин Иван Бланарик

Медицинский директор
компании «Берингер Ингельхайм»



доктор Михаил Инатов

**С 1 марта 2011 года
цена на Микардис® 80 мг
и МикардисПлюс®
снижена в 2 раза!***



**Доказанная защита Ваших пациентов с АГ
и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений¹**

Пациентам с:

- сахарным диабетом
- периферическим атеросклерозом
- метаболическим синдромом
- поражением органов-мишеней¹

МИКАРДИС® 80 мг 
ТЕЛМИСАРАН

МИКАРДИСПЛЮС®
ТЕЛМИСАРАН 80 мг + ГИДРОХЛОРТИАЗИД 12,5 мг

**Максимальная ЗАЩИТА органов-мишеней,
контроль АД в течение 24 часов**

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном (более 25 000 пациентов, 5,5 года)¹

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®. Торговое название: Микардис® (Micardis®). Регистрационный номер: П N015387/01 от 15.12.2009 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность и период лактации, обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени. Из-за отсутствия данных не применять у детей и подростков. Взаимодействие: Микардис® может усиливать гипотензивный эффект

других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены. Микардис® противопоказан к применению во время беременности. Противопоказано применение Микардиса во время грудного вскармливания, так как неизвестно, выделяется ли препарат с молоком матери. Дозировка и назначение: Взрослые: рекомендуемая доза Микардиса — 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пожилые: препарат назначается в обычной дозе. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: рекомендуемая доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Побочное действие: головная боль, головокружение, утомляемость, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей (в т. ч. фарингит, синусит, бронхит), кашель, выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, тошнота, диспепсия, диарея, абдоминальные боли, повышение активности

«печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в пояснице, симптомы, подобные тендиниту, периферические отеки, инфекции мочевыводящей системы, гиперкреатининемия, кожная сыпь и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

МикардисПлюс® (MicardisPlus®). Рег. номер: П N01595/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информацию о препаратах см. в инструкции по медицинскому применению.

Литература: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

* С 01.03.2011 г. контрактная цена на препараты Микардис® 80 мг и МикардисПлюс® снижена в 1,92 раза — до 630 руб. 00 коп.

® Микардис 40 мг, Микардис 80 мг, МикардисПлюс являются зарегистрированными торговыми марками ООО «Берингер Ингельхайм».

ООО «Берингер Ингельхайм»
119049, Москва, Донская ул., 29/9, стр. 1
Телефон: (495) 411-7801

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS PREVALENCE AND EFFICACY OF THEIR CORRECTION IN PHYSICIANS. ESTIMATION OF PHYSICIANS' EXPERTISE IN UP-TO-DATE CLINICAL GUIDELINES. RESULTS OF THE "PHYSICIAN'S HEALTH AND EDUCATION" STUDY

L.Y. Drozdova^{1*}, S.Y. Martsevich^{1,2}, V.P. Voronina¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Evaluation of cardiovascular risk factors prevalence and efficacy of their correction in physicians. Estimation of physicians' expertise in up-to-date clinical guidelines.

Results of the "Physician's health and education" study

L.Y. Drozdova^{1*}, S.Y. Martsevich^{1,2}, V.P. Voronina¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To evaluate cardiovascular risk factors prevalence among physicians of therapeutic profile (cardiology, internal medicine, neurology, endocrinology etc.), to estimate awareness of physicians about their own cardiovascular risk, and to simultaneously assess their expertise in up-to-date clinical guidelines.

Material and methods. A total of 638 physicians working in out-patient and in-patient clinics of Moscow, Moscow region, St-Petersburg, Nizhny Novgorod, Vladivostok, Irkutsk, Krasnoyarsk, Krasnodar and Perm were included into the study. The mean age of participants was 46 years. The mean professional experience – 20.4 years. We made an assessment of main cardiovascular risk factors, and conducted interactive inquiry, which included questions about preventive and treatment measures for cardiovascular diseases.

Results. Arterial hypertension (HT) was revealed for the first time in 178 physicians, 150 physicians indicated HT in anamnesis. Only 64 physicians had target levels of blood pressure. Hypercholesterolemia rate was 45%. The prevalence of obesity and overweight were 22% and 39%, respectively. Inquiry showed that 53% of physicians primarily use clinical guidelines to choose treatment options. 76% and 88% of physicians considered it possible to achieve target levels of blood pressure and of low-density lipoprotein-cholesterol, respectively.

Conclusion. Prevalence of main risk factors among physicians was similar to that in the total population; correction of those risk factors was not satisfactory. Knowledge of cardiovascular risk problems and necessity of their correction was adequate in the whole; however physicians often failed to apply their knowledge to practice.

Key words: physicians' health, estimation of expertise, risk factors, clinical guidelines.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):137–144

Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Результаты проекта «Здоровье и образование врачей»

Л.Ю. Дроздова^{1*}, С.Ю. Марцевич^{1,2}, В.П. Воронина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петровверигский переулок, 10

² Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель. Выявить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей терапевтического профиля (кардиологи, терапевты, неврологи, эндокринологи, др.), проанализировать информированность врачей о собственном сердечно-сосудистом риске и одновременно определить их знание современных клинических рекомендаций.

Материал и методы. В исследование включены 638 врачей, работающих в стационарах и поликлиниках Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Владивостока, Иркутска, Красноярска, Краснодар и Перми. Средний возраст участников составил 46 лет. Средний стаж работы по специальности 20,4 года. Проведены обследование, направленное на выявление основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также интерактивный опрос, включающий ряд вопросов об основных подходах к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. Артериальная гипертензия (АГ) была впервые выявлена у 178 врачей; 150 врачей указали на наличие АГ в анамнезе, целевые цифры артериального давления были отмечены только у 64 врачей. Частота гиперхолестеринемии составила 45%. Распространенность ожирения и избыточной массы тела составила 22% и 39%, соответственно. Во время опроса 53% врачей указали, что при выборе тактики лечения пациента они в первую очередь прибегают к клиническим рекомендациям как источнику информации. Они считают, что можно достичь целевого артериального давления и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в 76% и 88% случаев, соответственно.

Заключение. Выявлены близкая к популяционным распространенность основных факторов риска среди врачей и неудовлетворительная степень коррекции этих факторов риска. Общие знания проблем сердечно-сосудистого риска и необходимости их коррекции были вполне приемлемыми. Однако в конкретных клинических ситуациях врачи эти знания далеко не всегда умели реализовывать.

Ключевые слова: здоровье врачей, оценка знаний, факторы риска, клинические рекомендации.

РФК 2011;7(2):137–144

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): ldrozдова@gnicpm.ru

Studies aiming at evaluation of general practitioners' health have become popular during the last two decades. First large-scale trials in this area studied the role of biochemical markers and possibilities of aspirin and vitamin E therapy for primary prevention of cardiovascular and on-

Проведение исследований с целью оценки состояния здоровья практических врачей получило большую распространенность в последние два десятилетия. Первыми крупными исследованиями в этой области были исследования, целью которых были изучение роли

Information about authors:

Lyubov Yu. Drozdova – MD, junior researcher of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Sergei Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of the same Department; Professor of the Chair of Evidence-Based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

Viktoria P. Voronina – MD, PhD, senior researcher of the same Department

Сведения об авторах:

Дроздова Любовь Юрьевна – м.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

cologic diseases [1,2].

Several large-scale trials which studied cardiovascular risk in physicians were carried out in Europe, India and China [3-5]. For instance 370 physicians (the mean age was 39.5 years) were included into the study in Czech Republic in 2002-2004. The prevalence rate of smoking was 16.7%, that of hypertension – 8.6%, of overweight – 36.0%, of hypercholesterolemia – 40.0%. The obtained data testified that despite cardiovascular risk in physicians was lower compared with the Czech population in general, it was controlled insufficiently. The first large study of cardiovascular risk in physicians in Russia was carried out by S.A. Shalnova et al. A total of 2347 physicians from different cities of Russia were interviewed (the mean age - 43.6 ± 0.2 years). It was revealed that 56.4% of male physicians and 44.7% of female physicians did not know their cholesterol level. Only 61.7% of male physicians with arterial hypertension (HT) took antihypertensive drugs, at that only one in five received efficient treatment. In women these indices were 79.6% and 39.4% respectively [6]. Another large study "Health of physicians in Russia" included 699 physicians. This study consisted of epidemiologic, educational, therapeutic, and control stages. The study revealed high prevalence of main risk-factors: dyslipidemia – in 69.2%, HT – in 55.6%, and abdominal obesity – in 34.5% of the physicians; 25.8% of the physicians had high risk according to SCORE scale [7]. Another study which included health-care practitioners of four Moscow out-patient clinics revealed high prevalence of cardiovascular risk factors and ineffective control of them [8].

Meanwhile plenty of data show that if physicians adhere to healthy mode of life and to risk factors control, patients better trust their recommendations [9-11]. Besides, USA research of 1992 showed that physicians, who effectively controlled their own cholesterol level, prescribed adequate lipid-lowering treatment to their patients more frequently [12].

Development of up-to-date clinical guidelines made it necessary to study how physicians use these guidelines in real clinical practice [13]. Results of these studies show that problems in applying clinical guidelines to real clinical practice arise due to lack of physicians' expertise and problems in public health management [14]. That is why it is important to know what treatment physicians with cardiovascular diseases (CVD) or with cardiovascular risk factors receive themselves: if they receive adequate medical therapy in accordance with up-to-date guidelines; why that therapy has been selected; if there is any relation between physicians' expertise in up-to-date clinical guidelines and the therapy they receive.

To answer these questions the Rational Pharmacotherapy Section of Society of Cardiology of the Russian Federation (SCRF) proposed the "Physician's health and education" program.

биохимических маркеров, а также попытка решения некоторых вопросов применения аспирина и витамина Е в первичной профилактике сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1,2].

Изучению сердечно-сосудистого риска среди врачей были посвящены несколько крупных исследований в Европе, Индии, Китае [3-5]. Так, в исследовании, проведенном в Чехии в 2002-2004 гг., были обследованы 370 врачей, средних возраст которых составил 39,5 лет. Распространенность курения составила 16,7%; гипертонии – 8,6%; избыточной массы тела – 36%; гиперхолестеринемия была выявлена у 40% процентов обследованных. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о том, что, несмотря на более низкие показатели сердечно-сосудистого риска у врачей по сравнению с чешской популяцией в целом, контроль сердечно-сосудистого риска остается неудовлетворительным.

В России первым крупным исследованием, посвященным сердечно-сосудистому риску врачей, было исследование под руководством Шальной С.А. В ходе проведенного анкетирования 2 347 врачей из различных городов России (средний возраст $43,6 \pm 0,2$ года) было выяснено, что 56,4% врачей-мужчин и 44,7% женщин-врачей не знают свой уровень общего холестерина; только 61,7% мужчин-врачей с артериальной гипертонией (АГ) принимают антигипертензивные препараты, а лечится эффективно лишь каждый пятый из них; среди женщин эти показатели 79,6% и 39,4%, соответственно [6]. Еще одним крупным исследованием, включившим 699 врачей, было исследование «Здоровье врачей России». Оно включало эпидемиологический, образовательный, лечебный и контрольный этапы. По результатам исследования была выявлена широкая распространенность основных факторов риска: дислипидемия – у 69,2% врачей; АГ – у 55,6%; абдоминальное ожирение – у 34,5%. 25,8% врачей характеризованы высоким риском по шкале SCORE [7]. Высокая распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их неэффективный контроль были показаны в исследовании, проведенном среди медицинских работников первичного звена здравоохранения 4-х поликлиник г. Москвы [8].

В то же время, многочисленные данные свидетельствуют о том, что приверженность более здоровому образу жизни и контролю факторов риска у врача повышает доверие пациентов к рекомендациям врача [9-11]. Кроме этого, в исследовании, проведенном в США в 1992 г., было показано, что врачи, которые добиваются эффективного контроля собственного уровня холестерина, чаще назначают адекватную гиполипидемическую терапию своим пациентам [12].

The aims of the program were as follows:

1. to detect cardiovascular risk factors prevalence in general practitioners;
2. to analyze awareness of physicians about their own cardiovascular risk and to estimate their expertise in up-to-date clinical guidelines;
3. to match data about physicians' health with their expertise in up-to-date clinical guidelines.

Material and methods

The study was conducted in several regions of the Russian Federation in 2009-2010. Physicians from Moscow and the Moscow region (Lubertsy, Orekhovo-Zuevo, Krasnogorsk), St-Petersburg, Nizhniy Novgorod, Vladivostok, Irkutsk, Krasnoyarsk, Krasnodar, and Perm participated in the program. All participants were informed about the aims and tasks of the program and gave their informed consent for participation. Physicians were questioned and examined. The inquiry was conducted with the interactive voting system "Turning Point Technologies" simultaneously in each region. In case a physician was absent from interactive inquiry he was proposed to fill in a questionnaire in writing on an individual basis. The inquiry included two kinds of questions: those on up-to-date Russian and European guidelines for drug correction of main cardiovascular risk factors and those on CVD treatment principles. Before medical examination the physicians were asked to fill in the following questionnaire: gender, age, years of professional experience, smoking anamnesis, family history of CVD, arterial hypertension history, hypertensive therapy received, awareness about total cholesterol level, lipid-lowering therapy received, diabetes mellitus and CVD anamnesis. The following short examination aimed at revealing main risk factors: anthropometric examination (measuring of height, weight, waist circumference, and body mass index calculation), total cholesterol level evaluation by express method with Cardiocheck PA device and test strips (by "PTS" company), blood pressure measuring by standard method. HT was recorded at blood pressure level $\geq 140/90$, or if HT was indicated in anamnesis. Hypercholesterolemia was fixed at total cholesterol level exceeding 5 mmol/l (>4.5 mmol/l with CVD or diabetes mellitus). Blood pressure control was considered adequate if a physician with HT had blood pressure level $<140/90$ mm Hg, or $<130/80$ with concomitant CVD or diabetes mellitus. Total risk of cardiovascular complications was calculated based on examination results; SCORE table was used in case of CVD absence.

Results

A total of 638 physicians (men - 14%, women – 86%) were included into the study. The mean age of participants was 46 years. The mean term of professional experience was 20,4 years. The study included 109 cardiologists (17%), 314 general practitioners (49%), 24 neurologists

Появление современных клинических рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины, дало повод к проведению исследований, посвященных оценке применения врачами этих рекомендаций в реальной клинической практике [13]. Результаты проведенных исследований позволяли предположить, что проблемы внедрения клинических рекомендаций в реальную клиническую практику сопряжены как с недостатком знаний врачей, так и с проблемами организации здравоохранения [14]. Поэтому представляет интерес выяснить, как лечатся сами врачи, имеющие ССЗ илиотягощенные наличием факторов риска ССЗ: получают ли они адекватную лекарственную терапию, основанную на современных клинических рекомендациях; на чем основан выбор этой терапии; есть ли зависимость между знаниями врачом современных клинических рекомендаций и той терапией, которую он получает.

Для ответа на эти вопросы секцией рациональной фармакотерапии ВНОК была предложена программа «Здоровье и образование врача».

Цели программы были следующие:

1. выявить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей терапевтического профиля;
2. проанализировать информированность врачей о собственном сердечно-сосудистом риске и одновременно определить их знание современных клинических рекомендаций;
3. сопоставить данные о здоровье врачей и их знании современных клинических рекомендаций.

Материалы и методы

Исследование проводилось в нескольких регионах РФ в 2009-2010 гг. В программе приняли участие врачи Москвы и Московской области (гг. Люберцы, Орехово-Зуево, Красногорск), Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Владивостока, Иркутска, Красноярска, Краснодара и Перми. Все участники были проинформированы о целях и задачах программы и давали информированное согласие на участие в проекте. Проект включал этап опроса врачей и этап обследования. Опрос проводился в каждом регионе одновременно с использованием системы интерактивного голосования Turning Point Technologies; в случае невозможности присутствия врача во время интерактивного опроса предлагалось заполнить опросник в письменном виде в индивидуальном порядке. Опрос включал два вида вопросов: на знание современных российских и европейских клинических рекомендаций в области лекарственной коррекции основных факторов риска, а также принципов лечения ССЗ. Перед этапом объективного обследования врачам предлагалось заполнить анкету. Позиции анкеты

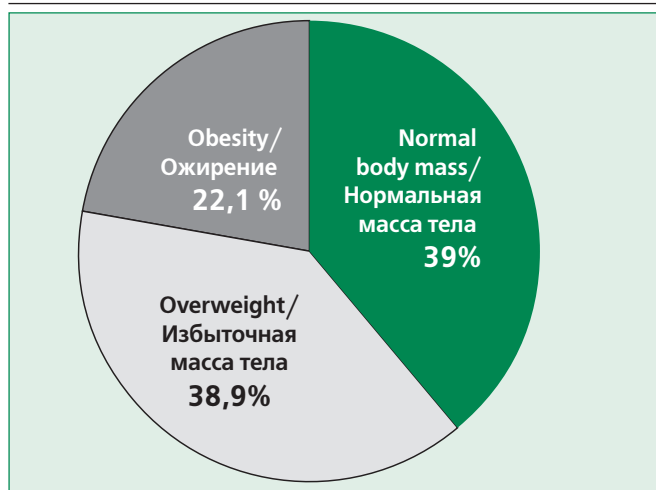


Figure 1. Body mass indices in examined physicians (n=456)
Рис.1. Показатели массы тела среди обследованных врачей (n=456)

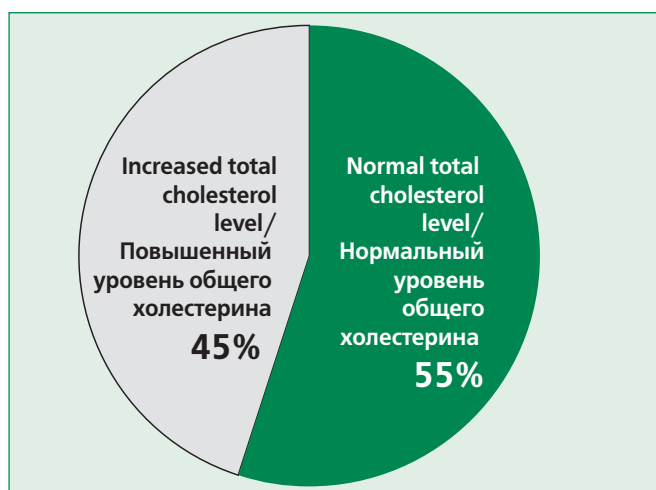


Figure 2. Cholesterol level in examined physicians (n=464)
Рис. 2. Показатели уровня холестерина среди обследованных врачей (n=464)

(3.76%), 15 endocrinologists (2.3%), and 27.94% physicians of other specialties. A total of 350 physicians completed the program (examination and inquiry stages). Those physicians, who indicated their places of work, included 254 physicians working in in-patient clinics (46%) and 293 (54%) physicians working in outpatient clinics and in clinical diagnostic centers.

The stage of examination

At time of examination 75 (14%) physicians smoked, 444 (84%) physicians did not smoke, and 11 (2%) physicians previously smoked.

Body mass index calculation in 456 physicians showed normal body mass only in 178 (39%) individuals, overweight – in 177 (38.9%) and obesity – in 101 (22.1%) of examined physicians (Fig. 1). At that 47% of obese individuals had abdominal type of obesity.

Hypercholesterolemia was revealed in 45% of physicians,

позволяли оценить пол, возраст, стаж работы, анамнез курения, семейный анамнез ССЗ, анамнез артериальной гипертонии, прием антигипертензивной терапии, знание уровня общего холестерина, прием липидснижающей терапии, анамнез сахарного диабета и ССЗ. Проводимое на следующем этапе краткое обследование было направлено на выявление наличия основных ФР: антропометрическое обследование (измерение роста, веса, вычисление индекса массы тела, окружности талии), измерение уровня общего холестерина с помощью экспресс-методики с использованием прибора Cardiocheck РА и тест-полосок для определения общего холестерина (фирма «PTS»), измерение артериального давления по стандартной методике. Наличие АГ фиксировалось при артериальном давлении $\geq 140/90$ или при указании обследуемым врачом на наличие у него в анамнезе артериальной гипертонии. Гиперхолестеринемия фиксировалась при уровне общего холестерина >5 ммоль/л ($>4,5$ ммоль/л при наличии ССЗ, сахарного диабета). Контроль артериального давления рассценивался как адекватный в том случае, если у врача с артериальной гипертонией регистрировались цифры АД $<140/90$ мм рт.ст., а при наличии ССЗ или сахарного диабета $<130/80$ мм рт.ст. По результатам проведенного обследования проводилась оценка суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с помощью таблицы SCORE в случае отсутствия ССЗ.

Результаты

Всего в исследовании приняли участие 638 врачей (14% мужчин и 86% женщин). Средний возраст участников составил 46 лет. Средний стаж работы по специальности составил 20,4 года. Среди принявших участие врачей было 109 (17%) кардиологов, 314 (49%) терапевтов, 24 (3,76%) неврологов и 15 (2,3%) эндокринологов; 27,94% составили врачи других специальностей. Полностью прошли всю программу, то есть и этап обследования, и этап опроса, 350 врачей. Среди указавших свое место работы были как врачи стационаров – 254 (46%) человека, так и врачи поликлиник и клинико-диагностических центров – 293 (54%).

Этап обследования

На момент проведения опроса курящими оказались 75 (14%) врачей, не курили 444 (84%) врача, ранее курили 11 (2%) врачей.

По результатам оценки индекса массы тела 456 врачей, нормальная масса тела была выявлена только у 178 (39%) обследованных, избыточная масса тела – у 177 (38,9%) обследованных, у 101 (22,1%) обследованных было выявлено ожирение (рис. 1). При

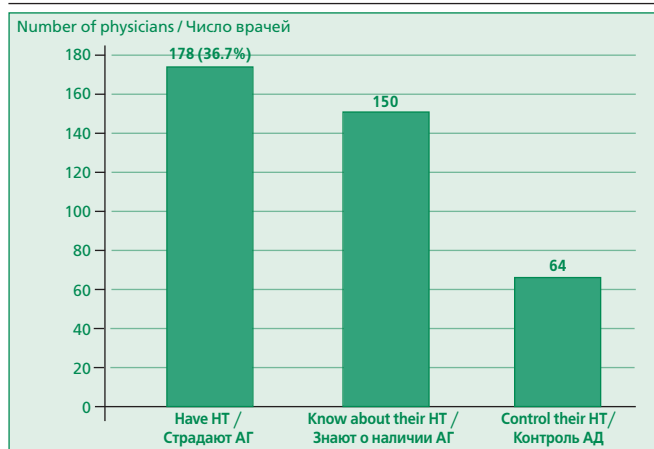


Figure 3. Prevalence of arterial hypertension in examined physicians, their awareness and control of HT

Рис. 3. Распространенность артериальной гипертензии, информированность, контроль среди обследованных врачей

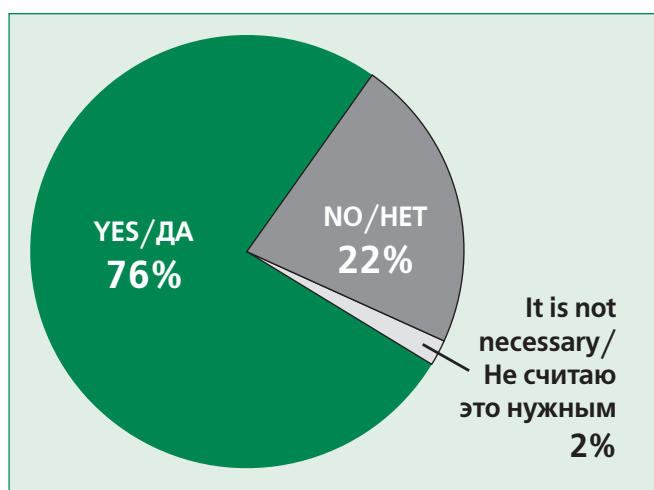


Figure 4. Answers of the physicians to the question: is it real to achieve target blood pressure level in clinical practice? (n=432)

Рис.4. Ответы врачей на вопрос: реально ли достичь целевых уровней АД в клинической практике? (n=432)

the normal cholesterol level – in 55% of physicians (Fig.2).

Questionnaires showed that 178 physicians (36.7%) suffered HT. One hundred fifty (84%) physicians with HT were aware of the disease, and in 28 (13%) physicians it was diagnosed for the first time. Among those physicians, who indicated HT in the questionnaire, 35 physicians (23%) had increased blood pressure level. Blood pressure control was effective in only 64 (36%) physicians with HT (Fig. 3). Among those, who indicated regular hypertensive therapy, 80 physicians (45% of physicians with HT) took drugs permanently, 20 (11%) – occasionally (by course, seasonally etc.), 12 (6.7%) – only in case of health worsening. Majority of the examined physicians (237 (48.8%)) had 10-year cardiovascular risk less than 5%,

этом у 47% лиц с ожирением оно было абдоминального типа.

Измерение уровня общего холестерина выявило гиперхолестеринемию у 45% обследованных, нормальный уровень общего холестерина – у 55% обследованных (рис.2).

По результатам заполнения вопросника по самооценке здоровья и обследования было установлено, что 178 врачей (36,7% обследованных) страдают АГ. Однако осведомлены о наличии у них АГ были не все врачи, только 150 (84% врачей с АГ); у 28 врачей (13%) АГ была выявлена впервые. Из тех врачей, которые в вопроснике указали на наличие у них АГ, у 35 врачей (23%) было зафиксировано повышенное артериальное давление (АД). Эффективным контроль АГ можно назвать только у 64 (36% врачей с АГ; рис.3). Среди врачей, которые указали регулярность приема антигипертензивной терапии – 80 человек (45% врачей с АГ) принимают препараты постоянно, 20 (11%) – эпизодически (курсами, сезонно и т.д.), 12 (6,7%) – только при ухудшении состояния.

При оценке 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по SCORE, большая часть врачей 237 (48,8%) имели риск <5 %, риск SCORE >5% был выявлен у 9 (1,9%) врачей. Наличие ССЗ атеросклеротического генеза, в том числе транзиторной ишемической атаки, инсульта, инфаркта, а также сахарного диабета, было отмечено у обследованных врачей в 46 случаях. Изолированное повышение общего холестерина выше 8,0 ммоль/л или АД >180 мм рт.ст. было выявлено в 6 случаях. При этом среди врачей очень высокого риска с доказанными ССЗ атеросклеротического генеза только 6 (13%) человек принимали статины, целевым же уровень общего холестерина был только у одного врача.

Этап опроса

Опрос врачей терапевтических специальностей (терапевтов, кардиологов, неврологов, эндокринологов) выявил практически полное единодушие респондентов в вопросах стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. 53% врачей указали, что они в первую очередь прибегают к клиническим рекомендациями как источнику информации при выборе тактики лечения пациента, что, к сожалению, не всегда соответствует реальности. Также абсолютное большинство врачей считает выполнимым достижение целевых цифр холестерина липопротеидов низкой плотности и АГ в реальной клинической практике, положительный ответ на этот вопрос дают 76% и 88% респондентов, соответственно (рис.4). При выборе тактики для лечения пациентов высокого риска в большинстве случаев врачи также выбирали лечение в соответствии с современными клиническими ре-

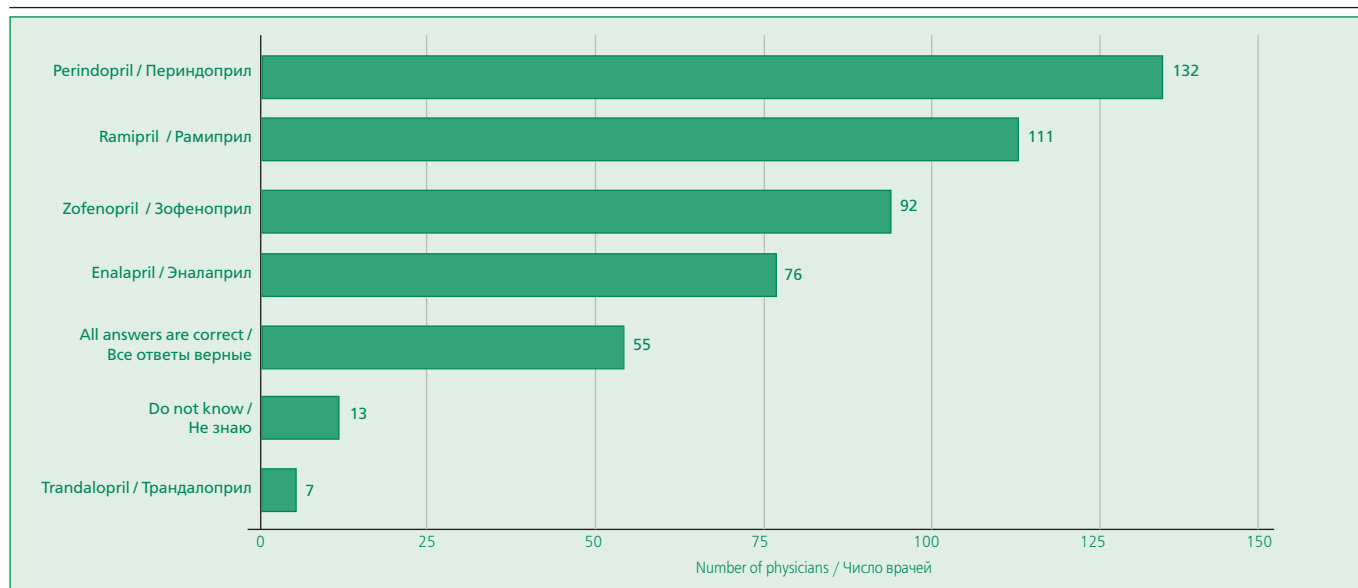


Figure 5. ACE inhibitor chosen by respondent physicians for patient, who had myocardial infarction 6 months ago, with affiliated heart failure of FC III (EF 30%) (n=486)

Рис. 5. Выбор опрошенными врачами ингибитора АПФ у больного, перенесшего инфаркт миокарда 6 мес назад, с присоединившейся сердечной недостаточностью III ФК (ФВ 30%) (n=486)

assessed by the SCORE scale, however in 9 (1.9%) physicians this risk exceeded 5%. Diabetes mellitus, and CVD of atherosclerotic genesis in anamnesis, including transitory ischemic attack, stroke, and myocardial infarction was found in 46 physicians. Isolated increase in total cholesterol level above 8.0 mmol/l or in blood pressure level above 180 mm Hg was revealed in 6 cases. At that only 6 (13%) physicians with very high risk and with proved CVD of atherosclerotic genesis took statins. Only one physician demonstrated the target level of total cholesterol.

The stage of inquiry

All the respondents (general physicians, cardiologists, neurologists, endocrinologists) were almost entirely consentient in issues of CVD prevention and treatment. 53% of physicians stated that they used clinical guidelines as the first source of information to choose treatment options, but unfortunately in practice that was not always so. Absolute majority of physicians considered it possible to achieve target levels of low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure level in real clinical practice (76% and 88% of physicians respectively) (Fig. 4). Absence of adequate therapy with statins in high risk patients was explained as follows: 183 (47%) physicians indicated high cost of such drugs, and 130 (33.6%) physicians noted that patients do not understand real benefits of those drugs.

Physicians had different opinions about treatment choices in specific clinical situations. Thus, 59% of physicians considered that high risk patients did not require immediate antihypertensive therapy, which is in contradiction with up-to-date clinical guidelines. Perindopril was the most frequently chosen ACE inhibitor (the choice of 27% of physi-

комендациями. Среди причин отсутствия адекватной терапии статинами у пациентов высокого риска 183 (47%) врача отметили, что высокая стоимость ограничивает их применение у пациентов, 130 (33,6%) врачей отметили, что больные реально не представляют ценности этих препаратов.

В выборе лекарственной терапии в конкретных клинических ситуациях мнения врачей разделились. Так, при решении вопроса о необходимости назначения лекарственной терапии артериальной гипертензии у пациента высокого риска в общей сложности 59% врачей не посчитали нужным назначить лекарственную терапию немедленно, что противоречит современным клиническим рекомендациям. В вопросе о выборе ингибитора ангиотензин-превращающего фермента у пациента, перенесшего острый инфаркт миокарда и присоединившуюся сердечную недостаточность, чаще всего врачи выбирали периндоприл (27%). В то же время, в соответствии с современными клиническими рекомендациями отнюдь не этот препарат обладает наибольшей доказательной базой у данной категории больных (рис.5) [15].

Обсуждение

Проект «Здоровье и образование врача» реализовал две задачи: оценку распространенности факторов риска и их контроля среди врачей, а также оценку осведомленности врачей о подходах к лечению и профилактике ССЗ. Выявлена общая, близкая к популяционным, распространенность основных факторов риска среди врачей. Степень коррекции этих факто-

cians) in patients with acute myocardial infarction and heart failure. However up-to-date guidelines report that evidence base of this drug in such patients is less than those of other ACE inhibitors (Fig.5) [15].

Discussion

The project "Physician's health and education" fulfilled two tasks: we evaluated risk factors prevalence and control of them in physicians, and we also estimated expertise of physicians in CVD prevention and treatment options. Prevalence of main risk factors in physicians was similar to that one in the total population. Correction of risk factors did not significantly distinguish from that in the total population. Knowledge of cardiovascular risk problems and necessity of their correction was adequate in whole, however physicians often failed to apply their knowledge to practice. This possibly testifies rather superficial expertise in up-to-date clinical guidelines. Physicians' concern about their own risk factors and necessity of their correction proves that – only 64 (36%) physicians of 178 with HT achieved the target blood pressure level.

Conclusion

Prevalence of main risk factors among physicians was similar to that in the total population; correction of those risk factors was not satisfactory. Knowledge of cardiovascular risk problems and necessity of their correction was adequate in whole, however physicians often failed to apply their knowledge to practice.

Authors express their gratitude to the pharmaceutical company "SANDOZ" for endorsement in organization and management of the project, to managers of medical clinics and to physicians, who participated in the project, and also to doctors A.M. Malisheva and T.G. Helia for help in examination.

ров риска у врачей, к сожалению, не сильно отличается от популяции в целом. Общие знания проблем сердечно-сосудистого риска и необходимости их коррекции были вполне приемлемыми, однако в конкретных клинических ситуациях врачи далеко не всегда умели реализовывать эти знания. Это, по-видимому, свидетельствует о достаточно поверхностном ознакомлении с современными клиническими рекомендациями. Данное предположение находит подтверждение в отношении к собственным факторам риска врачей и необходимости их коррекции: так, только 64 (36%) врача из 178 страдавших артериальной гипертензией достигали целевых цифр артериального давления.

Заключение

Таким образом, выявлена близкая к популяционным распространенность основных факторов риска среди врачей, неудовлетворительная степень коррекции этих факторов риска. Общие знания проблем сердечно-сосудистого риска и необходимости их коррекции были вполне приемлемыми, однако в конкретных клинических ситуациях врачи эти знания далеко не всегда умели реализовывать.

Авторы выражают благодарность фармацевтической компании «Сандоз» за поддержку в организации и проведении проекта, всем руководителям ЛПУ и врачам, принявшим участие в исследовании, а также врачам Малышевой А.М. и Хелия Т.Г. за помощь в проведении обследования.

References/Литература

1. Manson J.E., Buring J.E., Satterfield S., Hennekens C.H. Baseline characteristics of participants in the Physicians' Health Study: a randomized trial of aspirin and beta-carotene in U.S. physicians. *Am J Prev Med* 1991;7(3):150-4
2. Gratsianskii N.A. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men. The physicians' health study II randomized controlled trial. *Kardiologiya* 2009;49(3):69-71. Russian (Грацианский Н.А. Витамин Е и С в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. Исследование Здоровья Врачей II. Кардиология 2009;49(3):69-71.)
3. Nakladalova M., Sovova E., Ivanova K. et al. Risk factors for cardiovascular diseases in physicians. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149(2):293-5
4. Gupta A., Gupta R., Lal B. et al. Prevalence of coronary risk factors among Indian physicians. *J Assoc Physicians India* 2001;49:1148-52
5. Mathavan A., Chockalingam A., Chockalingam S. et al. Madurai Area Physicians Cardiovascular Health Evaluation Survey (MAPCHES)--an alarming status. *Can J Cardiol* 2009;25(5):303-8
6. Shal'nova S.A., Oganov R.G., Deev A.D., Kukushkin S.K.. Health of Russian doctors. Clinical and epidemiological analysis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;7(6):28-31. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Кукушкин С.К.. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):28-31).
7. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Shal'nova S.A. Cardiovascular risk by doctors of different specialties. Results of Russian multicenter research and education program "Health Physicians of Russia". *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2010;4(9):12-23. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Шальнова С.А. Сердечно-сосудистый риск у врачей разных специальностей. Результаты Российской многоцентровой научно-образовательной программы «Здоровье врачей России». Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;4(9):12-23).
8. Karamnova N.S., Kalinina A.M., Grigoryan Ts.A., et al. The prevalence of the factors shaping the overall cardiovascular risk among health workers in primary care. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009;6:54-58. Russian (Карамнова Н.С., Калинина А.М. и др. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;6:54-58).
9. Schwartz J.S., Lewis C.E., Clancy C. et al. Internists' practices in health promotion and disease prevention. A survey. *Ann Intern Med* 1991;114(1):46-53.
10. Lewis C.E., Clancy C., Leake B., Schwartz J.S. The counseling practices of internists. *Ann Intern Med* 1991;114(1):54-8
11. Gilpin E.A., Pierce J.P., Johnson M., Bal D. Physician advice to quit smoking: results from the 1990 California Tobacco Survey. *J Gen Intern Med* 1993;8(10):549-53
12. Hyman D.J., Maibach E.W., Flora J.A., Fortmann S.P. Cholesterol treatment practices of primary care physicians. *Public Health Rep* 1992;107(4):441-8
13. Oganov R.G., Pogossova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIPH - regular treatment and prevention - the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: results of a Russian multicenter study (part III). *Kardiologiya* 2008;48(4):46-53. (Russian Оганов Р.Г., Порогосова Г.В., Колтунов И.Е., Белова Ю.С., Выгодин В.А.. РЕЛИФ — Регулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского много-центрового исследования. Часть III. Кардиология 2008;48(4):46-53).
14. Oganisyan N.S., Dmitrieva N.A., Kochetkov A.M., Martsevich S.Y. Peculiarities of arterial hypertension diagnosis and secondary prevention according to physicians interviewing. *Rational Pharmacother Cardiol* 2006; 2: 37-42. Russian (Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006; (2):37-42).
15. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (10): 933-989.

Received/Поступила 22.03.2011

Accepted/Принята в печать 28.03.2011

Тулип®
аторвастатин



**Статин
вашей мечты**

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09



РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС = СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – уникальный тромболитик 3-го поколения

- ☑ Более 25% прерванных инфарктов при применении **В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ЧАСА**¹
- ☑ Догоспитальный тромболитик в среднем позволяет начать лечение **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ**²
- ☑ Тромболитик МЕТАЛИЗЕ® может проводиться медицинскими и фельдшерскими **БРИГАДАМИ СКОРОЙ ПОМОЩИ**³



1. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901–904.

2. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686–92.

3. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации 2007.



ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ТРОМБОЛИЗИСА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ

В.В. Омеляновский^{1*}, Е.В. Деркач¹, П.М. Хайлов¹, С.Н. Терещенко²

¹ Научно-исследовательский институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики, Российский государственный медицинский университет. 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 14

² Московский государственный медико-стоматологический университет 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Оценка клинко-экономической эффективности проведения догоспитального тромболиза с применением тенектеплазы

В.В. Омеляновский^{1*}, Е.В. Деркач¹, П.М. Хайлов¹, С.Н. Терещенко²

¹ Научно-исследовательский институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики, Российский государственный медицинский университет 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 14

² Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Цель. Оценить клинко-экономическую эффективность различных стратегий проведения реперфузии при инфаркте миокарда с подъемом ST (ИМнST), в том числе догоспитального тромболиза с применением тенектеплазы.

Материал и методы. С применением метода анализа «затраты-эффективность» и клинко-экономического моделирования были рассчитаны затраты на проведение реперфузии при ИМнST, ожидаемое число дополнительно сохраненных жизней и затраты на одну сохраненную жизнь в зависимости от стратегии реперфузии (отсутствие реперфузии, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), догоспитальный тромболиз, тромболиз в стационаре).

Результаты. В соответствии с полученными результатами, с экономической точки зрения, наиболее эффективна стратегия проведения первичного ЧКВ у пациентов в рамках «терапевтического окна», у остальных пациентов с ИМнST проведение тромболиза на догоспитальном этапе. Стратегия более сложного управления потоками пациентов с разделением на группу первичного ЧКВ, догоспитального тромболиза и тромболиза в стационаре сопровождается снижением эффективности затрат на проведение реперфузии.

Заключение. Модель оказания помощи пациентам с ИМнST с проведением первичного ЧКВ в первые 120 мин с момента возникновения симптомов или, если проведение ЧКВ в указанные сроки невозможно, догоспитальный тромболиз с применением препаратов болюсного введения является наиболее эффективной экономически и позволяет достичь наибольшего снижения летальности у пациентов с ИМнST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом ST, реперфузия, тромболиз, тенектеплаза, чрескожное коронарное вмешательство.

РФК 2011;7(2):145-150

Cost-effectiveness evaluation of prehospital thrombolysis with tenecteplase

V.V. Omel'yanovskiy^{1*}, E.V. Derkach¹, P.M. Khaylov¹, S.N. Tereshchenko²

¹ Research Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics, Russian State Medical University. Rossolimo ul. 14, Moscow, 119021 Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Aim. To evaluate clinical and cost effectiveness of different reperfusion strategies in myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), including pre-hospital thrombolysis with tenecteplase.

Material and methods. Methods of cost-effectiveness analysis and economic modeling were used to calculate the costs of reperfusion in STEMI, expected number of life gains, the cost of life gains depending on reperfusion strategy (no reperfusion, percutaneous coronary intervention (PCI), prehospital thrombolysis, hospital thrombolysis).

Results. In accordance to analysis results and from economic point of view, the most effective strategy is primary PCI in patients within "therapeutic window" and pre-hospital thrombolysis in the remaining patients with STEMI. More complex strategy of patients flow control with patient division into groups of primary PCI, pre-hospital thrombolysis and hospital thrombolysis lead to decrease in reperfusion costs efficacy.

Conclusion. The reperfusion model with primary PCI in the first 120 minutes after STEMI symptoms onset, and pre-hospital thrombolysis with bolus thrombolytic administration, when PCI is not possible in this period, is the most effective economically and in respect on mortality reduction in patients with STEMI.

Key words: myocardial infarction with ST segment elevation, reperfusion, thrombolysis, tenecteplase, percutaneous coronary intervention.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):145-150

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vinaka@yandex.ru

В России ежегодно регистрируется 20 млн больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, являющимися причиной смерти более 1,2 млн человек [1]. Нельзя не отметить тот факт, что в 20% случаев это смерть в трудоспособном возрасте. Ведущей причиной в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является ишемическая болезнь сердца — 8,1% (431 на 100 тыс. населения). Смертность от инфаркта миокарда в нашей стране составляет 45 на 100 тыс. на-

селения, средняя госпитальная летальность колеблется в стационарах страны от 19 до 28% [1].

Учитывая масштабы и социальную значимость проблемы, в 2008 году в России была принята федеральная программа по реализации мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями. К настоящему времени в результате реализации программных мероприятий достигнуто снижение смертности от инфаркта миокарда в 2009 г. на 4,6% по сравнению с 2007 г. [2], однако данная проблема сохраняет свою актуальность и требует системного подхода к решению.

Цель настоящего исследования — оценить клинко-экономическую эффективность различных стратегий проведения реперфузии при инфаркте миокар-

Сведения об авторах:

Омеляновский Виталий Владимирович - д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института

клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ

Деркач Елена Владимировна - к.м.н., с. н. с. того же института

Хайлов Павел Михайлович - д.м.н., с. н. с. того же института

Терещенко Сергей Николаевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ

да с подъемом ST (ИМпST), в том числе догоспитального тромболизиса с применением тенектеплазы.

Задачи исследования

1. Моделирование стратегии проведения реперфузии на примере одного региона.
2. Оценка эффективности затрат при различных стратегиях реперфузии.

Материалы и методы

В качестве основного метода исследования был выбран анализ «затраты-эффективность».

Для проведения анализа была построена модель оказания помощи больным ИМпST в регионе «С». Предположительно, в регионе «С» проживают 4,39 млн человек, из которых 83% составляет городское население. Общее количество больных инфарктом миокарда в регионе, сведения о которых включены в регистр, 1477 [3], при этом доля включенных в регистр больных — 66%. Таким образом, нами было сделано предположение, что общее количество ИМ в анализируемом регионе составило 2 238 случаев. Доля пациентов с ИМпST от общего количества ИМ в анализируемом регионе по данным регистра — 42%, что соответствует 940 случаям ИМпST (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика анализируемого региона

Параметр	Значение
Численность населения	4,39 млн.
Городское население	83%
Сельское население	17%
Заболеваемость ИМ	2 238 случаев
ИМпST	940 случаев
ИМпST (городское население)	780 случаев
ИМпST (сельское население)	160 случаев

С применением метода моделирования были рассчитаны затраты на проведение реперфузии, ожидаемое число дополнительно сохраненных жизней и затраты на 1 сохраненную жизнь в зависимости от выбранной стратегии реперфузии.

Моделируемые стратегии реперфузии:

- 1) Отсутствие реперфузии.
- 2) Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин [4] с момента появления симптомов, группа оставшихся пациентов без реперфузии.
- 3) Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе оставшихся пациентов

— проведение тромболизиса в стационаре с применением алтеплазы.

4) Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе оставшихся пациентов — проведение тромболизиса в стационаре с применением тенектеплазы.

5) Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе оставшихся пациентов — проведение догоспитального тромболизиса с применением тенектеплазы.

6) Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе оставшихся пациентов — проведение догоспитального тромболизиса с применением тенектеплазы в случае, если с момента появления симптомов прошло не более 4 ч, у оставшихся пациентов решение о целесообразности проведения тромболизиса принимается стационаре, в случае положительного решения — тромболизис алтеплазой.

Моделирование проводилось при следующих допущениях и предположениях:

1. С учетом удаленности сельских поселений от лабораторий ЧКВ, расположенных в городских центрах, нами было сделано предположение о невозможности проведения первичной ЧКВ в течение первых 120 мин от возникновения симптомов у сельских жителей.

2. С учетом удаленности сельских поселений от специализированных стационаров нами было сделано допущение об увеличении времени от момента появления симптомов до госпитализации в стационар для проведения тромболизиса в стационаре на 60 мин по сравнению с городскими жителями.

3. В связи с отсутствием локальных данных распределение пациентов по времени реперфузии с момента появления симптомов соответствовало данным исследования ASSENT 3 [5] (табл. 2).

4. В качестве препарата для проведения тромболизиса на догоспитальном этапе была выбрана тенектеплаза, что соответствует отечественным [6] и зарубежным рекомендациям. В частности NICE [7] рекомендует проведение тромболизиса на догоспитальном этапе препаратами болюсного введения (тенектеплаза, ретеплаза — последняя не зарегистрирована в России для медицинского применения [8]).

5. При проведении моделирования не учитывались пациенты, которым противопоказано проведение тромболизиса.

Результаты исследования

«Стратегия № 1». Отсутствие реперфузии. По данным регистра острых коронарных синдромов (ОКС) [3], в России настоящее время эта группа пациентов сокращается,

Таблица 2. Распределение потока пациентов с ИМпСТ по времени оказания помощи

Время от момента появления симптомов до проведения тромболизиса	0–60 мин	60–120 мин	120–180 мин	180–240 мин	240–300 мин	>300 мин
% пациентов	3,24%	24,55%	29,19%	19,74%	11,82%	11,46%

но в целом остается значительной. Так, в 2008 г. доля больных с ИМпСТ, которым была проведена реперфузионная терапия, составляла 32,98%. В 2009 г. после начала реализации мероприятий программы по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями этот показатель составил 54,14%. В европейских странах, в частности во Франции, доля пациентов с ИМпСТ, которым проведена реперфузия (ЧКВ+тромболизис), в 2000 г. составляла 66%, а к 2006 – уже 95% [9].

При отсутствии реперфузии, по данным международных исследований и регистров, 30-дневная летальность составляет 18,4% [10], в течение 1 года – 21,5% [11], 5 лет – 29%, и 25 лет – 82% [12].

«Стратегия №2». Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, группа оставшихся пациентов без реперфузии.

В соответствии с результатами международных исследований и данными регистров, проведение первичного ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов возможно не более чем у 15% пациентов с ИМпСТ [13]. В регистре NRM1 (США), включающем 39 911 случаев ИМпСТ в 16,2% случаев было возможно проведение первичного ЧКВ в течение 120 мин [14]. По данным Венского регистра (Vienna STEMI Registry), включающего 1053 случаев ИМпСТ в реальной практике у 14,6% пациентов, может быть проведена первичная ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов [11]. Учитывая отсутствие локальных данных и принимая во внимание то, что в России количество лабораторий ЧКВ существенно меньше, чем в США (регистр NRM1), в моделировании мы использовали данные Венского регистра, т.е. 14,6%.

Таким образом, в анализируемом регионе «С» у 137 пациентов из 960 возможно проведение первичного ЧКВ.

При проведении первичного ЧКВ в первые 120 мин госпитальная летальность в течение 30 дн составляет 5,6% [10], в течение 1 года – 8,3% [15], 5 лет – 23,3% [16], в течение 25 лет летальность у пациентов, которым была проведена реперфузия, 76% [12].

В оставшейся группе из 803 пациентов уровень летальности соответствовал таковому при стратегии отсутствия реперфузии.

«Стратегия №3». Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе остав-

шихся пациентов – проведение тромболизиса в стационаре с применением алтеплазы.

Поскольку ведущее значение в лечении ИМпСТ имеет время оказания помощи (проведение реперфузии) с момента появления симптомов, при выборе данной стратегии ключевым моментом является расположение, а именно удаленность от центров ЧКВ и специализированных стационаров.

По данным исследования, проведенного в Великобритании, при проведении стратегии госпитального тромболизиса у жителей сельской местности в среднем тромболизис был проведен на 45 мин позже, чем у городских жителей. Необходимо отметить, что в данном исследовании сельской местностью считались территории, расположенные на расстоянии более 15 км, самые удаленные регионы располагались на расстоянии ~ 60 км [17]. По данным, представленным в докладе академика Чазова Е.И. на конгрессе кардиологов в 2010 году [18], в России среднее время от момента развития симптомов до госпитализации составило 4 ч 28 мин, из них 53 мин – это время от момента приезда скорой помощи до доставки в стационар. Таким образом, при моделировании данной стратегии мы сделали предположение о том, что госпитальный тромболизис может быть с системной задержкой на 60 мин у городских жителей и на 120 мин у жителей сельской местности. Системная задержка делает проведение первичного ЧКВ в течение 120 мин с момента возникновения симптомов фактически недоступным для большинства жителей сельской местности.

Для моделирования прогнозируемой летальности в течение 30 дн были использованы данные Венского регистра, в соответствии с которыми уровень летальности при проведении тромболизиса ранее чем за 120 мин – 4,2%; 121–180 мин 4,6%; 180–360 мин 4,5%; более 360 мин – 7,7% [11]. Полученные данные также соответствуют данным USIC Registry (включает 1922 пациента), в соответствии с которым 30-дневная летальность при госпитальном тромболизисе составляет 7%, летальность в течение года – 11% [19]. Летальность в течение 5 и 25 лет составила 19% и 76%, соответственно [12].

«Стратегия №4». Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе оставшихся пациентов – проведение тромболизиса в стационаре с применением тенектеплазы.

Данная стратегия отличается от предыдущей выбо-

Таблица 3. Влияние выбора стратегии реперфузии на выживаемость в краткосрочном и отдаленном периоде

Показатель	Стратегия №1	Стратегия №2	Стратегия №3	Стратегия №4	Стратегия №5	Стратегия №6
Выживаемость в течение 30 дней	767	785	868	868	897	889
Выживаемость в течение 1 года	754	756	840	840	880	869
Выживаемость в течение 5 лет	682	675	755	755	755	755
Выживаемость в течение 25 лет	173	177	226	226	226	226

ром препарата для проведения тромболизиса, она была выделена нами отдельно с целью оценки влияния выбора препарата на стоимость и эффективность затрат.

«Стратегия №5». Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе оставшихся пациентов — проведение догоспитального тромболизиса с применением тенектеплазы.

Главным преимуществом проведения тромболизиса на догоспитальном этапе является возможность сократить время системной задержки при проведении реперфузии в среднем на 60 мин [20], что подтверждено данными мета-анализа [21]. Для жителей сельской местности время системной задержки может быть сокращено на 120 мин и более.

При проведении догоспитального тромболизиса частота развития кардиогенного шока достоверно меньше, чем при ЧКВ в стационаре: 1,3% и 5,3% ($p=0,032$), соответственно [22]. Другим немаловажным фактом в пользу проведения догоспитального тромболизиса является частота abortивного течения инфаркта миокарда на фоне проводимой реперфузии. Так, при догоспитальном тромболизисе abortивное течение ИМпST наблюдается в 20% случаев, тогда как при госпитальном тромболизисе число abortивных инфарктов не превышало 13,3% [23]. Сокращение доли ИМпST с осложненным течением позволяет добиться улучшения показателей госпитальной летальности.

По данным международных исследований и регистров, догоспитальный тромболизис позволяет сократить 30-дневную летальность до 3,3% [19] – 4,4% [15], летальность в течение первого года – 5,3% [19] – 6,0% [15]. Отдельных данных по влиянию догоспитального тромболизиса на отдаленные исходы нет. В этой связи для оценки летальности через 5 и 25 лет были использованы данные когорты больных с проведенной реперфузией независимо от вида и сроков: 5 лет 19% и 25 лет 76% [12].

«Стратегия №6». Первичное ЧКВ в той группе пациентов, когда возможно выполнение ЧКВ в течение 120 мин с момента появления симптомов, в группе оставшихся пациентов — проведение догоспитального тромболизиса с применением тенектеплазы в случае, если с момента появления симптомов прошло не более 4 ч. У оставшихся пациентов решение о целесообразности

проведения тромболизиса принимается в стационаре, в случае положительного решения — тромболизис алтеплазой.

Данная стратегия была выделена для отдельного анализа, принимая во внимание среднее время доставки пациента в стационар от момента появления симптомов 4 ч 28 мин [18]. Таким образом, 4 ч могут рассматриваться как своеобразный «рубеж» разделения принятия решений между оказанием помощи на догоспитальном этапе и в стационаре, что актуально, принимая во внимание административные особенности оказания помощи в России. Организация оказания скорой медицинской помощи возложена на муниципальные образования, а помощь в стационаре оказывается в соответствии с программой обязательного медицинского страхования.

Учитывая распределение потока пациентов во времени (по данным исследования ASSENT 3), при выборе данной стратегии у порядка 60% пациентов тромболизис может быть проведен на догоспитальном этапе.

Летальность в стационаре (30 дн), а также в течение первого года оценивалась для каждой подгруппы (первичное ЧКВ+догоспитальный тромболизис+тромболизис в стационаре) по методологии, аналогичной соответствующим предыдущим стратегиям.

Объединенные данные по влиянию выбора стратегии реперфузии в анализируемом регионе «С» приведены в табл. 3.

Анализ затрат проводился следующим образом.

1) Учитывая тяжесть состояния, обусловленную основным заболеванием, независимо от выбранной стратегии реперфузии или без проведения реперфузии все пациенты с ИМпST будут госпитализированы и получат медицинскую помощь в стационаре в объеме, предусмотренном тарифами обязательного медицинского страхования (ОМС) [24].

2) Все затраты на проведение реперфузии оценены как дополнительные затраты, поскольку: а) первичное ЧКВ не входит в программу ОМС и оказывается, как правило, в рамках региональных целевых программ; б) оказание скорой медицинской помощи в настоящее время не входит в программу ОМС; в) проведение тромболизиса в стационаре включено в программу ОМС, но поскольку оплата оказанной помощи производится в соответствии с тарифом на ее оказание, а не в порядке воз-

Таблица 4. Эффективность дополнительных затрат в зависимости от выбранной стратегии реперфузии

Стратегия	Летальность в течение 1 года, %	Дополнительные затраты в расчете на анализируемую популяцию, руб	Дополнительно сохраненные жизни (Life Gained [LG]), n	Дополнительно сохраненные годы жизни (ALY)	Дополнительные затраты на сохраненную жизнь, руб
№1	21,5	-	-	-	-
№2	19,57	25 695 631,85	2	86	10 637 018,08
№3	10,61	66 833 997,03	98	1776	681 979,56
№4	10,61	78 807 975,23	98	1776	806 662,02
№5	6,0	78 807 975,23	127	1816	621 345,43
№6	6,25	75 533 171,96	115	1803	656 810,19

мещения фактических расходов, то расходы на тромболизис в стационаре могут быть расценены как дополнительные расходы.

3) Затраты на проведение ЧКВ оценивались на основе тарифа на оказание высокотехнологичной медицинской помощи на 2011 г. [25] с допущением о том, что затраты на данное вмешательство не зависят от того, оказывается эта помощь в плановом порядке или экстренно.

4) Затраты на проведение тромболизиса с применением тенектеплазы включали в себя стоимость препарата, т.к. система введения поставляется вместе с препаратом. По данным аналитической базы «Фармэксперт», средняя оптовая стоимость упаковки тенектеплазы 50 мг за 2010 г. составила 63 380,00 руб.

5) Затраты на проведение тромболизиса с применением алтеплазы включали в себя стоимость препарата, системы для внутривенной инфузии, одноразовый шприц, раствор NaCl 0,9%. По данным аналитической базы «Фармэксперт», средняя оптовая стоимость упаковки алтеплазы 50 мг за 2010 г. составила 24 212,78 руб. Расходы на дополнительные материалы в совокупности составили 39,31 руб. Совокупные затраты оценены в 48 464,87 руб.

Для оценки эффективности затрат в зависимости от выбранной стратегии реперфузии за критерий эффективности было принято количество сохраненных жизней в течение 1 года. Нами был выбран именно этот временной отрезок с учетом того, что в настоящее время нет полноценных данных по влиянию выбранной стратегии на исходы в более отдаленном периоде.

Совокупные данные об эффективности дополнительных затрат в зависимости от выбранной стратегии реперфузии приведены в табл. 4.

Обсуждение

Проблема смертности от сердечно-сосудистых заболеваний остается крайне актуальной в России и требует системного подхода к решению. Возможен выбор разных вариантов стратегии оказания помощи больным

с ИМнСТ в каждом конкретном регионе с учетом локальных особенностей, но, тем не менее, некоторые закономерности могут быть общими для различных субъектов.

Внедрение проведения первичного ЧКВ приводит к снижению летальности по сравнению с отсутствием реперфузии, но не решает проблему кардинально по целому ряду причин, одной из которых является время транспортировки до центра ЧКВ, что особенно актуально для жителей сельской местности и малых городов. Время системной задержки для этих регионов делает первичное ЧКВ малодоступным видом помощи для жителей этих территорий. К тому же, по показателю затрат на сохраненную жизнь и сохраненные годы жизни это самый дорогой вид реперфузии.

Проведение первичного ЧКВ у той доли пациентов, которые укладываются в «терапевтическое окно» в соответствии с рекомендациями, а у остальных пациентов проведение тромболизиса в стационаре позволяет добиться большего снижения летальности. В данном случае выбор препарата для проведения реперфузии оказывает влияние на уровень дополнительных затрат.

Наиболее эффективна стратегия проведения первичного ЧКВ в рамках «терапевтического окна», у остальных пациентов с ИМнСТ проведение тромболизиса на догоспитальном этапе. Снижение летальности обусловлено сокращением времени системной задержки при проведении реперфузии, что особенно актуально для жителей удаленных регионов, так как позволяет им получить необходимую помощь в более ранние сроки. Необходимо отметить что, с точки зрения эффективности затрат, проведение тромболизиса на догоспитальном этапе с применением тенектеплазы экономически более целесообразно, чем использование ее для тромболизиса в условиях стационара.

Стратегия более сложного управления потоками пациентов с разделением на группу первичного ЧКВ, догоспитального тромболизиса и тромболизиса в стационаре проигрывает стратегии первичное ЧКВ+до-

госпитальный тромболизис как с точки зрения клинической эффективности, так и в отношении экономической целесообразности.

Заключение

Модель оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с проведением первичного ЧКВ в первые 120 мин с момента возникновения симптомов и в случае, если проведение ЧКВ в указанные сроки невозможно, проведение догоспитального тромболизиса с применением препаратов

болюсного введения экономически является наиболее эффективной и позволяет достичь наибольшего снижения летальности у пациентов с ИМпST.

Ограничения исследования:

- В анализ не включались прямые затраты на лечение побочных эффектов, в частности кровотечений.
- Отсутствие дисконтирования продолжительности жизни и показателей смертности в изучаемой популяции, а также анализа чувствительности.

Литература

- Public health in Russia 2009: Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2009. Russian (Здравоохранение в России 2009: Статистический сборник. М.: Росстат; 2009).
- Report of the Minister of Health, T.A. Golikova at a meeting on the implementation of the project party "United Russia" "Quality of Life (Health)" June 16, 2010. Available on: http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/60/Prezentatsiya_Ministra_T_A_Golikovoj_Regionalnyye_programmy_razvitiya_zdravoohraneniya_15062010.ppt. Russian (Доклад Министра Здравоохранения Т.А. Голиковой на совещании по вопросам реализации партийного проекта «Единой России» «Качество Жизни (Здоровье)» 16 июня 2010. Доступен на: http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/60/Prezentatsiya_Ministra_T_A_Golikovoj_Regionalnyye_programmy_razvitiya_zdravoohraneniya_15062010.ppt).
- Boytsov S.A., Krivos O.V., Oshchepkova E.V. Evaluating the effectiveness of the implementation of measures aimed at reducing mortality from cardiovascular disease in the regions included in the program in 2008, according to the monitoring of Health Ministry of Russia and the Register of ACS for the period from 01.01.2009 to 31.12.2009. Available on: www.cardioweb.ru/files/any/news/1.doc. Russian (Бойцов С.А., Кривос О.В., Ощепкова Е.В. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС за период с 01.01.2009 по 31.12.2009. Доступно на: www.cardioweb.ru/files/any/news/1.doc).
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29(23):2909-2945.
- Verheugt F.W., Gersh B.J., Armstrong P.W. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. Eur Heart J 2006; 27(8): 901-904
- National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. Kardiologiya i profilaktika 2007; 6(8) Suppl 1: 1-66. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиологическая терапия и профилактика 2007; 6(8) Приложение 1: 1-66).
- NICE Technology Appraisal No. 52 Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. ISBN: 1-84257-212-1. October 2002. Available on: www.guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11480/32504/32504.pdf.
- <http://grls.rosminzdrav.ru/>
- Petitcolin P.B. Mortalité des idm pris en charge dans les 3 premières heures ESTIM Limousin. Médecine d'urgence (Paris) 2007 ; 29(3): 97-99.
- Lambert L., Brown K., Segal E. et al. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2010;303(21):2148-55
- Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Implementation of Guidelines Improves the Standard of Care The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry). Circulation 2006;113:2398-2405
- Van Domburg R.T., Hendriks J.M., Kamp O. et al. Three years gain in life-expectancy after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: 25-30 years follow-up of a randomized trial. P3010. Eur Heart J 2010; 31 Abstract Supplement: 495.
- De Luca G., Suryapranata H., Ottavanger J.P., Antman E.M. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute delay counts. Circulation 2004; 109:1223-1225
- Nallamothu B.K., Bates E.R., Herrin J. et al; NRM Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM)-3/4 analysis. Circulation 2005;111:761-767.
- Danchin N., Coste P., Ferrière J. et al. for the FAST-MI Investigators. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). Circulation 2008;118:268-276.
- Terkelsen C.J., Sorensen J.T., Maeng M. et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention JAMA 2010;304(7):763-771.
- Pedley D.K., Bissett K., Connolly E.M. et al. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics. BMJ 2003;327:22-6.
- Chazov E.I. Russian National Congress of Cardiology, October 5-7, 2010; Moscow. Russian (Чазов Е.И. Российский национальный конгресс кардиологов, 5-7 октября 2010; Москва).
- Danchin N., Blanchard D., Steg P.G. et al. Impact of Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction on 1-Year Outcome: Results From the French Nationwide USIC 2000 Registry. Circulation 2004;110:1909-1915.
- Morrison L., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. Meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-2692.
- Morrison L., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. Meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-2692.
- Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S. et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: Data From the CAPTIM Randomized Clinical Trial. Circulation 2003; 108: 2851-2856.
- Taher T., Fu Y., Wagner G.S. et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: Insights from the assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen-3 trial electrocardiographic substudy. JACC 2004; 44(1): 38-43.
- <http://www.spboms.ru>
- Russian Federation Government Resolution № 1187 of 29 December 2010 on financial security in 2011 due to budgetary allocations of the federal budget of the state task for the provision of high-tech medical aid to citizens of the Russian Federation". Available on: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/57>. Russian (Постановление Правительства РФ №1187 от 29 декабря 2010 г. "О финансовом обеспечении в 2011 году за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации". Доступно на: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/57>).

Поступила 23.03.2011

Принята в печать 07.04.2011

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

И.И. Шевченко*

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №10. 394033, Воронеж, Минская, 43

Неинвазивная оценка эффективности тромболитической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

И.И. Шевченко*

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №10. 394033, Воронеж, Минская, 43

Цель. Разработать дополнительные электрокардиографические (ЭКГ) критерии оценки эффективности тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ) с построением дискриминантной модели.

Материал и методы. ТЛТ стрептокиназой провели 123 больным (108 мужчин и 15 женщин) ОКСПСТ в первые 6 ч от начала клинических проявлений. Стрептокиназу вводили по стандартной методике в дозе 1 500 000 ЕД в/в капельно. ЭКГ записывали исходно и после ТЛТ.

Результаты. Разработали дополнительные ЭКГ критерии оценки эффективности ТЛТ у пациентов с ОКСПСТ: сумма элеваций сегмента ST в 12 отведениях; отношение длительно-сти зарегистрированного интервала QT к должному скорректированному интервалу QT; скорректированная дисперсия. Для 123 пациентов разработанная модель оказалась корректна в 92,7%.

Заключение. Разработанная дискриминантная модель позволяет определить эффективную, сомнительную и неэффективную ТЛТ уже через 3 ч после ТЛТ.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, сумма элевации сегмента ST, скорректированная дисперсия, дискриминантная модель.

РФК 2011;7(2):151-157

Noninvasive evaluation of fibrinolytic treatment efficacy in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation

I.I. Shevchenko*

Municipal Emergency Care Hospital №10. Minskaja ul. 43, Voronezh, 394033 Russia

Aim. To elaborate additional electrocardiographic (ECG) criteria for evaluation of the thrombolytic therapy (TLT) efficacy in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation with discriminant model construction.

Material and methods. TLT with streptokinase was performed in 123 patients (108 men, 15 women) with ACS with ST segment elevation in the first 6 h after symptoms onset. Streptokinase i.v. infusion was performed in dose of 1.5 million IU. ECG was recorded at baseline and after TLT.

Results. Additional ECG criteria for evaluation of TLT efficacy was elaborated in patients with ACS with ST segment elevation: sum of ST segment elevations in 12-lead; ratio of registered QT interval duration to proper corrected QT interval; corrected variance. Among 123 patients elaborated model was correct in 92.7% of cases.

Conclusion. Elaborated discriminant model provides an opportunity to specify effective, uncertain and ineffective TLT within 3 h after TLT.

Key words: fibrinolytic treatment, sum ST segment elevations, correct dispersion of QT interval, discriminant model.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):151-157

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): qvi63@box.vsi.ru

Введение

Тромболитическая терапия (ТЛТ) занимает одно из ведущих мест в ряду неотложных мероприятий в первые часы у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ) [1,2]. Согласно данным многоцентровых исследований, у пациентов, которым осуществлена эффективная ТЛТ, снижается госпитальная летальность, а также улучшается отдаленный прогноз [2-4]. Традиционно электрокардиографическим (ЭКГ) показанием к проведению тромболитической терапии является элевация сегмента ST более 1 мм (100 мкВ) не менее чем в двух рядом расположенных отведениях стандартной ЭКГ [5-7]. Наличие на ЭКГ только депрессии сегмента ST является противопоказанием к проведению тромболитической терапии, так как летальность у данной группы больных увеличивается [8]. Оценка эффективности ТЛТ с помощью клинических критериев затруднена ввиду того,

что для лечения ОКСПСТ используется целый ряд препаратов, таким образом, невозможно четко оценить вклад именно ТЛТ в стабилизацию клинических параметров [3,9].

Наибольшее практическое значение имеет использование ЭКГ методов оценки эффективности ТЛТ. Прежде всего учитывается снижение элевации сегмента ST в отведениях с максимальной элевацией в ходе проведения тромболитической терапии на 50% и более за первые 90-180 мин [5,10]. Критерий достаточно эффективен, однако оценивает снижение сегмента ST только в отведениях с максимальной элевацией. В то же время, анализ ЭКГ пациентов с ОКСПСТ показывает, что у значительного их числа имеется не только элевация сегмента ST более чем в двух отведениях, но и депрессия сегмента ST в реципрокных отведениях. Данные же об изменениях процессов де- и реполяризации у пациентов с ТЛТ в ближайший госпитальный период, а также о возможности использования их в качестве критериев эффективности тромболитической терапии, противоречивы [10-12].

Целью данного исследования является разработка

Сведения об авторе:

Шевченко Иван Иванович — к.м.н., кардиореаниматолог ГКБ

СМП №10, Воронеж

дополнительных ЭКГ критериев оценки эффективности ТЛТ, построение дискриминантной модели, оценка динамики процессов де- и реполяризации при проведении тромболиза.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе отделения неотложной кардиологии, входящего в состав неинвазивного первичного сосудистого центра городской клинической больницы с круглосуточным приемом пациентов с ОКС. Системный тромболитизис стрептокиназой (Белмедпрепараты) проведен 123 пациентам (108 мужчин, 15 женщин) с ОКС/ПСТ в первые 6 часов от начала клинических проявлений. Стрептокиназа вводилась по стандартной методике в дозе 1 500 000 ЕД в/в капельно в течение 90 мин. В качестве контрольной группы использованы данные 102 пациентов (71 мужчина, 31 женщина) с ОКС/ПСТ, которым ТЛТ не проводилась.

Всем пациентам запись ЭКГ осуществлялась электрокардиоанализатором ЭК12К-01 (Кардис, Альфоника, Россия) перед тромболитизмом одномоментно в 12 отведениях по стандартной методике, а затем через 180 мин, в последующем — каждые 12 ч; при необходимости чаще. Электрокардиоанализатор в автоматическом режиме определяет следующие амплитудно-временные параметры ЭКГ (табл. 1).

Также автоматически определяется длительность комплекса QRS, интервала QT, а также скорректированного интервала QTc, при этом должный интервал рассчитывается по формуле Базета: $QTc = K \cdot \sqrt{RR}$, где K — коэффициент, равный 0,37 для мужчин и 0,4 для женщин, $\sqrt{RR}$ — квадратный корень из расстояния между зубцами R предшествующих кардиоциклов ЭКГ.

В качестве возможных дополнительных ЭКГ критериев оценки эффективности тромболиза у пациентов с ОКС/ПСТ оценивались сумма отклонений сегмента ST во всех 12 (I–V6) отведениях (ΣST), мкВ; сумма элевации сегмента ST в I–V6 ($\Sigma ST+$), мкВ; сумма депрессии сегмента ST в I–V6 ($\Sigma ST-$), мкВ; отношение длительности измеренного интервала QT к должному интервалу QTc (QT/QTc), отн. ед.; дисперсия интервала QT (DQT), измеренная не менее чем в 8 отведениях стан-

дартной ЭКГ и рассчитанная как разница между максимальной и минимальной продолжительностью интервала QT, мс; скорректированная дисперсия QT с учетом частоты сердечных сокращений (DQTc), рассчитанная как отношение дисперсии QT к квадратному корню из расстояния между зубцами R предшествующих кардиоциклов: $(QT_{\max} - QT_{\min}) / \sqrt{RR}$, мс. Для более детальной оценки возможного влияния тромболиза на ЭКГ исследован еще ряд амплитудно-временных параметров: сумма амплитуд зубцов Q в I–V6 (ΣAQ), мкВ; длительность начальной фазы процесса деполяризации (QR) в левых грудных отведениях (V4–V6), мс; длительность заключительной фазы процесса деполяризации (RS) в левых грудных отведениях (V4–V6), мс.

Локализация повреждения сердечной мышцы в основной группе с учетом ЭКГ параметров оказалась следующей: передняя стенка левого желудочка — 51 пациент (41,5%), задняя стенка — 27 пациентов (21,9%), сочетание изменений на ЭКГ, соответствующих обоим стенкам левого желудочка, — 45 пациентов (32,6%). Оценка локальной сократимости осуществлялась эхокардиографом SIM 5000 plus через 10–12 дн от госпитализации по пятибалльной системе: 1 балл — нормальная сократимость; 2 балла — умеренная гипокинезия; 3 балла — выраженная гипокинезия; 4 балла — акинезия и 5 баллов — дискинезия [13].

Статистический анализ осуществлен при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Использованы описательные статистики, кластерный анализ, дискриминантный анализ, значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов основной группы ($M \pm m$) — $56,5 \pm 1,8$ лет, мужчин — $56,2 \pm 1,1$ лет, женщин — $58,8 \pm 2,3$ лет. Среднее время от начала клиники до ТЛТ ($M \pm m$) $2,56 \pm 0,33$ ч, различия между группой мужчин и женщин недостоверны ($p = 0,41$). Средний возраст пациентов контрольной группы — $61,9 \pm 1,2$ лет.

Значения параметров ЭКГ основной и контрольной групп, измеренные при госпитализации и через 180 мин от начала терапии, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Параметры ЭКГ, определяемые при компьютерном анализе

Параметр	I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
AQ	0	0	0	-205	0	0	-222	-500	-1130	-700	-172	-45
DQ	0	0	0	70	0	0	72	82	88	84	84	30
AR	137	300	242	0	45	270	52	0	0	0	0	252
AS	-50	-35	-45	0	-107	-37	0	0	0	0	0	0
STj	25	-7	-32	-7	27	-17	50	135	255	190	92	15
I–V6 — отведения электрокардиограммы; AQ — амплитуда зубца Q, мкВ; DQ — длительность зубца Q, мс; AR — амплитуда зубца R, мкВ; AS — амплитуда зубца S, мкВ; STj — отклонение сегмента ST в соответствующих отведениях, мкВ, «-» — отрицательное значение параметров												

Таблица 2. Электрокардиографические параметры пациентов основной и контрольной групп

Параметр	ТЛТ		Без ТЛТ	
	Исходно	Через 180 мин	Исходно	Через 180 мин
ΣST , мкВ	1300 [800;2410]	1089 [608;1755]	1041 [544;1626,5]	846 [586;1413]*
ΣST^- , мкВ	524,5 [261,5;996,5]	304 [105,5;640]	502,5 [280;998,5]	337 [127;694]
ΣST^+ , мкВ	877,5 [383;1329]	359 [213;627]	616 [299;1023,5]	512 [248;969]**
DQTc, мс	57,1 [39,5;79,5]	79,1 [39,5;88,5]	58,2 [40,5;81,4]	68,2 [40,5;81,4]*
QT/QTc, отн. ед.	1,19 [1,12;1,28]	1,28 [1,16;1,36]	1,23 [1,12;1,32]	1,21 [1,13;1,3]*
QR, мс	47,5 [40;50]	45 [40;50]	50 [40;60]	50 [40;60]
RS, мс	56 [50;61]	60 [53;69]	56 [48;63,5]	56,2 [48;63,5]
QRS, мс	102,5 [96;113]	105 [100;115]	108 [100;118,5]	105 [100;113,5]

Данные представлены в виде Ме [25%;75%]; * – $p < 0,05$ (ранговая оценка различий с аналогичным значением противоположной группы с использованием U-теста Манна-Уитни); ** – $p < 0,01$

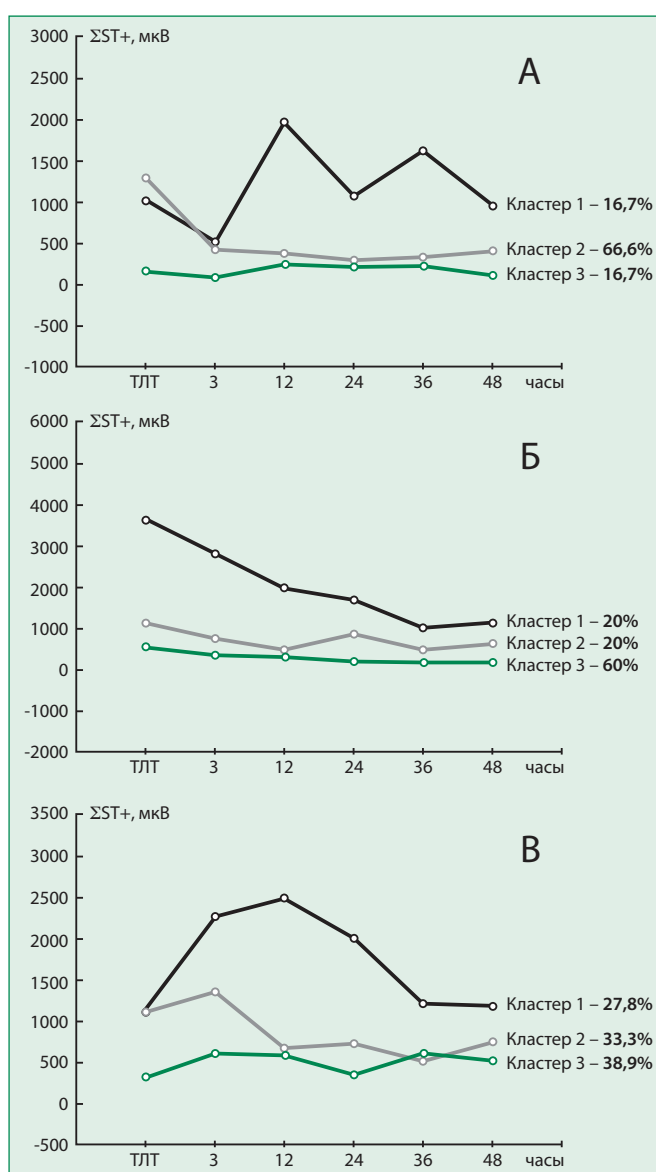


Рис. 1. Динамика элевации сегмента ST у пациентов с ТЛТ
 горизонтальная ось – время от момента проведения ТЛТ, часы;
 вертикальная ось – сумма элевации сегмента ST (ΣST^+), мкВ;
 А – пациенты с эффективным тромболизисом;
 Б – пациенты с сомнительным тромболизисом;
 В – пациенты с неэффективным тромболизисом

Различия между группами оценивались с использованием непараметрического U-теста Манна-Уитни, так как большинство распределений не являлись нормальными (коэффициент асимметрии 1,13-2,61, W-тест Шапиро-Уилка 0,7-0,89, $p < 0,05$). Данные таблицы показывают, что наиболее значимы через 180 мин различия параметров ΣST^+ , DQTc, QT/QTc. Динамика ΣST^+ через 180 мин после ТЛТ позволила разделить пациентов на две группы. В первую группу вошли пациенты, у которых отмечено снижение ΣST^+ любой степени, во вторую – пациенты, у которых не произошло снижения ΣST^+ или отмечался рост суммы элевации сегмента ST. Эффективность ТЛТ в первой группе оценена как вероятная, во второй группе – как неэффективная (НЭТЛТ). Первая группа с вероятно эффективной ТЛТ с учетом динамики ΣST^+ была разделена еще на две подгруппы. Снижение ΣST^+ на 50% и более было расценено как эффективная ТЛТ (ЭТЛТ), а менее 50% – как сомнительная (СТЛТ). Более детальный анализ динамики ΣST^+ в группе ЭТЛТ показал, что у этой группы пациентов (34,1%) отмечались следующие изменения: снижение ΣST^+ за 180 мин в среднем на 50,8% у 16,7% пациентов (кластер 1), у 66% пациентов (кластер 2) снижение ST на 68,3% и у 16,7% – на 51,1% (рис. 1А). В группе пациентов с СТЛТ (25%) также отмечалось снижение ΣST^+ во всех трех кластерах, но менее 50%, при этом среднее значение снижения ΣST^+ составило 27,5% (рис. 1Б). В группе пациентов с НЭТЛТ (41,5%) отмечен рост ΣST^+ , при этом у 72,2% пациентов до 100% от исходного, у 27,8% ΣST^+ увеличилась более чем в два раза (рис. 1В).

Изменение процессов реполяризации в ходе ТЛТ оценивалось по динамике интервала QT, отношения QT/QTc, DQT и DQTc, при этом высоко достоверны различия между пациентами с ЭТЛТ и НЭТЛТ через 180 мин для скорректированной дисперсии DQTc (рис.2). В течение первых 180 мин после проведения тромболизиса у пациентов с ЭТЛТ происходит рост дисперсии QT в

Таблица 3. Внутригрупповые различия параметров пациентов

Динамика параметров ЭКГ у пациентов с ЭТЛТ			
Параметр	Исходно	Через 180 мин после ТЛТ	Через 12 ч после ТЛТ
$\Sigma ST+$, мкВ	1017,5	354,5**	383,5
ΣST , мкВ	1845,5	614,5**	647,5
QT, мс	410,5	405,4	422,5
QTc, мс	346,5	320*	337 [†]
QT-QTc, мс	72,5	86*	79,5
QT/QTc, отн. ед.	1,23	1,26**	1,24
DQTc, мс	50	95**	66 ^{††}
Динамика параметров ЭКГ у пациентов с СТЛТ			
$\Sigma ST+$, мкВ	843,5	584,5**	372 [†]
ΣST , мкВ	1267	1054,5**	750,5 ^{††}
QT, мс	420	420	402 [†]
QTc, мс	358	350	343,5
QT-QTc, мс	51	67**	66
QT/QTc, отн. ед.	1,13	1,19*	1,19
DQTc, мс	72,5	84,5*	50 [†]
Динамика параметров ЭКГ у пациентов с НЭТЛТ			
$\Sigma ST+$, мкВ	623	1145**	702 [†]
ΣST , мкВ	1146	1623**	969,5 [†]
QT, мс	440	418*	407 [†]
QTc, мс	360	325**	321,5 [†]
QT-QTc, мс	77	85	74
QT/QTc, отн. ед.	1,2	1,24*	1,22
DQTc, мс	49	60*	64
Динамика параметров ЭКГ у пациентов без ТЛТ			
$\Sigma ST+$, мкВ	616	512*	334
ΣST , мкВ	1041	846*	754,5
QT, мс	387	400	405
QTc, мс	315	328	342
DQTc, мс	61,3	68,2	70

Достоверность различий оценивали с помощью парного Т-критерия Вилкоксона;
 * – уровень значимости $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – различия между исходными показателями и через 180 мин; [†] – уровень значимости $p < 0,05$; ^{††} – $p < 0,001$ – различия показателей через 3 и через 12 ч от госпитализации

среднем на 43,5 мс, а у пациентов НЭТЛТ только на 10,1 мс, различия между группами оценивались с помощью рангового критерия Манна-Уитни и оказались высоко значимы ($p = 0,001$). В течение последующих 9 ч происходит снижение дисперсии QT, и различия между группами пациентов становятся незначимыми ($p > 0,05$). Анализ внутригрупповых различий параметров ЭКГ у пациентов показывает, что, по ряду параметров, эти из-

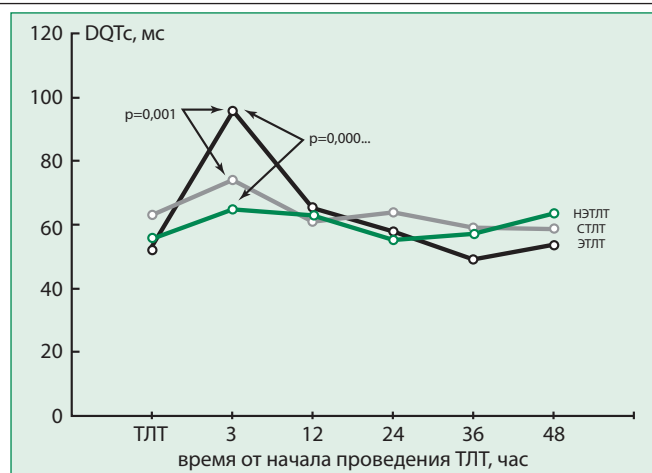


Рис. 2. Динамика скорректированной дисперсии DQTc пациентов с ТЛТ
 ТЛТ — тромболитическая терапия;
 ЭТЛТ — эффективная, СТЛТ — сомнительная,
 НЭТЛТ — неэффективная

менения высоко значимы (табл. 3).

Различия амплитудных показателей ($\Sigma ST+$, ΣST) высоко значимы после проведенного тромболизиса во всех группах, но если в группах с ЭТЛТ и СТЛТ это значимое снижение, то в группе с НЭТЛТ — значимый рост. В контрольной группе происходит значимое снижение ΣST и $\Sigma ST+$. В основной группе также отмечается во многих случаях значимая динамика временных параметров (QT, QTc, QT-QTc, QT/QTc, DQTc), в контрольной группе динамика незначима. Соотношение ряда этих критериев позволяет, используя дискриминантный анализ, построить модель, которая делит пациентов после проведения системного тромболизиса на группы с ЭТЛТ, СТЛТ и НЭТЛТ:

$$D_1 = \alpha_1 * x_1 + \alpha_2 * x_2 + \alpha_3 * x_3 + \alpha_4 * x_4 + \alpha_5 * x_5 + C_1;$$

$$D_2 = \beta_1 * x_1 + \beta_2 * x_2 + \beta_3 * x_3 + \beta_4 * x_4 + \beta_5 * x_5 + C_2;$$

$$D_3 = \gamma_1 * x_1 + \gamma_2 * x_2 + \gamma_3 * x_3 + \gamma_4 * x_4 + \gamma_5 * x_5 + C_3,$$

где D_1 — дискриминатор для группы пациентов с ЭТЛТ; D_2 — дискриминатор СТЛТ; D_3 — дискриминатор НЭТЛТ; α_1 – α_5 — коэффициенты дискриминации (КД) для группы пациентов с ЭТЛТ, β_1 – β_5 — КД для СТЛТ, γ_1 – γ_5 — КД для НЭТЛТ, x_1 – x_5 — параметры пациентов при госпитализации и спустя 180 мин от начала ТЛТ, C_1 – C_3 — константы. Для построения модели использован дискриминантный анализ с последовательным включением переменных ($p < 0,05$), в конечном счете, в модель включены $\Sigma ST+$ и DQTc при госпитализации и через 180 мин, отношение измеренной продолжительности QT к должной QTc. Определена классификационная функция для групп пациентов. Полученные коэффициенты подставляются в формулу дискриминантного анализа таким образом:

$$D_1 = DQTc1 * (-0,112) + DQTc4 * 0,177 + \Sigma ST + 1 * (-0,001) + \Sigma ST + 4 * 0,008 + QT/QTc1 * 154,32 - 102,52 = 98,68;$$

$$D_2 = DQTc^1 * (-0,0288) + DQTc^4 * 0,0872 + \Sigma ST + 1 * (-0,0008) + \Sigma ST + 4 * 0,0089 + QT / QTc^1 * 148,35 - 93,04 = 89,86;$$

$$D_3 = DQTc^1 * (-0,057) + DQTc^4 * 0,12 + \Sigma ST + 1 * (-0,005) + \Sigma ST + 4 * 0,014 + QT / QTc^1 * 159,117 - 106,62 = 105,38,$$

где верхний индекс ¹ – параметр, измеренный перед тромболизом, верхний индекс ⁴ – параметр, измеренный через 180 мин после ТЛТ. Классификационная матрица позволяет относить последующие наблюдения к той или иной группе, при этом случай относят к той группе, к значению дискриминатора которой ближе всего значение средней всех трех дискриминаторов указанного случая, $D_{\text{среднее}} = (D_1 + D_2 + D_3) / 3$, то есть, новый случай относят к группе с СТЛТ при значении $D = 89,86$ и менее, с НЭЛТЛ при значении $D = 105,38$ и более и с ЭЛТЛ при значении D более $89,86$ и менее $105,38$, с оптимальным значением $D = 98,68$ как цент-

ра группы. Для 41 пациента с эффективным тромболизмом предложенная модель и способ оценки эффективности корректны в 98% случаев, для 30 пациентов с сомнительным тромболизмом – в 90% случаев и для 52 пациентов с неэффективным тромболизмом – в 89,5% случаев. В целом же, для всех 123 пациентов с тромболизмом предложенная модель классификации случаев оказалась корректна в 92,7% случаев [14].

Изменения амплитудных параметров через 12 ч от госпитализации неоднозначны. Если вернуться к динамике $\Sigma ST+$ у пациентов с ЭЛТЛ (рис. 1А), то нетрудно заметить, что у 16,7% пациентов (кластер 1) происходит значимый рост $\Sigma ST+$ с исходных 1037 до 1996 мкВ (+92,5%). Также рост $\Sigma ST+$ происходит у пациентов кластера 3 с 210 до 235 мкВ (+11,9%) и только у 66,6% пациентов (кластер 2) происходит снижение $\Sigma ST+$ с исходных 1277 мкВ до 382 мкВ (-65,8%).

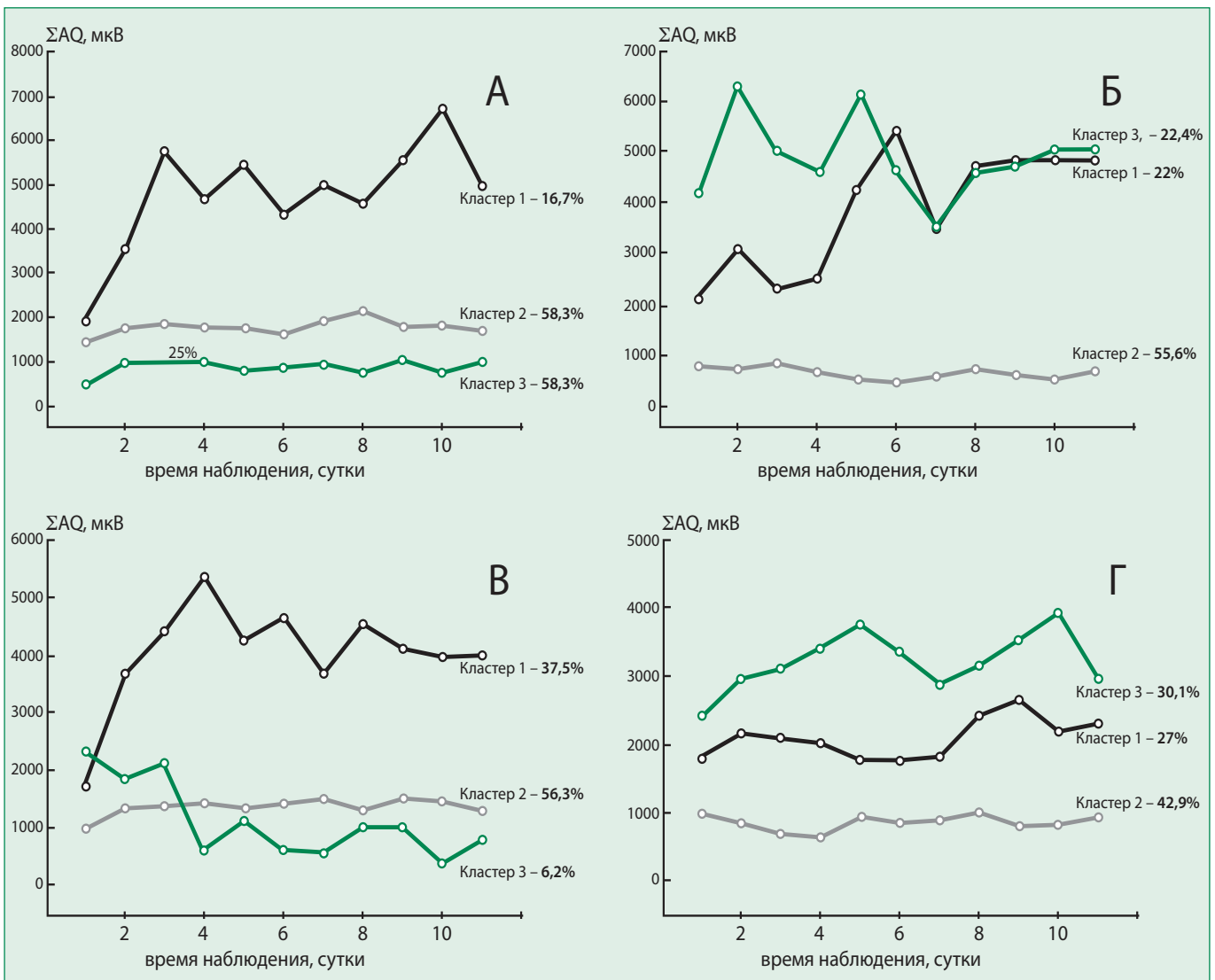


Рис. 3. Динамика суммы амплитуд зубца Q (ΣAQ) у пациентов основной и контрольной групп
А – ЭЛТЛ, Б – СТЛТ, В – НЭЛТЛ, Г – пациенты без ТЛТ

В то же время, у всех пациентов с СТЛТ (рис. 1Б) происходит снижение $\Sigma ST+$: у 20% пациентов (кластер 1) с исходных 3668 до 1987 мкВ (-45,9%); еще у 20% пациентов (кластер 2) с исходных 1156 до 484 мкВ (-58,2%); у 60% пациентов (кластер 3) с исходных 579 мкВ до 325 мкВ (-43,9%). Динамика $\Sigma ST+$ в группе пациентов с НЭТЛТ следующая (рис. 1В): у 27,8% пациентов (кластер 1) продолжается рост $\Sigma ST+$ с исходных 1092 до 2463 мкВ (+125%); у 38,9% (кластер 3) рост с исходных 332 мкВ до 565 мкВ (+70%), у 33,3% пациентов (кластер 2) снижение $\Sigma ST+$ к 12 часам с исходных 1075 мкВ до 635 мкВ (-41%).

Для анализа динамики параметров ЭКГ в течение госпитального периода после проведенной ТЛТ использовались $\Sigma ST+$, ΣST , ΣAQ . Уже через 24 ч от начала ТЛТ различия ЭКГ в группе пациентов с ЭТЛТ и НЭТЛТ по таким параметрам, как $\Sigma ST+$, ΣST недостоверны ($p > 0,05$). Динамика ΣAQ за время госпитализации показывает, что значимое нарастание ΣAQ имеет место у 16,7% пациентов с ЭТЛТ (рис. 3А), у 22% пациентов с СТЛТ (рис. 3Б), у 37,5% пациентов с НЭТЛТ (рис. 3В), у 27% пациентов без ТЛТ (рис. 3Г). Данная динамика свидетельствует о формировании у пациентов ОИМ с патологическим зубцом Q. Ультразвуковая оценка локальной сократимости миокарда, проведенная 118 пациентам с ТЛТ, выявила у 36 (30,5%) пациентов акинезию отдельных сегментов (4 балла) в сочетании с гипокинезией, у 38 (32,2%) пациентов — выраженную гипокинезию (3 Б), у 44 (37,3%) пациентов — умеренную гипокинезию (2 Б). Госпитальная летальность пациентов с ТЛТ составила 7,3% (9 пациентов), что значимо ($p < 0,05$) отличается от среднегодовой летальности (13,8%) от ОИМ в отделении за последние три года.

Обсуждение

Использование автоматизированного анализа ЭКГ позволяет лучше оценить динамику амплитудно-временных характеристик ЭКГ, процессов де- и реполяризации у пациентов с ТЛТ [15]. Несомненным плюсом является возможность архивирования ЭКГ, что значительно упрощает сравнение соответствующих параметров в динамике. Наиболее значимой для оценки эффективности ТЛТ оказывается динамика амплитудных характеристик ЭКГ [16]. Суммирование отклонений сегмента ST во всех 12 отведениях позволяет точнее оценить возможный объем повреждения, а также является отправной точкой для оценки динамики смещения сегмента ST в ходе проведения ТЛТ. Именно динамика $\Sigma ST+$ является важным критерием оценки эффективности ТЛТ, в то же время достоверных различий в динамике $\Sigma ST-$ у пациентов с ЭТЛТ и НЭТЛТ не выявлено.

Наиболее противоречивы данные об изменениях вре-

менных параметров ЭКГ в ходе проведения ТЛТ. Ряд исследователей указывают, что после успешного тромболизиса резко уменьшается дисперсия интервала QT в течение десяти суток наблюдения [17]. При этом отмечается, что дисперсия интервала QT максимальна в первые сутки ОИМ, к 5-7 дню она снижается, а в последующие 15-30 суток вновь повышается. В других работах [12] отмечено снижение дисперсии интервала QT у пациентов с успешным тромболизисом к четвертым суткам с $89,66 \pm 20,47$ мс до $70,95 \pm 21,65$ мс ($p < 0,001$). В то же время, по их мнению, значимо увеличивается дисперсия интервала QT в группе пациентов с неэффективным тромболизисом с $81,27 \pm 20,52$ мс до $91,85 \pm 24,66$ мс ($p < 0,001$). Анализ динамики дисперсии QT рядом исследователей непосредственно после тромболизиса также показал значимое снижение дисперсии с 78 ± 19 мс до 67 ± 22 мс ($p < 0,05$) [15]. Ряд других исследователей сообщают о том, что снижение дисперсии QT и JT (QT-QRS) отмечается к 9 ± 5 дню после начала ОИМ и зависит от степени реперфузии [18].

Введение в 1990 г. понятия «дисперсия QT» привело к ожиданию, что дисперсия QT является мерой региональной гетерогенности реполяризации миокарда. Многочисленные исследования предполагают увеличение риска осложненного течения и летальности при увеличении дисперсии QT. Из-за фундаментальной важности гетерогенности реполяризации миокарда в генезе злокачественных желудочковых аритмий Американской Ассоциацией Сердца поощрено длительное исследование для идентификации маркеров увеличенной дисперсии реполяризации миокарда на стандартной ЭКГ [16].

Наши данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ЭТЛТ отмечается достоверное повышение DQTc в среднем на 43,5 мс, а также рост QT/QTc в среднем на 22,5% через 180 мин от начала ТЛТ [14]. Данное изменение процессов реполяризации, вероятно, связано с реперфузией, с вовлечением в работу миокарда уже в первые часы ранее ишемизированных участков с измененными электрическими свойствами. По мере выравнивания этих свойств в соседних участках миокарда различия процессов реполяризации исчезают. Достоверные различия динамики амплитудных и временных характеристик ЭКГ в ходе проведения ТЛТ позволяют построить дискриминантную модель для оценки эффективности ТЛТ. В свою очередь разделение на группы позволяет осуществлять коррекцию лечения, более эффективно предупреждать возможные осложнения ОКС/ПСТ и в конечном счете улучшать эффективность ведения больных после ТЛТ. На указанный неинвазивный способ оценки эффективности тромболитической терапии получен патент на изобретение [14], в настоящее время ведется работа по созданию компьютерной программы.

Заключение

Использование автоматизированного анализа ЭКГ и разработанных параметров позволяет улучшить оценку динамики процессов деполяризации и реполяризации у пациентов с ТЛТ, при этом параметрами ЭКГ, наиболее значимыми при проведении тромболитической

являются как амплитудные ($\Sigma ST+$, ΣST), так и временные (QT/QT_c и DQT_c).

Разработанная дискриминантная модель позволяет с высокой степенью корректности разделить пациентов на группы с эффективным, сомнительным и неэффективным тромболитическим уже через 3 ч после ТЛТ.

Литература

1. Alpert J.S., Francis G.S. Handbook of Coronary Care. 6 ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2000.
2. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Rational Pharmacother Cardiol 2005; 2: 61-95. Russian (Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (Рабочая группа Европейского общества кардиологов по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST). РФК 2005; 2: 61-95).
3. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation on the ECG. Cardiovasc Ther Prev 2007; 6(8) Suppl 1: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) Приложение 1: 1-32).
4. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1992; 339(8796): 753-70.
5. Campbell V.F., editor. International Guidelines for myocardial infarction. Trans. from English. Moscow: Meditsina; 1997. Russian (Кэмпбелл В.Ф., редактор. Международное руководство по инфаркту миокарда. Пер. с англ. М.: Медицина; 1997).
6. Roytberg G.E., Strutyanskiy A.V. Internal medicine. Cardiovascular system. Moscow: BINIM; 2003. Russia (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Бином; 2003).
7. Syrkin A.L. Myocardial infarction. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 1998. Russian (Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА; 1998).
8. National guidelines for treatment of acute coronary syndrome without persistent ST elevation on the ECG. Cardiovasc Ther Prev 2006; (5) Suppl 1: 1-28. Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; (5) Приложение 1: 1-28).
9. Chazov E.I. Pharmacotherapy for cardiovascular disease. Guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2000. Russian (Чазов Е.И. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000).
10. Gegeshidze N.D., Tabukashvili R.I., Tsikarishvili S.Sh. et al. Predictor of early thrombolysis in acute coronary syndrome by estimation of the QT interval variability on 12 lead standard electrocardiogram. Georgian Med News 2005; (128): 35-7.
11. Karetnikova V.N., Beris S.D., Gulyaeva E.N. et al. Clinical significance and relationship of delayed ventricular activity, the duration of the QT interval and its dispersion in patients with myocardial infarction in hospitals. Vestnik aritologii 1999; 11: 19-22. Russian (Каретникова В.Н., Берис С.Д., Гуляева Е.Н. и др. Клиническая значимость и взаимосвязь замедленной желудочковой активности, продолжительности интервала Q-T и его дисперсии у больных инфарктом миокарда на госпитальном этапе. Вестник аритмологии 1999; 11: 19-22).
12. Lopes N.H., Grupi C., Dina C.H. et al. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect. Arq Bras Cardiol 2006; 87(2): 91-8.
13. Shiller N., Osipov M.A. Clinical echocardiography. Moscow: Meditsina; 1993. Russian (Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Медицина; 1993).
14. Shevchenko I.I. Patent № 2348351 "Evaluation method of the thrombolytic therapy efficacy in patients with acute coronary syndrome"; application № 2007131730, registered 2009 March 10. Russian (Шевченко И.И. Патент на изобретение № 2348351 «Способ оценки эффективности тромболитической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом»; заявка № 2007131730; внесен в реестр изобретений 10.03.2009).
15. Chander S., Kumar R., Jorapur V. et al. Effect of mechanical coronary reperfusion on QT dispersion in acute coronary syndrome. Indian Heart J 2005; 57 (3): 233-6.
16. Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol 2009; 53(11): 982-991.
17. Makarycheva O.V., Vasil'eva E.Yu., Radzevich A.E. et al. Dynamics of QT dispersion in acute myocardial infarction and its prognostic significance. Kardiologiya 1998; 7: 43-46. Russian (Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Е. и др. Динамика дисперсии интервала Q-T при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение. Кардиология 1998; 7: 43-46).
18. Moreno F.L., Villanueva T., Karagounis L.A., Anderson J.L. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 Study Investigators. Circulation 1994; 90 (1): 94-100.

Поступила 25.10.2010

Принята в печать 25.12.2010

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ ОТ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.В. Концевая*, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов, Р.Г. Оганов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации

А.В. Концевая*, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов, Р.Г. Оганов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

Цель. Оценить экономический ущерб от острого коронарного синдрома (ОКС) в России в 2006-2009 гг.

Материал и методы. Оценивали прямые затраты и потери в экономике, ассоциированные с ОКС. В состав прямых затрат, обусловленных ОКС, включили затраты на госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи, амбулаторные посещения, высокотехнологичную медицинскую помощь, а также на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе лечения. Потери в экономике, ассоциированные с ОКС, включали потери валового внутреннего продукта вследствие смерти в трудоспособном возрасте, временной нетрудоспособности и выплат пособий по инвалидности. Оценка экономического ущерба от сердечно-сосудистых заболеваний проведена на основе анализа официальной статистики министерства здравоохранения и социального развития России.

Результаты. В среднем в год регистрируются около 520 000 случаев ОКС, среди которых 36,4% — инфаркт миокарда, а 63,6% — нестабильная стенокардия. На протяжении анализируемого периода выявлен тренд к росту смертности от инфаркта миокарда, особенно у женщин. С 2000 по 2009 гг. у женщин этот показатель возрос с 34,9 до 41,1 на 100 000 популяции, а у мужчин — с 52,3 до 55,9 на 100 000. Суммарные прямые затраты системы здравоохранения на пациентов с ОКС составили в 2009 г почти 21 млрд. руб., а не-прямые — 53,5 млрд. руб. Суммарный экономический ущерб от ОКС в России в 2008-2009 гг. превысил 70 млрд. руб. в год.

Заключение. ОКС в России сопряжен со значительным социально-экономическим ущербом, большая часть которого — это не прямые потери в экономике в связи с преждевременной смертностью мужчин трудоспособного возраста.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, экономический ущерб, прямые расходы, не прямые расходы, смертность.

РФК 2011;7(2):158-166

Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation

A.V. Kontsevaya*, A.M. Kalinina, I.E. Koltunov, R.G. Oganov

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To estimate the economic damage by acute coronary syndrome (ACS) in Russia in 2006-2009.

Material and Methods. Direct costs and economic losses associated with ACS were estimated. The structure of direct costs includes the costs of hospitalization, medical emergencies, outpatient visits, high-tech medical care, as well as drug therapy in outpatient treatment. Losses in the economy associated with ACS include loss of gross domestic product due to death in working-age, temporary disability and payments of disability benefits. Estimation of economic damage by cardio-vascular diseases was based on analysis of Russian Ministry of Health official statistics.

Results. Approximately 520,000 cases of ACS are registered annually (36,4% - myocardial infarction, 63,6% - unstable angina). Trend to increased mortality from myocardial infarction, especially among women, was found during the analyzed period. From 2000 to 2009 this index rose from 34.9 to 41.1 per 100,000 of population among women, and from 52.3 to 55.9 per 100,000 of population among men. Total direct costs of health care for patients with ACS in 2009 amounted to almost 21 billion rubles, and indirect — 53.5 billion rubles. The total economic damage by ACS in Russia in 2008-2009 exceeded 70 billion rubles per year.

Conclusion. ACS in Russia is connected with significant social and economic damage. Most part of this damage is indirect losses in economy due to premature mortality of working aged men.

Key words: acute coronary syndrome, economic damage, direct costs, indirect costs, mortality.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):158-166

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akontsevaya@gnicpm.ru

Во всем мире острый коронарный синдром (ОКС) ассоциирован со значительным риском смерти и других неблагоприятных исходов, а также с существенным социально-экономическим ущербом, несмотря на значительные достижения в области совершенствования подходов к лечению [1,2].

ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или не-

стабильную стенокардию (НС) [3]. Включает в себя понятия острого ИМ, ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), ИМ с подъемом сегмента ST по ЭКГ (ИМпST), а также ИМ, диагностированного по изменению уровня ферментов, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам и НС, т.е. острым формам ишемической болезни сердца (ИБС). Введение понятия ОКС обусловлено тем, что в острых ситуациях вопрос о применении некоторых активных методов лечения, таких как тромболитическая терапия и интервенционные вмешательства, должен решаться очень быстро до постановки диагноза ИМ [4].

Значительный социально-экономический ущерб ОКС связан с затратами ресурсов системы здравоохранения (экстренные госпитализации значительной продолжительности, дорогостоящие реваскуляризации и др.) и непрямыми потерями в экономике в связи с длительной утратой трудоспособности, инвалидностью и

Сведения об авторах:

Концевая Анна Васильевна — к.м.н., в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ

Калинина Анна Михайловна — д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Колтунов Игорь Ефимович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ГНИЦ ПМ

Оганов Рафаэль Гегамович — д.м.н., академик РАМН, профессор, главный научный сотрудник ГНИЦ ПМ

преждевременной смертностью в трудоспособном возрасте. Оценка экономического ущерба от ОКС является первым шагом в обосновании необходимости и целесообразности инвестирования в активную профилактику острых осложнений, направленную на снижение частоты и социально-экономического бремени, в связи с чем оценка экономического ущерба от ОКС в России представляется важной народнохозяйственной задачей. В доступной литературе не обнаружено исследований оценки социально-экономического ущерба ОКС или его составляющих (ИМ или НС) в России, в то время как в Европе и США такие исследования проводятся достаточно регулярно [1,2,5,6]. Несмотря на то, что в Международной классификации болезней (МКБ-10) термина ОКС нет, так как это состояние регистрируется всего в течение нескольких часов, тем не менее, в исследованиях по оценке экономического ущерба от ОКС используют именно понятие «экономический ущерб ОКС» для оценки затрат, ассоциированных с такими острыми формами ИБС, как ИМ и НС [1,2,6].

Цель работы — оценить экономический ущерб от ОКС в России в 2006-2009 гг.

Материал и методы

При анализе экономического ущерба от ОКС в России учитывали прямые затраты и потери в экономике, ассоциированные с ОКС. В состав прямых затрат, обусловленных ОКС, включили затраты на госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи (СМП), амбулаторные посещения, высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП), а также на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе лечения. Потери в экономике, ассоциированные с ОКС, включали потери валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие смерти мужчин трудоспособного возраста, потери ВВП вследствие временной нетрудоспособности (ВН) и выплаты пособий по инвалидности.

Оценка экономического ущерба ССЗ проведена на основе анализа официальной статистики МЗ и СР России (формы государственной статистической отчетности), Росстата и сборников НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистая хирургия», исследования PrIndex «Мониторинг назначений врачей» и данных о смертности по базе ВОЗ (WHO mortality database) и Росстата.

В связи с тем, что в официальной статистике нет понятия ОКС и все данные представлены по кодам МКБ-10, то для целей настоящего исследования в категорию ОКС включили следующие диагнозы и коды МКБ: НС (I20.0), острый ИМ (I21), повторный ИМ (I22) и некоторые текущие осложнения ИМ (I23). Включение кода I23 (некоторые текущие осложнения ИМ) в понятие ОКС обусловлено тем, что в ряде статистических форм данные представлены агрегированно по кодам I21-23. Доля осложнений ИМ (I23) в структуре заболеваемо-

сти ИМ небольшая, поэтому существенно влияния на результаты анализа это не оказало.

Частоту регистрации ИМ и НС анализировали по форме государственной статистической отчетности № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» за 2006-2009 г. Данные о госпитализациях и вызовах СМП по соответствующим кодам МКБ-10 проанализированы по данным формы государственной статистической отчетности № 14 «Сведения и деятельности стационара» за 2006-2009. В этой форме содержится количество выписанных больных, количество проведенных койко-дней и количество летальных исходов, а с 2009 г. и количество пациентов, госпитализированных по СМП.

Объем транслюминальной ангиопластики (ТЛАП) и аортокоронарного шунтирования (АКШ), выполняемых при ОКС, анализировали по данным сборников «Сердечно-сосудистая хирургия», выпускаемых НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН [7-9]. В этих сборниках количество вмешательств, выполненных при острых расстройствах коронарного кровообращения, выделено отдельной строкой, а не по кодам МКБ-10.

Количество амбулаторных посещений после выписки пациентов из стационара рассчитывали следующим образом. По каждому из кодов МКБ-10, включенных в исследование, определяли нормативный срок ВН [10] и затем рассчитывали среднее количество амбулаторных посещений исходя из необходимости продления больничного листа один раз в 10 дн [11]. Зарегистрированный случай ИМ или НС рассчитывали как одно амбулаторное обращение, а количество амбулаторных посещений определяли на основании нормативного срока ВН.

Затраты на медикаментозную терапию анализировали по данным исследования PrIndex «Мониторинг назначений врачей» компании COMCON PHARMA [12]. Это исследование представляет собой анкетирование рандомизированной, стратифицированной выборки врачей 8 городов в соответствии с распределением специалистов в генеральной совокупности каждого города. Врач заполнял анкету-дневник по всем произведенным лекарственным назначениям в течение рабочего дня, продолжительность мониторинга составляет 7 рабочих дней. Из базы данных выбрали назначения врачей, сделанные по соответствующим кодам МКБ-10.

Смертность анализировали по базе данных ВОЗ (WHO mortality database) [13] и данным Росстата. В обобщенной статистике содержатся данные о количестве смертей по кодам МКБ I21-22 – ИМ. Данные о смертности анализировали как абсолютное количество летальных исходов и как показатель смертности на 100 000 популяции, также рассчитывали показатель «потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) в трудоспособном возрасте (это число лет жизни, недожитых в тру-

доспособном возрасте) вследствие смерти от ИМ.

В связи с тем, что в статической форме №16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» данные представлены по группам заболеваний, в том числе по ИБС в целом (код МКБ I 20-25), то количество случаев и дней ВН при ИМ и НС рассчитывали на основании нормативного срока ВН [10].

Инвалидность по поводу ССЗ определяли на основании данных о первичном выходе на инвалидность по поводу ССЗ, публикуемых в сборнике «Здравоохранение в России» [14], а также структуре первичной инвалидности при ССЗ по данным исследований, выполненных в нескольких регионах РФ [15-17]. Определяли абсолютное количество впервые вышедших на инвалидность по поводу постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), в том числе по 3 группам инвалидности.

Стоимость койко-дня госпитализации, вызова СМП и амбулаторного обращения определяли по данным программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи в 2006-2009 г. [18-22].

Затраты на АКШ и ТЛАП рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по разделу сердечно-сосудистая хирургия по программам оказания высокотехнологичной помощи населению РФ в 2008-2009 гг. [23,24].

Средняя стоимость лекарственных средств была рассчитана на основе данных о предельных отпускных ценах производителей на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. В случае если ЛС, не было включено в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, для расчета стоимости его суточной дозы использовались данные интернет-сайта www.pharmindex.ru по состоянию на 10.08.2010 г.

Величина ВВП на 1 работника в год и за 1 рабочий день определена по данным Росстата [25] и Международного валютного банка [26]. Потери ВВП рассчитывали на основании ПГПЖ в трудоспособном возрасте, данных о количестве занятых в экономике, ВВП и доли, занятых в экономике в трудоспособном возрасте [27].

Затраты на выплату пособий по инвалидности определяли на основании фиксированного базового размера трудовой пенсии по инвалидности по данным пенсионного фонда РФ и федерального закона «О трудовых пенсиях в РФ» в соответствующем году [28].

Результаты

Частота регистрации ОКС, смертность от ИМ и некоторые аспекты ресурсного обеспечения оказания медицинской помощи при ОКС

В ходе анализа экономического ущерба получены данные, учет которых может быть полезен при плани-

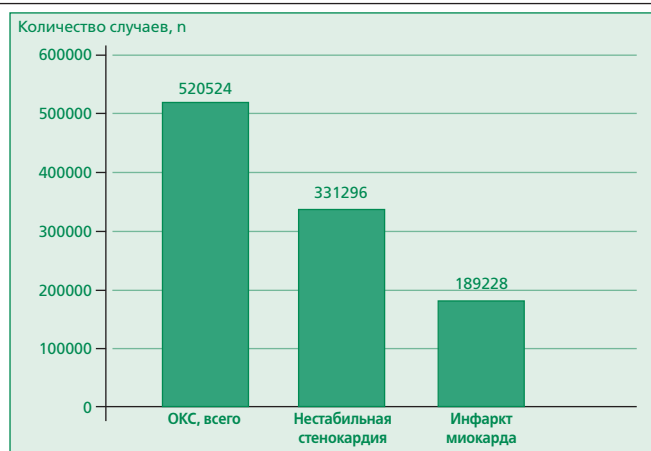


Рис. 1. Число случаев ОКС и его составляющих в России в 2009 году

ровании программ, направленных на улучшение оказания медицинской помощи и профилактики ОКС.

На рис. 1 представлена частота ОКС в России в 2009 году.

В среднем в год регистрируются около 520 000 случаев ОКС, среди которых 36,4% — ИМ, а 63,6% — НС. Анализ частоты регистрации ОКС в 2006-2009 гг. не выявил существенной динамики частоты ОКС или ИМ за анализируемый период.

Анализ показателей госпитализации в 2006-2009 гг. также показал отсутствие существенных изменений частоты госпитализации по поводу ОКС и его составляющих, однако количество койко-дней госпитализации сокращается за счет тенденции к уменьшению средней длительности госпитализации как по поводу ИМ, так и по поводу НС.

На протяжении анализируемых лет количество интервенционных вмешательств, выполняемых в России, растет, однако доля вмешательств, выполняемых при ОКС, в среднем не превышает одной трети всех интервенционных вмешательств, остальные выполняют в плановом порядке.

При сопоставлении абсолютных значений частоты выполнения АКШ и ТЛАП с заболеваемостью ОКС и ИМ (рис. 2) оказалось, что частота выполнения АКШ при ОКС в целом не превышает 0,4%, частота выполнения ТЛАП при ОКС — 3,5%, а частота ТЛАП при остром ИМ — 5,5%.

На рис. 3 представлена смертность от ИМ (острого и повторного) на 100 000 популяции в целом, а также среди мужчин и женщин в России в 2000-2009 гг.

На протяжении анализируемого периода очевиден тренд к росту смертности от ИМ, особенно у женщин. С 2000 по 2009 гг. у женщин этот показатель возрос с 34,9 до 41,1 (т.е. на 6,2) на 100 000 популяции, в то время как у мужчин с 52,3 до 55,9 (т.е. на 3,6) на 100 000.

Необходимо отметить, что показатели смертности от ИМ в трудоспособном возрасте также остаются доста-

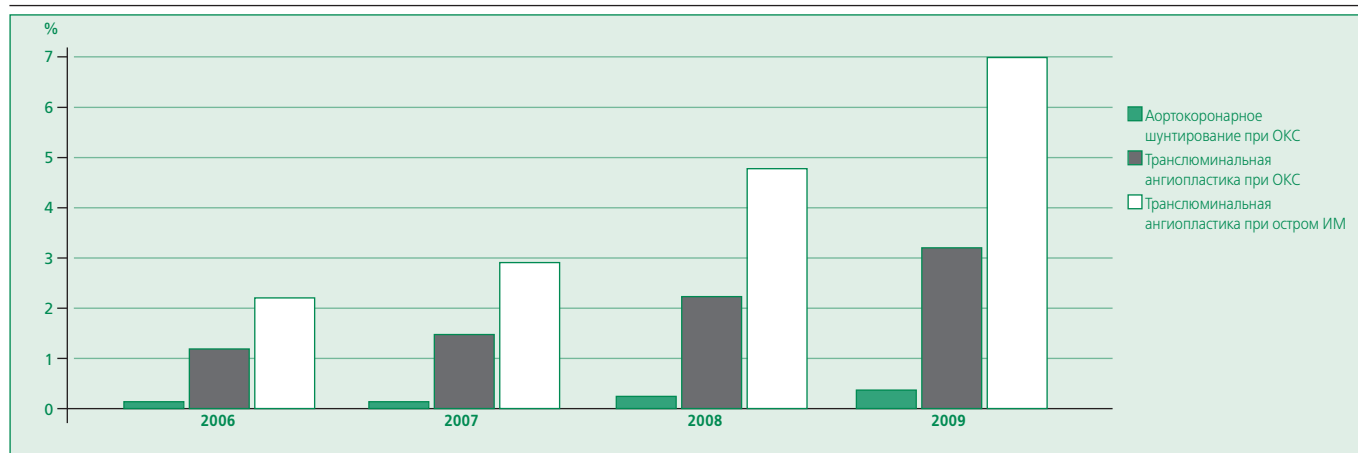


Рис. 2. Частота выполнения АКШ и ТЛАП при ОКС в России в 2006-2009 гг.

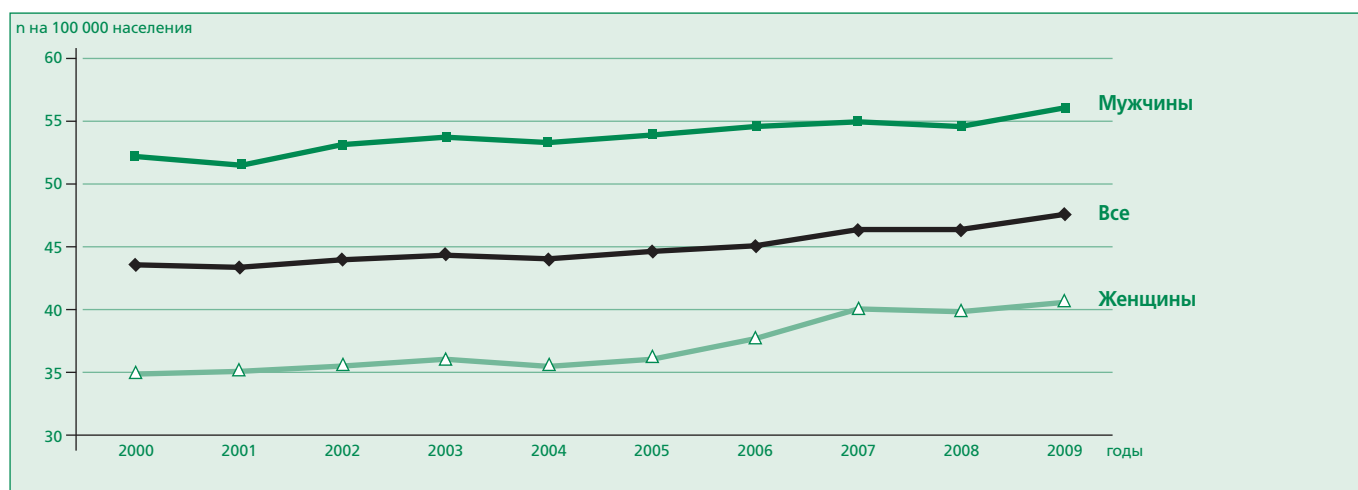


Рис. 3. Смертность от ИМ (I21-22) на 100 000 популяции в России в 2000-2009 гг.

точно высокими, что определило значительные потери лет жизни в трудоспособном возрасте (табл. 1).

За счет смертности от ИМ в трудоспособном возрасте в России теряется около 110-120 тыс. лет потенциальной активной жизни, т.е. это полноценная жизнь средней продолжительности 1500-2000 человек. Основная доля ПГПЖ (более 90%) приходится на мужчин, у которых возраст наступления смерти от ИМ ниже, чем у женщин.

Экономический ущерб от ОКС в России

В табл. 2 представлены прямые затраты, ассоциированные с ОКС в России в 2006-2009 гг.

Таблица 1. Потерянные годы потенциальной жизни от ИМ в России в 2006-2009 гг.

	2006	2007	2008	2009
Всего, лет	121 935	115 045	112 288	113 041
Мужчины, лет	113 248	106 165	103 933	104 428
Женщины, лет	8 688	8 880	8 355	8 613

Увеличение затрат на госпитализации, амбулаторную помощь и вызовы СМП было обусловлено не увеличением объемов оказания соответствующего вида помощи, а преимущественно ростом ежегодным ростом тарифов в рамках Программы государственных гарантий оказания медицинской помощи. Затраты на ТЛАП и АКШ по поводу ОКС в 2006-2009 гг. росли в большей степени по сравнению с другими видами прямых затрат, несмотря на то, что величина квоты на оказание высокотехнологичной медицинской помощи пациентам кардиохирургического профиля не менялась. Это обусловлено увеличением количества выполняемых ТЛАП пациентам с ОКС на протяжении анализируемого периода.

Суммарные прямые затраты системы здравоохранения на пациентов с ОКС составили в 2009 г. почти 21 млрд. руб.

За счет роста тарифов и цен, а также объема реваскуляризации суммарные прямые затраты, ассоциированные с ОКС в 2007-2009 гг., увеличивались на 22,8%, 29,1% и 25,7%, по сравнению с предыдущим годом, соответственно.

Таблица 2. Прямые затраты, ассоциированные с ОКС, в России в 2006-2009 гг. (руб)

	2006	2007	2008	2009
Госпитализации	6 612 298 295	8 339 084 386	10 633 426 382	13 236 981 499
Амбулаторные посещения	342 975 264	446 170 818	536 258 542	651 919 956
Вызовы СМП	229 797 258	300 081 611	371 560 207	465 376 137
АКШ+ТЛАП	1 489 823 500	1 873 014 000	2 876 065 500	3 934 876 000
Медикаментозная терапия	1 835 828 564	1 949 211 959	2 252 635 397	2 659 279 562
Прямые затраты всего	10 510 722 881	12 907 562 774	16 669 946 028	20 948 433 154
Прямые затраты на 1 пациента с ОКС	20 210	24 528	32 026	40 245

Таблица 3. Непрямые затраты, ассоциированные с ОКС, в России в 2006-2009 гг. (руб)

	2006	2007	2008	2009
Потери ВВП в связи с преждевременной смертностью	36 430 257 433	41 571 352 838	51 572 468 827	49 321 031 751
Потери ВВП в связи с ВН	2 824 899 327	3 420 895 557	4 276 672 294	4 050 402 840
Выплаты пособий по инвалидности	141 273 235	155 974 802	169 430 507	213 782 068
Непрямые затраты, всего	39 396 429 995	45 148 223 197	56 018 571 628	53 585 216 659
Непрямые затраты на 1 случай ОКС	75753	85794,3	107 623,3	102 944,8

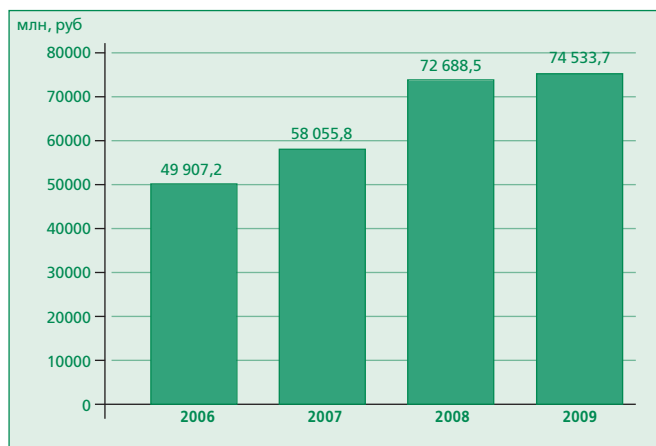


Рис. 4. Экономический ущерб, ассоциированный с ОКС, в 2006-2009 гг.

Большая часть прямых затрат, ассоциированных с ОКС, — это затраты на госпитализации (63,2%), также значительную долю затрат обусловили ТЛАП и АКШ (18,8%) и медикаментозная терапия на амбулаторном этапе (12,7%). Затраты на амбулаторные посещения и вызовы СМП в общей структуре прямых затрат оказались незначительными — 3,1 и 2,2%, соответственно.

В табл. 3 представлены не прямые затраты, ассоциированные с ОКС.

Непрямые затраты, ассоциированные с ОКС составили в 2008 г. 56 млрд. руб., а в 2009 — 53,5 млрд. руб., что в несколько раз превысило все затраты системы здравоохранения на ОКС в соответствующем году. С преждевременной смертностью связано 92% не прямых затрат, ассоциированных с ОКС. В связи с тем, что смер-

тность от ИМ обуславливает значительные потери ПГПЖ, то и потери ВВП в связи с преждевременной смертностью от ИМ оказались значительными.

На рис. 4 представлен экономический ущерб, ассоциированный с ОКС, в 2006-2009 гг.

Суммарный экономический ущерб ОКС в России в 2008-2009 гг. превысил 70 млрд. руб в год. ОКС, который в абсолютных цифрах определяет относительно небольшую долю заболеваемости ССЗ, тем не менее, сопряжен со значительным экономическим ущербом — 0,2% ВВП в год. Это ВВП, производимый в год более чем 130 000 работников, занятых в экономике.

Прямые затраты в системе здравоохранения составляют менее одной трети экономического ущерба (28,1%), а большая часть ущерба обусловлена потерями в экономике вследствие преждевременной смерти в трудоспособном возрасте и ВН.

Обсуждение результатов

Количество случаев ОКС в РФ сравнимо с населением большого областного центра. Однако при анализе частоты регистрации ОКС и его структуры выявлен ряд различий как с зарубежными данными, так и с данными отечественных регистров ОКС.

При сопоставлении количества зарегистрированных случаев ИМ на 100 000 популяции в России с аналогичным показателем стран Европы и США очевидно, что в России зарегистрированная заболеваемость ИМ ниже, в то время как заболеваемость ИБС и ССЗ в целом существенно выше [6, 14, 28, 29]. Так, В США заболеваемость ИМ в 2008 г. составила 208 на 100 000

популяции [28], а в России в этом же году зарегистрированная заболеваемость острым ИМ составила 139,5 на 100 000 популяции и повторным ИМ — 20,6 [14]. В 2007 г. заболеваемость острым ИМ в Великобритании составила 183, в Германии 191 случая на 100 000 популяции, соответственно [28]; а в России в 2007 г. зарегистрированная заболеваемость острым ИМ составила 140,2 на 100 000 популяции [14]. Одним из возможных объяснений более низкой заболеваемости ИМ в России при высоки показателях заболеваемости ИБС и ССЗ может быть недостаточное выявление. Например, структура ОКС в 2009 г. в России — это 36,4% ИМ, а остальное — это НС. В то время как в странах Европы доля ИМ в структуре ОКС составляет в среднем 45% [6]. По данным российских регистров, выполненных в центрах с современными диагностическими возможностями, доля ИМ в структуре ОКС также выше, чем по данным официальной статистики [30].

Частота выполнения АКШ при ОКС в целом не превышает 0,4%, частота выполнения ТЛАП при ОКС — 3,5%, а частота ТЛАП при остром ИМ — 5,5%. В то же время, опыт реализации сосудистой программы в ряде регионов свидетельствует о том, что возможно увеличение охвата пациентов с ОКС ТЛАП (до 23,7%), что сопровождается улучшением исходов и снижением госпитальной летальности [30].

В США частота выполнения реваскуляризации при ОКС еще в 2001 г. составляла 51% [2]. В странах Европы частота выполнения ТЛАП при ОКС варьирует от 9% (Великобритания) до 62% (Германия) [6].

На протяжении 2000-2009 гг. очевиден тренд к росту смертности от ИМ, особенно у женщин. В большом популяционном исследовании, проведенном в США, показано, что смертность от ИМ за последние 10 лет там снижалась [28]. В Великобритании смертность на 100 000 популяции составила в 2008 г. 63,2, причем с 2000 г. этот показатель снизился почти в 2 раза [31]. Важно отметить, что увеличение смертности от ИМ наблюдается на фоне тенденции к снижению смертности от ССЗ в России в последние годы. В то же время, возможность снижения госпитальной летальности от ИМ на фоне увеличения охвата пациентов процедурами реваскуляризации отмечена в регионах реализации сосудистой программы [30].

Суммарные прямые затраты системы здравоохранения на пациентов с ОКС составили в 2009 г. почти 21 млрд. руб. По данным исследования Всемирного банка, проведенного в 2003 г., затраты системы здравоохранения, ассоциированные с ИМ, составили существенно меньшую сумму — 2 380,7 млн руб [32]. Однако это исследование было проведено на основании анализа данных 2 регионов РФ и экстраполяции данных на всю Россию.

Результаты анализа структура прямых затрат в целом

оказалась сходными с результатами аналогичных исследований, выполненных в США и Европе, госпитализации определяли большую часть затрат практически во всех исследованиях [6], однако прямые затраты на 1 пациента с ОКС в течение 1 года в России оказались в несколько раз ниже, чем в Европе и США.

Косвенный ущерб непрямых затрат (53,5 млрд. руб. в 2009 г.) не так очевиден, как прямые затраты системы здравоохранения, но не менее значим для экономики страны в целом, так как безвозвратная потеря трудового потенциала страны — это всегда угроза социальному и экономическому благосостоянию общества.

Прямые затраты в системе здравоохранения составляют менее одной трети экономического ущерба, а большая часть ущерба обусловлена потерями в экономике вследствие преждевременной смерти в трудоспособном возрасте и ВН. По данным исследований экономического ущерба ИБС, выполненного в ряде стран, затраты системы здравоохранения, как правило, составляют около 50% всего экономического ущерба [33]. Это связано с тем, что тарифы и цены на медицинскую помощь там значительно выше, а смерть от ИБС, в том числе от острых форм, наступает в более старшем возрасте, что определяет меньшую долю потерь в экономике в структуре экономического ущерба.

Заключение

Впервые в России проведена оценка экономического ущерба от ОКС в 2006-2009 гг., включающая как анализ затрат системы здравоохранения, так и потери в экономике вследствие преждевременной смерти, ВН и инвалидности. Анализ составляющих экономического ущерба от ОКС в России на основе данных официальной статистики позволил выявить ряд приоритетных проблем, решение которых может способствовать совершенствованию медицинской помощи, предупреждению ОКС и снижению его социально-экономического бремени

При анализе данных о регистрируемых случаях ОКС по формам государственной статистической отчетности выявлено, что ежегодно в России развивается более 520 000 случаев ОКС. Однако при анализе показателей заболеваемости ИМ на 100 000 популяции выявлено, что зарегистрированная заболеваемость ИМ в России ниже, чем в странах Европы и США. Трактовка данных официальной статистики в отношении регистрируемой заболеваемости представляет собой определенную проблему [34]. Показано, что широкое применение тропониновых тестов в мире привело к улучшению диагностики неосложненных форм ИМ [35]. В России часть неосложненных форм течения ИМ без типичных ЭКГ изменений может быть отнесена к НС вследствие недостаточного применения на практике диагностических тестов, таких как тропониновые. Например, в регионах реализации сосудистой програм-

мы увеличение заболеваемости ИМ можно расценить как ее положительный эффект, а именно – улучшение диагностики [30].

С ОКС ассоциировано значительное расходование ресурсов системы здравоохранения. Количество госпитализаций по поводу ОКС на протяжении анализируемого периода менялось незначительно, однако динамика койко-дней госпитализации имеет тенденцию к снижению средней продолжительности госпитализации по поводу ОКС (с 16,2 койко-дня в 2006 г. до 15,1 койко-дня в 2009). Аналогичная тенденция к сокращению длительности госпитализации при ОКС наблюдается во многих странах мира. Так, в США и странах Европы средняя продолжительность госпитализации существенно ниже, чем в нашей стране (7-9 дн) [35]. Это различие, возможно, частично обусловлено меньшим охватом пациентов с ОКС реваскуляризацией. При своевременном выполнении ТЛАП необходимость в длительной госпитализации, как правило, уменьшается. Частота выполнения интервенционных вмешательств при ОКС с каждым годом увеличивается (около 3,4% при ОКС и 5,2% при ИМ в 2009 г.), но остается значительно ниже по сравнению с США (69%) и странами Европы (9-62%).

По данным официальной статистики, в 2006-2009 гг. от ИМ в год умирали 64-66 тыс. человек, что соответствует населению районного города. Смертность от ИМ в последние годы не сокращается от отличие от США и Европы. Благоприятная тенденция снижения госпитальной летальности от ИМ на фоне увеличения охвата пациентов интервенционными вмешательствами отмечена только в регионах реализации сосудистой программы [30]. Важно отметить, что смертность от ИМ не снижается не только среди всего населения, но, что особенно тревожно, в трудоспособном возрасте. Каждый год Россия теряет 100 000-120 000 лет жизни трудоспособного населения, преимущественно мужчин. ОКС обуславливает значимую потерю трудового потенциала страны, что всегда является угрозой социальному и экономическому благосостоянию общества.

Именно потери ВВП вследствие смерти от ИМ в трудоспособном возрасте преобладают в структуре экономического ущерба от ОКС в России. В 2009 г. эти потери составили более 49,3 млрд. руб, что почти в 2,5 раза больше, чем все затраты на медицинскую помощь при ОКС (20,9 млрд. руб).

Суммарный экономический ущерб острого коронарного синдрома в РФ в 2009 – 74 млрд. руб., что составило 0,2% ВВП (результат труда 130 000 людей, занятых в экономике за один год).

Таким образом, ОКС в России сопряжен со значительным социально-экономическим ущербом, большая часть которого – не прямые потери в экономике в связи с преждевременной смертностью мужчин трудоспособного возраста.

Значительный экономический ущерб ОКС определяет целесообразность инвестирования средств в профилактические программы, направленные на снижение его бремени для общества.

Для снижения ущерба от ОКС в России необходимо дальнейшее совершенствование оказания экстренной помощи на догоспитальном этапе и увеличение объема выполняемых в остром периоде реваскуляризаций, что позволит снизить риск смерти и тяжелой инвалидизации. Возможность достижения существенного улучшения исходов ОКС продемонстрирована в регионах реализации сосудистой программы [30], улучшение оказания экстренной помощи, увеличение точности диагностики и увеличение охвата ТЛАП пациентов с ОКС привело к существенному улучшению исходов. Этот опыт может быть расширен на всю страну.

Ограничения исследования:

- часть данных, использованных в расчетах, получена методом моделирования и экстраполирования (временная нетрудоспособность, амбулаторные посещения, инвалидность), так как общероссийских данных по этим показателям не обнаружено или статистические данные собираются по агрегированным группам кодов МКБ;
- анализ затрат на медикаментозную терапию проведен по одному исследованию в 8 крупных городах России, что может не полностью отражать структуру назначения препаратов в России в целом;
- затраты, ассоциированные с инвалидностью, учтены только частично (первичный выход на инвалидность).

Исследование выполнено при финансовой поддержке компаний Эли Лилли и Медтроник.

Выражаем благодарность профессору Бойцову С.А. за помощь в работе над результатами исследования.

Литература

1. Turpie A.G.G. Burden of Disease: Medical and Economic Impact of Acute Coronary Syndromes. *Am J Manag Care* 2006;12:S430-S434
2. Etemad L.R., McCollam P.L. Total first-year costs of acute coronary syndrome in a managed care setting. *J Manag Care Pharm* 2005;11(4):355-7.
3. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6(8): suppl 1: 1-66. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8):Приложение 1:1-66).
4. National guidelines for the treatment of ACS without persistent ST elevation on ECG. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2006;5(5) suppl 1: 1-46. Russian (Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(5):приложение 1: 1-46).
5. Kauf T.L., Velazquez E.J., Crosslin D.R. et al. The cost of acute myocardial infarction in the new millennium: evidence from a multinational registry. *Am Heart J* 2006;151:206-212.
6. Taylor M.J., Scuffham P.A., McCollam P.L. et al. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Current medical research and opinions* 2007;23(3):495-503.
7. Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery — 2007. Disease and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: NTSSKh im A.N. Bakuleva; 2008. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева; 2008).
8. Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery — 2008. Disease and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: NTSSKh im A.N. Bakuleva; 2009. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им А.Н. Бакулева; 2009).
9. Bokeriya L.A., Alekhan B.G. Endovascular diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation - 2009. Moscow: NTSSKh im A.N. Bakuleva RAMN; 2010. Russian (Бокерия Л.А., Аляхан Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2009 год. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2010).
10. Letter from September 1, 2000 N 02-18/10-5766 "Estimated time of temporary disability in the most common diseases and injuries (according to ICD-10). Approved. 18.08.2000, the Ministry of Health of the Russian Federation 21.08.2000 N 2510/9362-34, FSS 21.08.2000 N 02-08/10-1977P). Russian (Письмо от 1 сентября 2000 г. N 02-18/10-5766 "Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10)". утв. 18.08.2000, Минздравом РФ 21.08.2000 N 2510/9362-34, ФСС РФ 21.08.2000 N 02-08/10-1977П).
11. Order of the Ministry of Public Health of the Russian Federation from 01.08.2007 N 514 (as amended on 18.12.2008) "On the procedure for issuing medical organizations sheets disability" (registered in Ministry of Justice of Russia 13.11.2007 N 10476). Russian (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 01.08.2007 N 514 (ред. от 18.12.2008) "О Порядке выдачи медицинскими организациями листов нетрудоспособности" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 13.11.2007 N 10476).
12. PrIndex (PRESCRIPTION INDEX) "Monitoring of prescribing physicians." COMCON PHARMA. Available on: <http://www.comcon-2.com/default.asp?trID=284>. Russian (PrIndex (PRESCRIPTION INDEX) "Мониторинг назначений лекарственных препаратов врачами". COMCON PHARMA. Доступно на: <http://www.comcon-2.com/default.asp?trID=284>).
13. Health statistics and health information systems. WHO mortality database. Available on: <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/>.
14. Health of Russia, 2009. Statistical Yearbook. M.: Rosstat; 2009. Russian (Здравоохранение России 2009. Статистический сборник. М.: Росстат; 2009).
15. Baranova L.Y., Karpova L.V. Dynamics of primary disability of the population of Irkutsk region due to diseases of the circulatory system in 2002-2007. Proceedings of the scientific-practical conference "Problems of medical and social assessment for cardiovascular disease". June 29-30, 2009. Tomsk: 2009. P19-22. Russian (Баранова Л.Ю., Карпова Л.В. Динамика первичной инвалидности населения Иркутской области вследствие болезней системы кровообращения в 2002-2007. Материалы научно-практической конференции «Проблемы медико-социальной экспертизы сердечно-сосудистых заболеваний». 29-30 июня 2009. Томск: 2009. С.19-22).
16. Buhonin I.I., Perminov V.A. Disability due to coronary heart disease among the urban population in 2005-2007 (based on the results of the survey in branch generalist). Proceedings of the scientific-practical conference "Problems of medical and social assessment for cardiovascular disease". June 29-30, 2009. Tomsk: 2009. P19-22. Russian (Бухонин И.И., Перминов В.А. Инвалидность вследствие ишемической болезни сердца среди городского населения за 2005-2007 годы (по результатам освидетельствования в филиале общего профиля). «Проблемы медико-социальной экспертизы сердечно-сосудистых заболеваний». 29-30 июня 2009. Томск: 2009. С.23-26).
17. Chechenin G.I., Orekhova E.N., Zhilina N.M. Analysis of the disability of the adult population due to cardiovascular disease in populations of Novokuznetsk, based on an electronic database for the period 2004-2007. *Informatsionno-analiticheskiy vestnik. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2009;11:3-8. Russian (Чеченин Г.И., Орехова Е.Н., Жилина Н.М. Анализ инвалидизации взрослого населения вследствие сосудистых заболеваний населения г. Новокузнецка на основе электронной базы данных за период 2004-2007 гг. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения 2009;11:3-8).
18. Russian Federation Government Resolution № 885 of December 30, 2006 "About state guarantees the provision of Russian citizens free health care for 2007". Russian (Постановление Правительства РФ № 885 от 30 декабря 2006 г. «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2007 год»).
19. Russian Federation Government Resolution № 286 of May 15, 2007 "About state guarantees the provision of Russian citizens free health care for 2008". Russian (Постановление Правительства РФ № 286 от 15 мая 2007 г. «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2008 год»).
20. Russian Federation Government Resolution № 461 of July 28, 2005 "On the Program of state guarantees the provision of Russian citizens free health care for 2006". Russian (Постановление Правительства РФ №461 от 28 июля 2005 г. «О Программе Государственных гарантий оказания Гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год»).
21. Russian Federation Government Resolution № 913 of December 5, 2008 "On the Program of state guarantees the provision of Russian citizens free health care for 2009". Russian (Постановление Правительства РФ №913 от 5 декабря 2008 г. «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год»).
22. Information letter № 20-0/10/2-10360 on December 21, 2009 "On the formation of territorial and economic feasibility of the program of state guarantees the provision of Russian citizens free health care for 2010". Russian (Информационное письмо №20-0/10/2-10360 от 21 декабря 2009 г. «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год»).
23. Order of the Health Ministry of Russia № 458n on August 27, 2008 "On the state assignment for the provision of high-tech medical aid to citizens of the Russian Federation at the expense of the federal budget in 2008". Russian (Приказ Минздравсоцразвития России №458н от 27 августа 2008 г. «О государственном задании на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета в 2008 году»).
24. Order of the Health Ministry of Russia on Dec. 29, 2008 № 786n "On the Formation and approval of the State job in 2009 to provide high-tech medical aid to citizens of the Russian Federation for the provision of the federal budget". Russian (Приказ Минздравсоцразвития России от 29 декабря 2008 г. № 786н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2009 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета»).
25. Russia in digits 2010. Short Statistical Book. Moscow: Rosstat; 2010. Russian (Россия в цифрах 2010. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2010).
26. World Economic and Financial Surveys. World Economic Outlook Database. April 2010 Edition. Available on: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/index.aspx>.

27. The economic activity of Russia's population (based on sample surveys). Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2008. Russian (Экономическая активность населения России (по результатам выборочных обследований). Статистический сборник. М.: Росстат; 2008).
28. The Federal Law of 15 December 2001 N 166-FZ "On State Pensions in the Russian Federation". Russian (Федеральный закон от 15 декабря 2001 года N 166-ФЗ "О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации").
29. Yeh R W., Sidney S, M., Chandra M et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2010; 362:2155-2165.
30. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. et al. High mortality rates from coronary heart disease in the Russian Federation: problems of statistical data (results of Russian multicenter epidemiological study of morbidity, mortality, quality of diagnosis and treatment of acute forms of ischemic heart disease - REZONANS). Serdtse 2010;1(51):19-25. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваний, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС – РЕЗОНАНС). Сердце 2010;1(51):19-25).
31. NHS National Services Scotland. Coronary Heart Disease Statistics Update. 24 November 2009. Available on: <http://www.isdscotland.org/isd/6060.html>
32. Boytsov S.A., Krivonos O.V., Oshchepkova E.V. et al. Evaluating the effectiveness of the implementation of measures aimed at reducing mortality from cardiovascular disease in the regions included in the program in 2008, according to the monitoring of Health Ministry of Russia and the Register of ACS. Menedzher zdravookhraneniya 2010;5:19-29. Russian (Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. Менеджер здравоохранения 2010;5:19-29).
33. Dying Too Young in the Russian Federation. Addressing Premature Mortality and Ill Health Due to Non-Communicable Diseases and Injuries in the Russian Federation World Bank Report Warns Shrinking Workforce Could Curtail Growth. Dec. 8, 2005. Available on: <http://siteresources.worldbank.org/INTECA/Resources/DTY-Final.pdf>.
34. Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A. et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619
35. Sanfilippo F.M., Hobbs M.S.T., Knuiman M.W., Hung J. Impact of new biomarkers of myocardial damage on trends in myocardial infarction hospital admission rates from population-based administrative data. American Journal of Epidemiology 2008;168(2):225-233.
36. McCollam P., Etemad L. Cost of Care for New-Onset Acute Coronary Syndrome Patients Who Undergo Coronary Revascularization. Invasive Cardiology 2005;17(6):37-11.

Поступила 24.03.2011

Принята в печать 28.03.2011

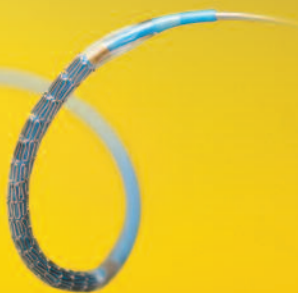


Make the complex simple



Resolute Integrity

ZOTAROLIMUS-ELUTING CORONARY STENT SYSTEM



Innovating for life.

Кординорм®



С таблеткой-бабочкой сердцу легко!

Кординорм®

Бисопролол

- Кординорм (бисопролол) из Германии, подтвердивший свое высокое качество в Российских и зарубежных клинических исследованиях
- Кординорм – надежный бисопролол, используемый врачами в США и странах западной Европы
- Глубокая риска таблетки-бабочки Кординорм позволяет легко делить таблетку и подбирать необходимую терапевтическую дозу



ООО «Актавис»
127018, г. Москва, ул. Суцеский Вал, д. 18.
Тел./факс: (495) 644-44-14, 644-44-24.
www.actavis.ru

actavis
creating value in pharmaceuticals

Рег. уд. № ЛСР-001043/08. На правах рекламы.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТОВ БИСОПРОЛОЛА В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ ИЛИ КОМБИНАЦИИ С 5-АМЛОДИПИНОМ И ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина*, В.П. Воронина, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, И.В. Вашурина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального и дженерического препаратов бисопролола в виде монотерапии или комбинации с 5-амлодипином и индапамидом у больных артериальной гипертонией 1-2 степени. Результаты клинического рандомизированного перекрестного исследования
С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина*, В.П. Воронина, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, И.В. Вашурина
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

Цель. Изучить клиническую эквивалентность двух препаратов бисопролола (оригинальный и дженерический) у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2 степени по протоколу, рекомендованному ВНОК для проведения сравнительных исследований.

Материал и методы. Обследованы 30 пациентов с АГ 1-2 степени. Пациенты были рандомизированы в группу 1 (оригинальный бисопролол 5 мг/сут) или группу 2 (дженерический бисопролол 5 мг/сут). При недостаточном эффекте дозу бисопролола увеличивали или добавляли 5-амлодипин, а затем индапамид. После окончания 1-го этапа (8 нед) и 2-недельного периода отмены препаратов начинался 2-й аналогичный этап (прием альтернативного препарата бисопролола). У пациентов регистрировали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмму, нежелательные явления.

Результаты. Снижение АД после 8 нед терапии составило $27,2 \pm 12,2 / 12,0 \pm 6,1$ мм рт.ст. в группе 1 и $29,9 \pm 10,5 / 12,5 \pm 7,2$ мм рт.ст. в группе 2 (оба $p < 0,001$), межгрупповые различия недостоверны. Целевые значения АД были достигнуты у 79,3% больных в обеих группах. Снижение ЧСС составило $11,1 \pm 12,9$ в группе 1 и $8,5 \pm 8,6$ уд/мин в группе 2 (оба $p < 0,05$). Достоверной динамики интервала PQ в обеих группах не выявлено. Группы были сопоставимы по безопасности и переносимости лечения.

Заключение. Показана терапевтическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов бисопролола при лечении больных АГ 1-2 степени.

Ключевые слова: бета-блокаторы, бисопролол, артериальная гипертензия, оригинальный препарат, дженерик, терапевтическая эквивалентность.

РФК 2011;7(2):167-173

A comparative study of the efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in monotherapy or in combination with 5-amlodipine and indapamide in patients with arterial hypertension 1-2 degrees. Results of the clinical randomized crossover study

S.Yu. Martsevich, S.N. Tolpygina*, V.P. Voronina, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, I.V. Vashurina
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the clinical equivalence of original and generic drugs of bisoprolol in patients with arterial hypertension (HT) 1-2 degrees according to protocol recommended by the Society of Cardiology of the Russian Federation for comparative studies.

Material and methods. 30 patients with HT 1-2 degrees were examined. Patients were randomized into group 1 (original bisoprolol 5 mg/day) or group 2 (generic bisoprolol 5 mg/day). In case of insufficient antihypertensive effect bisoprolol dose was increased or 5-amlodipine and then indapamide were added. After the first treatment period (8 weeks) was completed 2-week wash-out period started and then the second period (8 weeks) of treatment (taking alternative medicine of bisoprolol) began. Blood pressure (BP), heart rate, ECG, adverse effects were recorded in patients.

Results. After 8 weeks of therapy BP reduction was $27.2 \pm 12.2 / 12.0 \pm 6.1$ mm Hg in group 1 and $29.9 \pm 10.5 / 12.5 \pm 7.2$ mm Hg in group 2 ($p < 0.001$ for both groups), intergroup differences were insignificant. Target BP levels were achieved in 79.3% of patients in both groups. Heart rate decrease was 11.1 ± 12.9 in group 1 and 8.5 ± 8.6 beats/min in group 2 ($p < 0.05$ for both groups). Significant dynamics of PQ interval were not found in both groups. The groups were comparable in terms of treatment safety and tolerability.

Conclusion. Therapeutic equivalence of original and generic bisoprolol is shown in patients with HT 1-2 degrees.

Key words: beta-blockers, bisoprolol, arterial hypertension, original drug, generic, therapeutic equivalence.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):167-173

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): STolpygina@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпыгина Светлана Николаевна — к.м.н., в.н.с. того же отдела

Воронина Виктория Петровна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Лерман Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. того же отдела
Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Дмитриева Надежда Анатольевна — к.м.н., н.с. того же отдела

Вашурина Ирина Витальевна — аспирант того же отдела

Введение

Все современные рекомендации по лечению АГ определяют основную цель терапии этого заболевания как снижение смертности от сердечно-сосудистых (СС) причин [1]. Однако на достижение этой цели можно рассчитывать лишь в случае снижения артериального давления (АД) до так называемых целевых его значений (для больных с умеренным и низким СС риском ниже 140/90 мм рт.ст., а для больных высокого риска, в частности для больных с ИБС или сахарным диабетом, — до 130/80 мм рт.ст.).

Бета-адреноблокаторы (БАБ) используются для

лечения артериальной гипертензии (АГ) уже более полувек. С учетом наличия мощной доказательной базы в отношении положительного влияния препаратов данной группы на прогноз [2-8] они (наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов) остаются препаратами первого ряда для лечения АГ, что отражено в Европейских Рекомендациях по лечению АГ [1].

Широкое использование БАБ в кардиологии привело к появлению большого количества дженериков наиболее популярных представителей этого класса, что ставит практического врача перед сложной проблемой выбора, т.к. для некоторых препаратов количество дженериков доходит до нескольких десятков. Основным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а возможным недостатком — неполное соответствие по клиническим свойствам. Традиционно эквивалентность дженерика оригинальному препарату оценивают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности), доказательство которой считается достаточным для разрешения препарата к клиническому применению. Однако данные о сопоставимости клинического эффекта большинства дженериков и оригинального препарата обычно отсутствуют, поскольку исследования, в которых бы проводились такие сравнения, выполняются довольно редко. Данные немногочисленных клинических исследований демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату даже в тех случаях, когда их биоэквивалентность доказана. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [9-11], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [12-15].

Недавно в России появился новый препарат-дженерик бисопролола (Кординорм®, Actavis Group hf, Исландия), исследования по биоэквивалентности которого продемонстрировали соответствие оригинальному препарату.

Целью данного исследования являлось изучение клинической эквивалентности двух препаратов бисопролола (оригинального и дженерического) у больных АГ 1-2 степени по строгому протоколу, рекомендованному ВНОК для проведения сравнительных исследований.

Материал и методы

Пациенты. В исследование включались пациенты с АГ 1-2 степени ($160 \leq \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $95 \leq \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда и нарушением мозгового кровообращения, сердечной недостаточностью, гемоди-

намически значимыми пороками сердца, нарушениями проводимости, бронхиальной астмой, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Дизайн исследования: открытое перекрестное рандомизированное исследование. Схема исследования представлена на рис. 1. Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам на каждом визите проводились измерение уровня АД и регистрация ЭКГ, а в части визитов (рис. 1) дополнительно и биохимический анализ крови (определение уровня глюкозы, мочевого кислоты, липидный спектр).

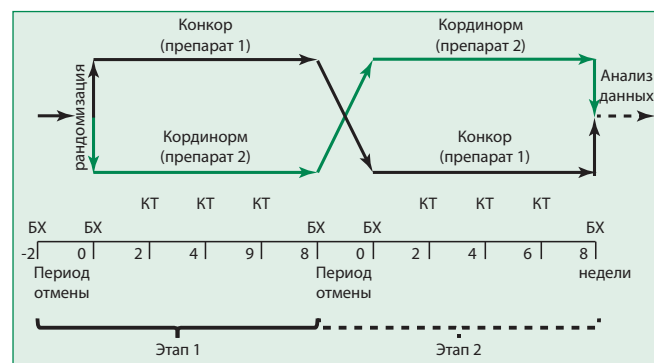


Рисунок 1. Схема наблюдения

БХ=биохимический анализ крови,

КТ=коррекция терапии

Протокол исследования. Длительность исследования для каждого пациента составила 18-20 нед: два курса активного лечения каждым препаратом продолжительностью 8 нед и два 2-недельных периода отмены терапии перед началом каждого курса. После 2-недельного периода отмены антигипертензивной терапии («период отмывания») больные были рандомизированы в группу 1, начавшую прием оригинального бисопролола (Конкор®, Мерк КГаА, Германия; препарат 1) или группу 2, начавшую прием дженерического (Кордином®, Actavis Group hf, Исландия; препарат 2) бисопролола в суточной дозе 5 мг (однократно утром в интервале 8:00-11:00). При недостаточном гипотензивном эффекте доза препарата могла быть увеличена до 10 мг в сутки или при невозможности увеличения дозы бисопролола ($\text{ЧСС} < 55$ уд/мин, возникновение атриовентрикулярной блокады 1-2 ст.) доза бисопролола могла быть уменьшена до 2,5 мг с или без добавления S-амлодипина 2,5 мг/сут. При необходимости доза S-амлодипина через 2 нед увеличивалась до 5 мг, а при недостижении целевого уровня АД на фоне двухкомпонентной терапии мог быть добавлен индапамид 1,5 мг/сут. Титрование дозы бисопролола или добавление S-амлодипина и индапамида проводилось после контрольного измерения уровня АД и ЧСС через 2, 4 и 6 нед после начала терапии, соответственно, с ЭКГ-контролем через 2 нед после увеличения дозы бисо-

пролола. После окончания 1-го этапа пациенту отменялись на 2 нед исследуемые препараты, после чего начинался 2-й этап исследования (прием альтернативного препарата бисопролола). Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Оценка эффективности терапии. Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня через 2, 4, 6 и 8 нед терапии). Терапию считали эффективной, если достигалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст. у пациентов умеренного риска или 130/80 мм рт.ст. у пациентов высокого риска СС осложнений. В связи с малым количеством пациентов, имевших приступы стенокардии на момент включения в исследование, групповой анализ динамики частоты приступов стенокардии и количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина не проводился.

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica 6 (Statsoft Inc). 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.) методом непараметрической статистики, т.к. имелись различия в исходной характеристике групп. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Исходная характеристика пациентов. В исследование включены 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 44 до 81 года (средний возраст составил $61,3 \pm 9,3$ лет). 8 (26,7%) больных имели АГ 1 степени и 22 (73,3%) — 2 степени. Анамнестическая длительность АГ колебалась от 1 года до 42 лет и составила в среднем $19,4 \pm 11,7$ лет.

У 7 пациентов (23,3%) имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, двое из них (6,7%) имели стенокардию напряжения и принимали сублингвально нитроглицерин для купирования приступов стенокардии. 4 пациента имели в качестве сопутствующего заболевания варикозную болезнь вен нижних конечностей, 6 — язвенную болезнь или хронический гастродуоденит в анамнезе, 2 — подагру.

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 1.

До включения в исследование большинство пациентов 25 (83%) получали гипотензивную терапию, из них 5 — регулярную, 20 — нерегулярную, 4 — в неадекватных дозах. Наиболее используемыми препаратами оказались ингибиторы АПФ: их принимали 13 (43%) больных, диуретики — 9 (30%), БАБ — 8 (27%),

антагонисты кальция — 8 (27%), блокаторы рецепторов к ангиотензину II — 2 (10%), комбинированную терапию — 7 (23%).

Полностью завершили участие в исследовании 29 чел., 1 пациент выбыл после первого курса из-за отклонения от графика визитов (неявка на начало второго курса). В последующий анализ были включены 29 пациентов, прошедших оба курса терапии. Представленные в табл. 2 данные отражают исходную характеристику пациентов, включенных в исследование. За исключением более высокой исходной ЧСС среди пациентов, принимавших препарат 1, достоверных различий по основным показателям между группами выявлено не было.

Таблица 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Фактор риска	n (%)
Основные	
Возраст >55 лет для мужчин и >65 лет для женщин	16 (53,3)
Курение	6 (20)
Гиперлипидемия (ОХС>5 ммоль/л)	18 (60)
Сахарный диабет	3 (10)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (>55 лет для мужчин и >65 лет для женщин)	13 (43,3)
Дополнительные	
Низкий ХС ЛПВП	11 (37)
Повышенный ХС ЛПНП	24 (80)
НТГ	3 (10)
Гиподинамия	21 (70)
Ожирение	18 (60)
Социально-экономические факторы	21 (70)
Поражение «органов-мишеней»	
ГЛЖ	13 (43,3)
Протеинурия	0
Повышение уровня креатинина	0
Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротических бляшек в магистральных артериях	12 (40)
10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений	
Низкий	0
Средний	7 (23)
Высокий	23 (77)
ОХС=общий холестерин сыворотки, ХС ЛПВП=холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП=холестерин липопротеидов низкой плотности, НТГ=нарушение толерантности к глюкозе, ГЛЖ=гипертрофия левого желудочка	

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных до лечения

Исследуемый параметр	Препарат 1 (n=29)	Препарат 2 (n=29)	p
САД (мм рт.ст.)	162,1±11,3	162,6±9,2	нд
ДАД (мм рт.ст.)	95,8±7,0	95,1±5,3	нд
ЧСС клин. (уд. в мин)	75,3±14,4	72,7±8,0	0,04
PQ (мсек)	168,3±24,4	167,0±23,2	нд

САД=систолическое АД, ДАД=диастолическое АД,
ЧСС=частота сердечных сокращений, нд=недостаточно

Через две недели терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение показателей как САД и ДАД, так и ЧСС (рис. 2 и 3). Достоверных межгрупповых различий не выявлено. Целевые значения АД через 2 нед были достигнуты у 1 (3,4%) больного, принимавшего препарат 1, и у 6 (17,2%) больных – препарат 2 ($p<0,05$).

После 4 нед терапии на фоне увеличения дозы бисопролола (79% – при приеме препарата 1 и 69% – при приеме препарата 2) или добавления S-амлодипина (21% – препарат 1 и 28% – препарат 2) или добавления индапамида (10% – препарат 1 и 10% – препарат 2) при невозможности увеличения дозы БАБ у пациентов, не достигших целевого уровня АД, отмечалось дальнейшее статистически достоверное снижение уровня САД и ДАД при приеме обоих препаратов (рис. 2 и 3). Достоверное снижение ЧСС отмечено только при приеме препарата 2. Межгрупповые различия были статистически недостоверны.

Целевые значения АД после 4 нед терапии были достигнуты у 9 (31%) больных, принимавших препарат 1, и у 8 (27,6%) – препарат 2.

Через 6 нед терапии после добавления S-амлодипина (45% – при приеме препарата 1 и 38% – препарата 2) или увеличения его дозы до 5мг (45% – препарат 1 и 31% – препарат 2) или добавления индапамида (25% – препарат 1 и 31% – препарат 2) у пациентов, не достигших целевого уровня АД, дальнейшее статистически достоверное снижение уровня САД и ДАД отмечено только в группе 2 (рис. 2 и 3). Достоверной динамики ЧСС и интервала PQ в обеих группах не выявлено. Межгрупповые различия были статистически недостоверны.

Целевые значения АД после 6 нед терапии были достигнуты у 19 (65,5%) больных, принимающих препарат 1, и у 19 (65,5%) – препарат 2 (различия между группами недостоверны).

Через 8 нед терапии на фоне приема увеличенной дозы бисопролола (79% при приеме препарата 1 и 76% – препарата 2) добавления S-амлодипина (69% – препарат 1 и 62% – препарат 2) и увеличения его дозы до

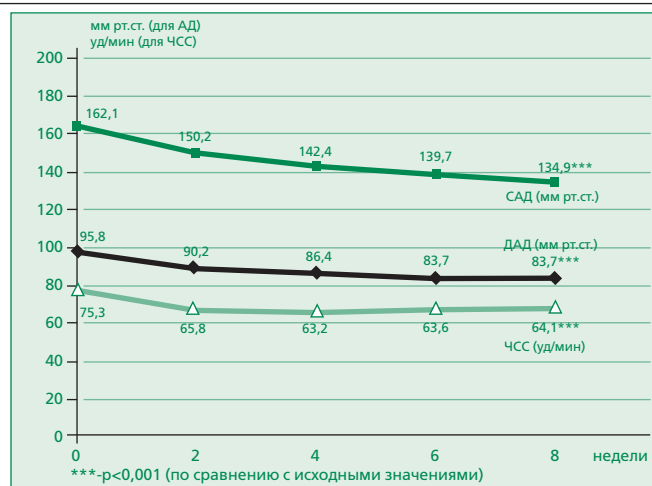


Рисунок 2. Динамика изучаемых показателей на фоне терапии препаратом 1

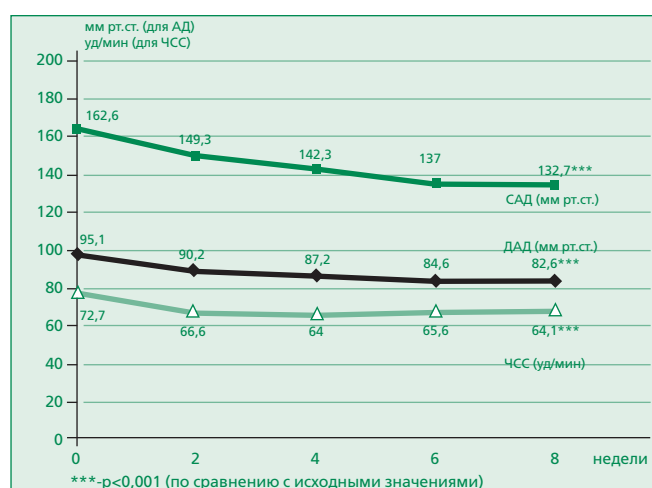


Рисунок 3. Динамика изучаемых показателей на фоне терапии препаратом 2

5мг (48% – препарат 1 и 31% – препарат 2) или добавления индапамида (21% – препарат 1 и 34% – препарат 2) у пациентов, не достигших целевого уровня АД, дальнейшее статистически достоверное снижение уровня САД отмечено при приеме препарата 1, а САД и ДАД – при приеме препарата 2 (рис. 2 и 3). Межгрупповые различия были статистически недостоверны.

Суммарное снижение САД/ДАД за 8 нед терапии составило 27,2±12,2/12,0±6,1 мм рт.ст. при приеме препарата 1 и 29,9±10,5/12,5±7,2 мм рт.ст. при приеме препарата 2 (рис. 2 и 3). Межгрупповые различия были недостоверны. Целевые значения АД после 8 нед терапии были достигнуты у 79,3% больных, принимавших препарат 1, и у 79,3% – препарат 2. Суммарное снижение ЧСС составило 11,1±12,9 уд/мин при приеме препарата 1 и 8,5±8,6 уд/мин при приеме препарата 2 (рис. 2 и 3). Среди пациентов, принимавших препарат 1, снижение ЧСС оказалось достоверно более значимым, чем при приеме препарата 2. Достоверной динамики интервала PQ за время исследования при

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от получаемой дозы бисопролола и дополнительных препаратов к концу исследования

Компоненты терапии	Препарат 1	Препарат 2
Бисопролол (2,5-5 мг/сут)	6 (21)	6 (21)
Бисопролол (10 мг/сут)	23 (79)	23 (79)
S-амлодипин (2,5 мг/сут)	6 (21)	9 (31)
S-амлодипин (5 мг/сут)	14 (48)	9 (31)
Индапамид (1,5 мг/сут)	6 (21)	10 (34,5)
1-компонентная терапия	6 (21)	6 (21)
2-компонентная терапия	17 (59)	16 (57)
3-компонентная терапия	5 (19)	6 (21)
Данные представлены в виде n (%)		

Таблица 4. Динамика биохимических показателей на фоне терапии

Параметр	Препарат 1		Препарат 2	
	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,6	5,7±0,8*	5,5±0,8	5,7±0,9*
Мочевая кислота, мг%	5,5±1,4	5,8±1,6	5,7±1,3	5,9±1,65
ОХС, ммоль/л	5,0±1,0	5,0±0,9	5,2±1,2	4,8±1,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,9	3,0±1,0	3,2±1,1	2,9±1,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,3	1,21±0,3	1,25±0,3	1,19±0,3
ТГ, ммоль/л	1,45±0,5	1,49±0,5	1,6±0,7	1,5±0,6
*-p<0,05 (по сравнению с исходными значениями)				

приеме обоих препаратов не выявлено.

Целевого уровня САД и ДАД в результате 8 нед терапии при приеме обоих препаратов достигло одинаковое количество больных в обеих группах — 79,3%. Для обеспечения одинакового гипотензивного эффекта в двух группах потребовалась практически одинаковая доза бисопролола и частота назначения дополнительных препаратов (табл. 3). На монотерапии достигнут целевой уровень АД у 21% больных на фоне приема обоих препаратов, комбинированную терапию получали 79,3% в обеих группах. Из них 3-компонентную терапию получали 19% пациентов, принимавших препарат 1, и 21% — препарат 2. Различия по частоте увеличения дозы и добавления дополнительных препаратов были статистически недостоверны. Средняя доза бисопролола к концу исследования составила 8,7 мг в обеих группах, средняя доза амлодипина 2,9 мг у принимавших препарат 1 и 2,3 мг — препарат 2 (p<0,05).

Таблица 5. Зарегистрированные нежелательные явления

Нежелательное явление	Препарат 1	Препарат 2
Боль в эпигастрии, n	1	
Кошмарные сновидения, n	1	
Неустойчивость при ходьбе, n	1	
Отеки ног, n	2	3
ОРЗ, n	1	2
Пароксизм фибрилляции предсердий, n		1
Экстрасистолия, n	1	2
Бессимптомная брадикардия, n	5	5
Всего, n (%)	7(12*)	8(13*)
*с учетом бессимптомной брадикардии, не расцененной врачами-исследователями как нежелательное явление		

Анализ безопасности и переносимости терапии

При анализе динамики показателей биохимического анализа крови выявлено небольшое, но статистически достоверное увеличение уровня глюкозы крови на фоне лечения обоими препаратами (табл. 4). Остальные показатели: уровень мочевой кислоты, показатели липидного спектра — на фоне проводимой терапии достоверно не изменялись.

За время исследования было зарегистрировано 15 нежелательных явлений (НЯ) у 8 пациентов (7 — при приеме препарата 1 и 8 — препарата 2), которые отражены в табл. 5. Все НЯ не были серьезными и не потребовали прекращения участия пациентов в исследовании. Развитие у 4 больных отеков голеней произошло на фоне приема S-амлодипина во время первого курса терапии и у двоих потребовало отказа от его назначения во время второго курса. У трех из 4 пациентов имелась в анамнезе варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Несмотря на достоверное снижение ЧСС на фоне лечения бисопрололом, не было зарегистрировано клинически значимых нарушений проводимости. Минимальная ЧСС перед началом терапии составляла 56 уд/мин, а на фоне терапии — 48 уд/мин. Частота развития брадикардии была идентична на фоне приема обоих препаратов (у 5 пациентов), не сопровождалась клиническими симптомами и не потребовала отмены исследуемого препарата, но у двоих пациентов доза бисопролола была снижена до 2,5 мг. Таким образом, терапия бисопрололом в данном исследовании была безопасна независимо от исходной ЧСС.

У одного пациента на фоне приема препарата 2 развился пароксизм фибрилляции предсердий, купированный самопроизвольно к следующему визиту. Три пациента за время исследования перенесли острые рес-

пираторные заболевания (1 на фоне приема препарата 1 и 2 во время приема препарата 2), не потребовавшие изменений в исследуемой терапии и дополнительной лекарственной терапии. У одного пациента на фоне первого этапа терапии (препарат 1) имели место боли в эпигастрии (в анамнезе — хронический гастродуоденит), кошмарные сновидения и неустойчивость при ходьбе, в связи с чем пациент самостоятельно прекратил прием исследуемого препарата (данные пациента внесены в анализ, т.к. он полностью завершил 2-й этап лечения).

Эффективность терапии, по мнению врачей и пациентов, при приеме препарата 1 была «хорошей» у 69% больных, «средней» — у 24% и «плохой» — у 7% больных, у принимавших препарат 2 «хорошей» — у 66%, «средней» — у 31% и «плохой» — у 3% больных. Переносимость терапии была «хорошей» у 93% и «средней» у 7% при приеме препарата 1 и у 91% и 9%, соответственно, при приеме препарата 2. Межгрупповые различия были недостоверны.

Обсуждение результатов

Результаты данного исследования являются одним из немногих примеров полного соответствия дженерика оригинальному препарату. Эффективность монотерапии и комбинированной терапии оригинальным и дженерическим бисопрололом, составившая 21% и 79%, соответствует обычной эффективности антигипертензивной терапии при АГ 1-2 степени у пациентов высокого риска и соответствует данным ряда крупных исследований [18-20]. Так, среднее число гипотензивных препаратов, необходимых для достижения целевых цифр АД у пациентов высокого риска, составило 3,2. Следует учитывать, что пациенты, вошедшие в исследование, имели, преимущественно, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, и нормализация у них уровня АД значительно улучшает прогноз жизни [21-24]. Отсутствие взаимосвязи выявленных НЯ с приемом сравниваемых препаратов бисопролола и различий по частоте появления нежелательных явлений на фоне лечения свидетельствует об их одинаково хорошей переносимости. Появление наиболее частого НЯ в виде отека голеней ассоциировалось с приемом S-амлодипина в

качестве дополнительного препарата у пациентов, не достигших целевых цифр АД на фоне монотерапии бисопрололом. Частота развития «амлодипиновых» отеков соответствует литературным данным — около 20% [25-26].

Отсутствие достоверного влияния проводимой терапии на показатели липидного спектра и мочевой кислоты свидетельствует о достаточной метаболической нейтральности бисопролола, а повышение уровня глюкозы крови на фоне приема обоих сравниваемых препаратов бисопролола является следствием неблагоприятных метаболических сдвигов, характерных для комбинации БАБ с диуретиками [27-29]. Последнее предположение подтверждается результатом корреляционного анализа динамики глюкозы крови с добавлением к терапии индапамида ($r=0,38$ $p<0,01$). Следует учитывать, что большинство пациентов имели избыточную массу тела и почти треть из них получала бисопролол в комбинации с тиазидным диуретиком индапамидом. Выявленная закономерность подтверждает обоснованность рекомендаций Европейского общества кардиологов избегать по возможности использования бета-блокаторов, особенно в сочетании с диуретиками, в качестве антигипертензивной терапии первой линии у пациентов с компонентами метаболического синдрома во избежание повышения у них риска развития сахарного диабета [1].

Поскольку исследование было выполнено по строгому протоколу согласно рекомендациям по Рациональной фармакотерапии ВНОК для оценки клинической эквивалентности лекарственных препаратов, то можно уверенно утверждать, что сравниваемые препараты терапевтически эквивалентны [30] и говорить о высоком качестве дженерического препарата бисопролол (Кординорм®) производства компании AC-TAVIS GROUP hf, Исландия.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности оригинального и дженерического препаратов бисопролола Конкора® и Кординорма® при лечении больных АГ 1-2 степени.

Литература

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;28:1462-36.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291:97-104.
- IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). J Hypertens 1985; 3: 379-392.
- Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens 1987; 5: 561-572.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. Hypertension 1991; 17: 570-588.
- Hansson L., Lindholm L., Dahlöf B. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-1756.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290: 2805-2816.
- Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359-365.
- Martsevich S.Yu., Tolpygina S.N., Boychenko E.S. et al. Comparison of antiplatelet efficacy of original and generic enterosoluble acetylsalicylic acid in patients with high cardiovascular risk. Simple blind crossed randomized controlled study (IKAR). Rational Pharmacother Card 2010;6(6):796-802. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Бойченко Е.С. и др. Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР). РФК 2010;6(6):800-806).
- Lukina J.V., Deev A.D., Dmitrieva N.A. et al. Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate — Egilok retard and original drug of metoprolol succinate — Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension Rational Pharmacother Card 2005;3:35-40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2005;3: 35-40).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. et al. Therapeutic equivalence of two amlodipine preparations (original and generic) in patients with arterial hypertension. Results of a double-blind, randomized cross-over study. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal 2004; 4: 53-56. Russian (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. Российский кардиологический журнал 2004; 4: 53-56).
- Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril-Renitec (Enap, Ednit, Invoril, Envas and Enam) and the cost of treatment in patients with hypertension. Arterial'naya gipertenziya 2000;1:52-54. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность дженериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;1:52-54).
- Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993;13:359-368.
- Martsevich S.Y., Lukina J.V., Deev A.D. et al. Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Corenitec» in patients with mild to moderate arterial hypertension. Rational Pharmacother Card 2005;3:29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлоротиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005; 3: 29-34).
- Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Y. et al. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in patients with arterial hypertension 1-2 grade. Rational Pharmacother Card 2007;3:15-21. Russian (Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2007; 3:15-21).
- Shostak N.A., Rashid M.A., Arinina E.E. et al. Efficacy and safety of bisoprolol and Concor for the treatment of arterial hypertension in patients of middle age. Farmateka 2008; 12(166): 81-89. Russian (Шостак Н.А., Рашид М.А., Арина Е.Е. и др. Эффективность и безопасность применения бисопролола и конкора для лечения артериальной гипертензии у больных среднего возраста. Фарматека 2008; 12(166): 81-89).
- Society of Cardiology of the Russian Federation. National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Available on: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Всероссийское Научное Общество Кардиологов. Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступно на: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>.
- Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al. for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am J Kidney Dis 2000; 36: 646-661.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345(12):861-869.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-860.
- Arima H., Chalmers J., Woodward M. et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006; 24:1201-1208.
- Zanchetti A., Hansson L., Clement D. et al. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? J Hypertens 2003; 21:797-804.
- Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br Med Journal 1999; 318:1730-1737.
- Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1529-1538.
- Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. Clin Cardiol 2003; 26 (Suppl 2) II: 17-20.
- Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and Lercanidipine (ELLE) study. Arch Gerontol Geriatr 2003; 3: 203-212.
- Pischon T., Sharma A.M. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. Obes Rev 2001; 2:275-280.
- Jacob S., Rett K., Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? Am J Hypertens 1998; 11:1258-1265.
- Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006; 24:3-10.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Yakusevich V.V. Once again the problem of interchangeability of drugs. A look at the generics from the standpoint of evidence-based medicine. Vesti kardiologii 2010; 11-21. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины. Вести кардиологии 2010; 11-21).

Поступила 11.03.2011

Принята в печать 04.04.2011

ПРЕДИКТОРНАЯ РОЛЬ КОННЕКСИНА 40 В ГЕНЕЗЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

С.Ю. Никулина¹, А.А. Чернова^{1*}, В.А. Шульман¹, Т.С. Кукушкина¹,
М.И. Воевода², В.Н. Максимов²

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Предикторная роль коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла

С.Ю. Никулина¹, А.А. Чернова^{1*}, В.А. Шульман¹, Т.С. Кукушкина¹, М.И. Воевода², В.Н. Максимов²

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель. Изучить ассоциацию наследственного синдрома слабости синусового узла (СССУ) с полиморфизмом гена коннексина 40 (Cx40).

Материал и методы. В проспективное исследование отобраны 29 семей, имеющих первичный наследственный СССУ. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин в возрасте 58±0,15 лет. Среди родственников I, II и III степени родства были 65 мужчин и 68 женщин в возрасте 39±0,13 лет. Всем пробандам и их родственникам провели клинико-инструментальное обследование. Диагноз СССУ верифицировали при чреспищеводной стимуляции предсердий. Молекулярно-генетическое обследование больных СССУ и их родственников проводили в лаборатории медицинской генетики НИИ терапии СО РАМН города Новосибирска.

Результаты. По полиморфизму 44G>A гена Cx40 был генотипирован 71 больной с СССУ, 44 их здоровых родственника I, II и III степени родства и 197 лиц контрольной группы. По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов ADRA2B у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: II — гомозиготный дикий, ID — гетерозиготный, DD — гомозиготный мутантный.

Заключение. Установлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 44G>A у больных СССУ (45,07±5,9%) по сравнению с лицами контрольной группы (29,44±3,2%).

Ключевые слова: молекулярно-генетическое исследование, синдром слабости синусового узла, полиморфизм гена коннексина 40.

РФК 2011;7(2):174–176

Predictive role of connexin 40 in the pathogenesis of hereditary sick sinus syndrome

S.Yu. Nikulina¹, A.A. Chernova^{1*}, V.A. Shulman¹, T.S. Kukushkina¹, M.I. Voevoda², V.N. Maksimov²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Research Institute of Therapy, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

Aim. To study the association of hereditary sick sinus syndrome (SSS) with connexin 40 gene (Cx40) polymorphism.

Material and methods. 29 families with hereditary SSS were involved into prospective study. Probands were 20 women and 9 men (aged 58±0.15). Relatives, I-III degree of kinship, were 65 men and 68 women (aged 39±0.13). Clinical and instrumental examination was performed in all probands and their relatives. Diagnosis of SSS was verified by transesophageal atrial electrostimulation. Molecular genetic investigation of SSS patients and their relatives was carried out in laboratory of medical genetics of Research Institute of Therapy, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.

Results. 71 SSS patients, 44 their healthy relatives, I-III degree of kinship, 197 subjects of control group were genotyped for the polymorphism of 44G>A of gene Cx40. According to allele-specific polymerase chain reaction 3 types of genotypes ADRA2B (II — homozygous wild, ID — heterozygous, DD — homozygous mutant) were found in SSS patients, their relatives and healthy subjects of control group.

Conclusion. Significant predominance of the heterozygous genotype 44G>A was found in SSS (45,07±5,9%) patients in comparison with subjects of the control group (29,44±3,2%).

Key words: molecular genetic studies, sick sinus syndrome, connexin 40 gene polymorphism.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):174–176

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anechkachernova@yandex.ru

Электрофизиологические свойства проводящей системы сердца обусловлены функционированием ионных каналов кардиомиоцитов и их гар-соединений. Строе-ние, форма и белковый состав этих соединений опре-деляются генами, изменения которых могут приводить

к структурным и функциональным нарушениям кле-точных мембран и межклеточных соединений. Нару-шения функционирования ионных каналов и межкле-точных взаимоотношений при соответствующих усло-виях, например при избыточном влиянии катехолами-нов, могут быть пусковым элементом аритмий. В пла-не генов, влияющих на структурные особенности про-водящей системы сердца, в настоящее время имеются данные о связи у мышей вариативности структуры гена транскрипционного фактора HF1b, контролирующего экс-прессию коннексина 40, одного из белков межклеточ-ных гар-соединений, с фатальными аритмиями при от-сутствии макроскопических структурных аномалий про-водящей системы [1]. При частичном снижении экс-прессии гена структурные аномалии сердца не опре-деляются, но сохраняется высокая частота внезапной смерти за счет развития фатальных желудочковых арит-

Сведения об авторах:

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ, проректор по учебной работе КрасГМУ

Чернова Анна Александровна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Шульман Владимир Абрамович — д.м.н., профессор той же кафедры

Кукушкина Татьяна Сергеевна — клинический ординатор той же кафедры

Воевода Михаил Иванович — д.м.н., член-корреспондент РАМН, профессор, директор НИИ терапии СО РАМН

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., в.н.с. того же института

мий и нарушений атриовентрикулярной проводимости [2]. Этот эффект также объясняется и тем, что при отсутствии фактора HF1b в эмбриональном периоде возникает дефицит рецептора нейротропина trcC, определяющего специализацию миокардиоцитов атриовентрикулярного соединения [3].

Патогенетическим звеном нарушения внутриклеточной проводимости является снижение количества или изменение структуры белков коннексинов — специализированных мембранных структур, осуществляющих прямую связь с соседними клетками. В человеческом геноме идентифицированы 20 видов коннексинов, в миокарде предсердий преобладающим является коннексин 40 (Cx40) [4]. Таким образом, многообразие коннексинов придает специфические свойства межклеточным контактам для контроля потока молекулярной информации и определяет свойства проводящей системы сердца в норме и в патологии. У мышей с дефицитом гена Cx40 наблюдается замедление межпредсердного проведения, увеличивался риск развития предсердных аритмий и дисфункции синусового узла [5]. У человека мутации в области промотора гена Cx40 (-44G>A), снижающие его активность, приводят к аномальному распределению гар-каналов и, как следствие, электрофизиологической гетерогенности. Этот эффект наблюдается у лиц с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне функционирования дополнительных путей проводящей системы, где миокард предсердий более уязвим к возникновению микро-re-entry [6].

В связи с приведенными данными представляет значительный интерес исследование полиморфизма генов, кодирующих белки, определяющие структурное и функциональное состояние проводящей системы, и изучение его связи с различными нарушениями ритма.

Материал и методы

Настоящее исследование было проспективным. Из базы данных кафедры терапии №1 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого были отобраны 29 семей, имеющих первичный наследственный CCCU. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил $58 \pm 0,15$ лет. Среди родственников I, II и III степени родства было 65 мужчин и 68 женщин, средний возраст $39 \pm 0,13$ лет.

Все пробанды и их родственники подписывали форму информированного согласия на исследование. Работа была одобрена на заседании этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от 22.06.2009 года.

Всем пробандам и их родственникам I, II, III степени родства было проведено клинко-инструментальное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ, атро-

пиновая проба, электрофизиологическое исследование (чреспищеводная стимуляция левого предсердия до и после медикаментозной вегетативной блокады), эхокардиоскопия, кардиоритмография.

Молекулярно-генетическое исследование больных CCCU и их родственников I, II и III степени родства проводилось в лаборатории медицинской генетики ГУ НИИ терапии СО РАМН города Новосибирска.

Для определения полиморфизма гена Cx40 были взяты образцы крови 312 человек, из которых 71 — больные с диагнозом CCCU, 44 — их здоровые родственники I, II, III степени родства и 197 человек — контрольная группа.

Экстракция ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции [7,8].

Для детекции ОНП маркера гена Cx40, локализованного в промоторе (замена G на A в позиции -44), выполнялась аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) по методике Firouzi M [6].

Для детекции ОНП -44G>A гена Cx40 использовали следующие праймеры:

5' - CCCTCTTTTAATCGTATCTGTGGC-3' (прямой) и
5' - GGTGGAGGGAAGAAGACTTTTAG-3' (обратный).

После ПЦР продукт длиной 150 нуклеотидных пар обрабатывается рестриктазой HaeIII. При наличии G аллеля продукт разрезается на фрагменты 126 и 24 нуклеотидных пары [9].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc). Первым этапом определяли частоты аллелей и генотипов изучаемых генов-кандидатов.

Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга, сравнительный анализ частот генотипов вышеперечисленных генов с контрольной группой выполнялось с использованием критерия χ^2 , двустороннего критерия Фишера.

Результаты исследования

По полиморфизму 44G>A гена Cx40 были протипированы: 71 больной с CCCU, 44 их здоровых родственника I, II и III степени родства и 197 лиц контрольной группы.

По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов ADRA2B у больных CCCU, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: II — гомозиготный дикий, ID — гетерозиготный, DD — гомозиготный мутантный.

Установлено (рис. 1) достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 44G>A у больных CCCU ($45,07 \pm 5,9\%$) по сравнению с лицами контрольной группы ($29,44 \pm 3,2\%$).

Обсуждение результатов

Согласно результатам M. Firouzi, была выявлена ас-

Таблица 1. Частота встречаемости генотипов гена Cx40 у больных CCCУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы

Генотипы	Больные CCCУ (n=71)	Здоровые родственники (n=44)	Контрольная группа (n=197)
44GG	3 (4,23)	3 (6,82)*	25 (12,69)*†
44GA	32 (45,07)	20 (45,45)*	58 (29,44)*†
44AA	36 (50,7)	21 (47,73)*	114 (57,87)*†

Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 . Данные представлены в виде n (%). * – $p < 0,05$ (по сравнению с больными CCCУ), † – $p < 0,05$ (по сравнению со здоровыми родственниками)

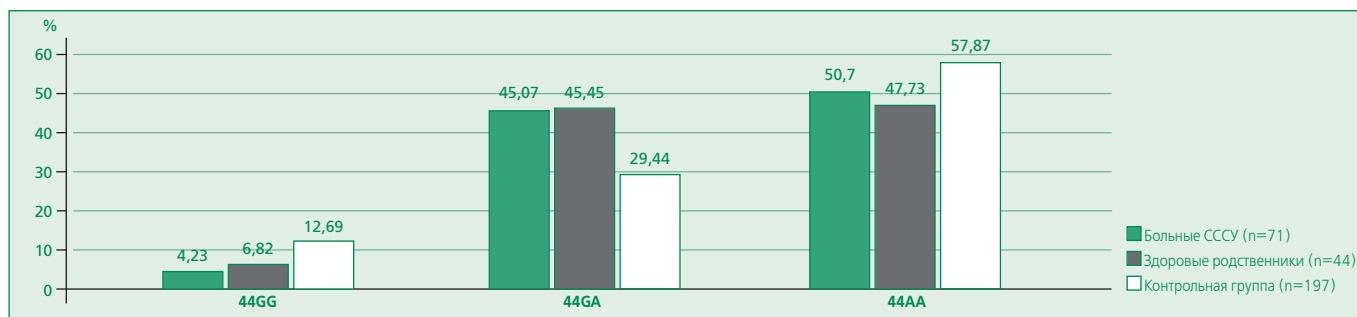


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов гена коннексина 40 у больных CCCУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы

социация гомозиготного полиморфизма с возникновением микро-реентри в предсердиях как первичного электрофизиологического дефекта. Предположено, что при мутантном гомозиготном генотипе активность промотора гена снижается вдвое, что отражается на количестве белка, особенно если учитывать короткие сроки жизни коннексина 40 (~2 ч). При гетерозиготном генотипе активность промотора гена носит усредненный характер. Возникающая анизотропия вследствие неравномерности распределения межклеточных щелевых контактов предрасполагает к появлению зон с односторонним блокированием импульса и гетерогенной рефрактерностью клеток и отсутствию зон с восстановленной возбудимостью в пределах миокарда предсердий. По-видимому, у обладателей гетерозиготного генотипа срабатывает фактор «усреднения» электрофизиологических параметров миокардиоцитов, определяя относительно благоприятный прогноз не только в плане развития микро-реентри, но и других аритмий. Так, в популяции Нидерландов частота встречаемости гетерозигот составляет 31%, а гомозигот по мутантному

аллелю – 6% [10].

В других работах по изучению полиморфизма 44G>A продемонстрировано, что в сочетании с мутациями в гене SCN5A, кодирующем натриевые ионные каналы, носительство редкого гомозиготного генотипа предрасполагает к угнетению функции автоматизма в миокардиоцитах предсердий, «остановке предсердий» [11]. У больных с синдромом слабости синусового узла, в основе которого лежит снижение автоматизма, по-видимому, снижено «нейтрализующее» действие мутантного аллеля. Повышение концентрации катехоламинов и ионов Ca^{2+} при интактной проводимости щелевых контактов способно поддерживать аномальную автоматическую активность миокардиоцитов предсердий.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования установлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 44G>A у больных CCCУ по сравнению со здоровыми лицами.

Литература

- Hewett K., Norman L.W., Sedmera D. et al. Knockout of the neural and heart expressed gene HF-1b results in apical deficits of ventricular structure and activation. Cardiovascular research 2005; 67: 548-560
- Nguyễn-Trần V.T., Kubalak S.W., Minamisawa S. et al. A novel genetic pathway for sudden cardiac death via defects in the transition between ventricular and conduction system cell lineages. Cell 2000; 102(5): 671-682.
- Amand T.R., Lu J.T., Chien K.R. Defects in cardiac conduction system lineages and malignant arrhythmias: developmental pathways and disease. Novartis Found Symp 2003; 250: 260-70.
- Willecke K., Elberger J., Degen J. et al. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. Biol Chem 2002; 383: 725-737
- Hagendorff A., Schumacher B., Kirchhoff S. et al. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin 40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. Circulation 1999; 99(11): 1508-15
- Firouzi M., Ramanna H., Kok B. et al. Association of Human Connexin40 Gene Polymorphisms

- With Atrial Vulnerability as a Risk Factor for Idiopathic Atrial Fibrillation. Circulation Research 2004; 95: e29
- Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory; 1982.
- Smith C.L., Kalco S.R., Cantor C.R. Pulsed field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. In: R.E. Davis, Ed. Genome analysis. A practical approach. 1st ed. Davis RE, ed. Oxford: IRL Press, 1988: 41-72.
- Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T. et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2007; 116(1): 107-12.
- Goenewegen W.A., Firouzi M., Bezzina C.R. et al. A Cardiac Sodium Channel Mutation Co-segregates With a Rare Connexin 40 Genotype in Familial Atrial Standstill. Circ Res 2003; 92: 14-22.
- Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. New Eng J Med 2006; 354: 2677-2688.

Поступила 24.10.2010

Принята в печать 29.11.2010

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.В. Грайфер^{1*}, О.В. Решетько², Н.В. Фурман¹

¹ Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии

² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Фармакоэпидемиологический анализ лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике

И.В. Грайфер^{1*}, О.В. Решетько², Н.В. Фурман¹

¹ Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Цель. Анализ сложившейся клинической практики терапии фибрилляции предсердий (ФП) в отделении неотложной кардиологии многопрофильной клинической больницы в 2008-2009 гг.

Материал и методы. Проведено ретроспективное сплошное фармакоэпидемиологическое исследование. Анализируются истории болезней пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии в период с 01.01.2008 г. по 31.12.2009 г.

Результаты. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП врачи отделения неотложной кардиологии выбирали преимущественно стратегию восстановления и контроля синусового ритма. С этой целью практически всем больным со стабильной гемодинамикой проводили фармакологическую кардиоверсию. Наиболее часто для фармакологической кардиоверсии использовали прокаинамид (60% всех назначений), эффективность которого составила примерно 50%, по сравнению с 80% для амиодарона и пропафенона. Для удержания синусового ритма отдавалось предпочтение монотерапии бета-адреноблокаторами или амиодароном.

Заключение. В целом, выбираемая врачами тактика фармакотерапии ФП адекватна современным рекомендациям, предпочтение отдается стратегии восстановления ритма.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, стратегия лечения, кардиоверсия.

РФК 2011;7(2):177-184

Pharmacoepidemiological analysis of the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in every day clinical practice

I.V. Graifer^{1*}, O.V. Reshetko², N.V. Furman¹

¹ Saratov Research Institute of Cardiology, Chernyshevskogo ul., 141, Saratov, 410028 Russia

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To analyze current clinical practice in the treatment of atrial fibrillation (AF) in emergency care department of multidisciplinary hospital in 2008-2009.

Material and methods. Retrospective continuous pharmacoepidemiology study was carried out. Hospital history sheets of the patients admitted to the emergency care department in the period from 01.01.2008 to 31.12.2009 were analyzed.

Results. Physicians of emergency care department mainly chose strategy of sinus rhythm restoration and maintenance in patients with paroxysmal and persistent AF. To implement this strategy pharmacological cardioversion was performed in patients with stable hemodynamics. The most frequently used medicine for pharmacological cardioversion was procainamide (60% of all prescriptions). Its efficacy was about 50% as compared with this of 80% for amiodarone and propafenone. In order to maintain sinus rhythm monotherapy with beta-blockers or amiodarone was preferred.

Conclusion. Overall, AF treatment corresponded to current guidelines. Physicians preferred strategy of sinus rhythm restoration and maintenance.

Key words: atrial fibrillation, treatment strategy, cardioversion.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):177-184

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): graifer_irina@mail.ru

Введение

Пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) страдают 2,3 млн жителей США и 4,5 млн — стран Евросоюза. Ее частота в популяции составляет от 0,4 до 1,5-2%, увеличиваясь с возрастом и достигая в возрастной группе старше 80 лет 6-8% [1-6]. Отмечается существенный рост распространенности и встречаемости ФП. Так, за последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66% [2], а к 2050 г., как ожидается, частота ФП составит более 2% [5-9].

Сведения об авторах:

Грайфер Ирина Вячеславовна — аспирант Саратовского НИИ кардиологии

Решетько Ольга Вилоровна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии СГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович — к.м.н., заведующий лабораторией неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии

Лечение больных с ФП является актуальной и сложной задачей клинической кардиологии и фармакологии, имеющей существенное социальное значение, поскольку ФП способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, служит причиной 15-20% инсультов, является независимым предиктором смерти [10-13].

На современном этапе лечение ФП основывается на рекомендациях Американской Коллегии Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца/Европейского Общества Кардиологов (ACC/ANA/ESC) по ведению пациентов с ФП 2006 г. [2], Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению ФП [6] и рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению ФП [5, 14].

Однако, несмотря на выход рекомендаций по терапии ФП, зачастую назначение антиаритмических препаратов (ААП) носит эмпирический характер [13, 15-17]. С одной стороны, это связано с тем, что ФП — гетерогенное нарушение ритма, при котором больные рез-

ко отличаются друг от друга по частоте, продолжительности приступов и характеру купирования аритмии, наличию органической патологии сердца [2,5,6,13,15]. С другой стороны, некоторые ААП, указанные в международных рекомендациях, отсутствуют на фармацевтическом рынке России [16,17].

До настоящего времени относительно мало, по сравнению, например, с острым коронарным синдромом или артериальной гипертонией (АГ), изучены особенности ведения пациентов с ФП в «повседневной», «реальной» клинической практике [16-19].

Адекватное отражение существующей в реальных условиях терапии возможно при использовании методов фармакоэпидемиологии. Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами лекарственных средств (ЛС) [20-22].

Изучение применения, эффективности и безопасности ЛС в реальных условиях на уровне популяции в фармакоэпидемиологических исследованиях способствует рациональному, в том числе с экономической точки зрения, применению ЛС [20,23]. Фармакоэпидемиология исследует все аспекты использования ЛС с акцентом на улучшение применения препарата и определение «нужного лекарства для конкретного больного» [20-22]. Таким образом, проведение работы, направленной на фармакоэпидемиологический анализ терапии ФП, представляется актуальным.

Цель исследования — анализ сложившейся практики терапии пациентов с ФП в отделении неотложной кардиологии многопрофильной клинической больницы города Саратова.

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное сплошное фармакоэпидемиологическое исследование [20]. Анализировались истории болезней пациентов, экстренно госпитализированных в отделение неотложной кардиологии многопрофильной клинической больницы с 01.01.2008 г. по 31.12.2009 г. по поводу ФП, зафиксированной на ЭКГ.

Критерии включения:

— случаи ФП, явившиеся причиной госпитализации.

Критерии исключения:

— случаи ФП, не зафиксированные на ЭКГ;

— случаи ФП, не явившиеся причиной обращения за медицинской помощью, возникшие при наличии острых временных причин (инфаркт миокарда, инфаркт, тромбоэмболия легочной артерии).

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов; основной диагноз и его осложнения; сопутствующие заболевания, повышающие риск

ФП; форма и длительность аритмии; ранее проводимое лечение; первичные мероприятия при госпитализации и препараты, назначенные больному для постоянной терапии ФП с указанием длительности и режима их применения (доза, кратность, путь введения).

Анализировались стратегия антиаритмической терапии, ее обоснованность, выбор антиаритмического средства в зависимости от клинической ситуации, антитромботическая терапия в соответствии со стратификацией риска, а также другие лекарственные средства, применявшиеся в период госпитализации.

Лекарственные средства (ЛС) кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical).

Оценка адекватности терапии пациентов с ФП проводилась на основании сравнения сделанных врачами стационара назначений с действовавшими на тот период времени (2008-2009 гг.) Рекомендациями [2,14].

Для всех больных, включенных в исследование, проводился описательный анализ, по некоторым показателям — подгрупповой анализ. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение.

Результаты

В структуре причин госпитализаций в отделение неотложной кардиологии пароксизмальная и персистирующая формы ФП составили 8,4%. В соответствии с критериями включения/исключения для анализа были отобраны 193 истории болезни.

Среди больных с ФП преобладали мужчины. Средний возраст пациентов составил 64 ± 11 лет. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Органическое заболевание сердца диагностировано у 189 (97,9%) больных. У 4 (2,1%) пациентов органическое поражение сердца не выявлено и была констатирована идиопатическая форма ФП. В качестве основной нозологии преобладало сочетание ИБС и АГ, а более чем у половины пациентов отмечались признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). В большинстве анализируемых историй болезни ($n=126$; 65,3%) отмечены состояния, являющиеся факторами риска возникновения ФП, из которых наиболее часто встречается ожирение.

Допплер-эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ) было выполнено у 127 (65,8%) пациентов. Отмечены показатели, рассматриваемые в качестве предиктора возникновения/рецидива ФП [2,5,6,14]: увеличение левого предсердия (ЛП) более 4,5 см, встречающееся примерно у 40% пациентов, которым проводилось данное исследование, клапан-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП (n=193)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	114 (59,1)
Средний возраст мужчин, лет	59,9±12,2
Женщины, n (%)	79 (40,9)
Средний возраст женщин, лет	67,9±10,3
Средний возраст начала аритмии, лет	59,8±12,3
Средняя длительность аритмического анамнеза, лет	3,8±2,6
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе ¹ , n (%)	18 (9,3)
Этиология ФП	
ИБС ² , n (%)	149 (77,2)
ИБС +АГ, n (%)	126 (65,3)
ХСН, n (%)	108 (60)
Изолированная АГ, n (%)	40 (20,7)
Патология легких ³ , n (%)	38 (19,7)
Патология щитовидной железы с повышенной функцией ⁴ , n (%)	6 (3,1)
Идиопатическая форма ФП, n (%)	4 (2,1)
Факторы риска	
Ожирение, n (%)	67 (34,7)
Возраст старше 75 лет, n (%)	36 (18,6)
Курение, n (%)	35 (18,1)
Сахарный диабет, n (%)	18 (9,3)
Увеличение ЛП более 4,5 см, n (%)	48 (37,8)
Неревматические клапанные пороки ⁵ , n (%)	34 (26,8)
Снижение ФВ ниже 35%, n (%)	3 (2,4)

1 – транзиторная ишемическая атака, инсульт в анамнезе; 2 – стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда; 3 – хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; 4 – аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб; 5 – аортальная недостаточность, митральная недостаточность, аортальный стеноз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса левого желудочка.
Данные представлены в виде M±SD или n (%)

ные пороки (табл. 1).

В данной выборке практически у всех пациентов ФП сопровождалась субъективной симптоматикой. Преобладавало ощущение учащенного сердцебиения, перебоев в работе сердца, сопровождающееся общей слабостью (табл. 2).

У 22 (11,4%) пациентов к моменту поступления синусовый ритм был восстановлен, из них у 13 пациентов в результате лечебных мероприятий персонала скорой медицинской помощи, у 9 спонтанно, в дальнейшем данные их историй болезни анализировались при изучении плановой антиаритмической терапии.

Для оценки первичных лечебных мероприятий в стационаре отдельно анализировали данные больных с длительностью настоящего эпизода ФП менее 48 ч и более продолжительным или неизвестным сроком давности начала ФП.

В первую группу вошли 147 (76,2%) пациентов с

Таблица 2. Симптоматика и данные аритмического анамнеза больных ФП

Показатель	n (%)
Вариант течения	
Впервые выявленная	70 (36,3)
Рецидивирующая (возвратная)	123 (63,7)
Пароксизмальная форма	146 (75,6)
Персистирующая форма	47 (24,4)
Клиническая картина	
Бессимптомное течение	5 (2,9)
ФП с клиническими симптомами	166 (97,1)
Сердцебиение	160 (96,4)
Слабость	88 (53)
Перебои	75 (45,2)
Нарастание/появление одышки	38 (22,9)
Боль/дискомфорт в груди*	13 (7,8)
Отек легких	10 (6)
Гипотония	5 (3)
Ишемия миокарда**	2 (1,2)

* нетипичные для ишемии миокарда;
** типичные боль/дискомфорт в груди и/или ЭКГ признаки ишемии миокарда.

ФП, во вторую – 24 (12,4%) пациента.

В первой группе пациентов стратегия восстановления синусового ритма была выбрана в 126 (85,7%) случаях, из которых у половины больных диагностирована впервые возникшая ФП. Попыток восстановления синусового ритма у остальных 21 (14,3%) пациентов не было, им сразу выбиралась стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Причины этого не указывались, у всех этих пациентов это был повторный эпизод ФП.

При выборе стратегии контроля ритма у 123 (97,6%) больных из первой группы со стабильной гемодинамикой проводилась фармакологическая кардиоверсия (КВ). У части пациентов (n=3; 2,3%) сразу проводилась электрическая КВ, при этом у двух из них отмечены признаки нестабильности гемодинамики – боль в груди, сопровождающаяся ЭКГ-признаками ишемии миокарда (табл. 3).

Первоначально для проведения фармакологической КВ применялись 2 препарата: прокаинамид в 60,9% случаев (n=75; пациенты без признаков ХСН III-IV ФК) и амиодарон в 39,1% случаев (n=48; признаки ХСН были зарегистрированы у 30 (81,1%) пациентов).

При использовании прокаинамида синусовый ритм был восстановлен в 52% случаев (n=39), а амиодарона – в 81,3% случаев (n=39). Таким образом, фармакологическая КВ с использованием одного препарата была эффективна в 63,4% случаев (n=78).

При неэффективности фармакологической КВ у 33 (73,3%) пациентов предпринималась повторная попытка восстановления синусового ритма.

Для повторной фармакологической КВ (табл. 3) у 12

Таблица 3. Лекарственные средства, применявшиеся для фармакологической кардиоверсии

Препарат	n (%)	Доза, мг	Эффективность, %	Время восстановления ритма, ч
Фармакологическая кардиоверсия				
Амиодарон	48 (39,1)	621±219 [†]	81,3	5,9±1,7 [†]
Прокаинамид	75 (60,9)	1000	52,0	0,4±0,21 [†]
Пропафенон*	12 (9,7)	600	83,3	4,9±2,2 [†]
Хинидин*	7 (5,7)	850±341 [†]	57,1	не указано
Всего	123 (100)	-	74,8	-
Электрическая кардиоверсия				
ЭКВ всего	38	-	78,9	-
Первично	21	-	76,2	-
После безуспешной ФКВ	17	-	82,4	-

* препарат использовался при неэффективности первоначально назначенного амиодарона или прокаинамида; ЭКВ – электрическая кардиоверсия, ФКВ – фармакологическая кардиоверсия. † – данные представлены в виде M±SD

(9,7%) пациентов без признаков ХСН, которым первоначально вводился прокаинамид, использовался пропафенон, эффективный в 10 (83,3%) случаях. У 7 (5,7%) пациентов с ХСН при безуспешности ранее применявшегося амиодарона для повторной фармакологической КВ использовался хинидин, оказавшийся эффективным в 57,1% (n=4) случаев.

Пациентам при неэффективной фармакологической КВ с использованием одного (n=12), а также с последовательным применением двух ААП (n=5) проводили электрическую КВ, после которой синусовый ритм был восстановлен у 14 (82,4%) больных (табл. 3).

Во второй группе пациентов при длительности ФП более 48 ч фармакологическая КВ не проводилась. В то же время, электрическая КВ проведена у 18 (28,5%) пациентов. При этом у 15 (83,3%) больных электрическая КВ была выполнена по жизненным показаниям (отек легких у 10 больных, гипотония у 5 пациентов), а у 3 (16,7%) – при отсутствии абсолютных показаний без предшествующего приема варфарина на фоне введения парентеральных антикоагулянтов (гепарина). Электрическая КВ у больных с длительностью пароксизма ФП более 48 ч была эффективна в 77,8% случаев (n=14), осложнений при этом не отмечено. В табл. 3 представлена общая эффективность электрической КВ и в зависимости от ситуации применения.

Дальнейшая плановая терапия пациентов с ФП анализировалась в зависимости от основного ритма.

Антиаритмическая терапия не была рекомендована в 3,1% случаев (n=6; у всех восстановлен синусовый ритм): 4 пациентам с первым эпизодом идиопатической ФП и 2 пациентам с редкими пароксизмами ФП (реже 1 раза в год).

Антиаритмические средства были предписаны 187 (96,9%) пациентам, среди них 138 (73,8%) больных с восстановленным синусовым ритмом, 49 (26,2%) – с сохраняющейся ФП.

В проведенном исследовании для контроля ритма

у 114 (82,6%) пациентов проводилась монотерапия, а 24 (17,4%) больным назначалось сочетание ААП.

В качестве монотерапии для контроля ритма у 54 (47,3%) больных использовались бета-адреноблокаторы (БАБ).

Амиодарон был назначен 41 (36%) больному в средней дозе 485,3±172,9 мг/сут.

У 19 (16,7%) пациентов для поддержания синусового ритма применялся пропафенон в дозе 450 мг/сут.

Для комбинированной антиаритмической терапии применялось сочетание БАБ с лаппаконитина гидробромидом и БАБ с дигоксином – по 12 (8,7%) случаев.

Среди использованных БАБ преимущество отдавалось метопролола тартрату – 70,5% всех назначений (n=55) в средней суточной дозе 68,9±29,9 мг. В равных соотношениях – по 11,5% (n=9) применялись бисопролол в дозе 8,2±2,4 мг/сут и карведилол в дозе 45±20,9 мг/сут. Атенолол был назначен в 5 (6,4%) случаях в дозе 25 мг/сут.

С целью контроля ЧСС в изученной группе у 34 из 49 (69,4%) больных использовалась комбинированная терапия – сочетание дигоксина в средней дозе 0,266±0,06 мг/сут с метопролола тартратом в дозе 84,4±52,3 мг/сут.

Монотерапия метопролола тартратом с целью контроля ЧСС проводилась у 7 (14,3%) пациентов, у 4 (8,2%) больных в качестве препарата 1 линии применялся амиодарон в средней дозе 340,4±62,3 мг/сут, у 4 (8,2%) – пропафенон в дозе 450 мг/сут.

Обязательным компонентом терапии ФП является использование антитромботических средств для профилактики тромбоэмболических осложнений [2, 14, 24–26]. Оценка степени риска тромбоэмболических осложнений (табл. 4) у пациентов без ревматического поражения клапанов, соответственно которой определяется необходимость применения данных препаратов, проводится по шкале CHADS₂ [2].

Таблица 4. Распространенность факторов риска тромбозэмболических осложнений по шкале CHADS₂ и проводимая терапия

Показатель	n (%)
Низкий риск (0 баллов по шкале CHADS ₂)	14 (7,25)
назначена АСК	14 (100)
Умеренный риск (1 балл по шкале CHADS ₂)	55 (28,5)
назначена АСК	51 (92,8)
назначен варфарин	4 (7,2)
Высокий риск (2 и более балла по шкале CHADS ₂)	124 (64,25)
назначен варфарин	37 (29,8)
назначена АСК	83 (66,9)
имелись противопоказания к антикоагулянтам	4 (3,3)

АСК – ацетилсалициловая кислота

В изучаемой популяции преобладали больные с высоким риском тромбозэмболических осложнений (64,25%; n=124), умеренный риск отмечен у 55 (28,5%) больных, факторы риска отсутствовали у 14 (7,25%) пациентов (табл. 4).

Только 37 (29,8%) больных, у которых имелись показания к назначению не прямых антикоагулянтов [2,11], в стационаре получали варфарин (из них целевое значение МНО при выписке достигнуто у 29,3%). Остальным 83 (66,9%) больным назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) в средней дозе $119,5 \pm 26,7$ мг/сут. При этом только у 4 (3,2%) пациентов в качестве противопоказаний для применения анти тромботических средств отмечена анемия (уровень гемоглобина менее 90 г/л).

Пациентам с умеренным риском с целью профилактики тромбозэмболий в подавляющем большинстве случаев в изученной категории больных назначалась АСК в средней дозе $120,8 \pm 48,9$ мг/сут, в небольшом числе случаев – варфарин [2,14].

Обсуждение

Полученные данные о возрастном-половом составе изучаемой группы пациентов согласуются с имеющимися эпидемиологическими показателями ФП [1-3,5,6,13,14,27]. Выявленная частота бессимптомной ФП, а также идиопатической формы ФП несколько ниже, чем описано рядом исследователей [2,9,14]. Это связано, по-видимому, с изучением когорты пациентов, госпитализированных в специализированное отделение в экстренном порядке. Преобладание в качестве основной нозологии сочетания ИБС и АГ, наличие у более половины пациентов ХСН и состояний, рассматриваемых в качестве факторов риска, соответствуют клиническому профилю «среднестатистического пациента» с ФП [2,14,15,27,28].

Учитывая отсутствие достоверной разницы в смертности, количестве госпитализаций, качестве жизни при сравнении 2-х стратегий – контроля ритма и конт-

роля ЧСС в крупных клинических исследованиях (AF-FIRM, RACE, STAF) – выбор тактики восстановления ритма или контроль ЧСС с сохранением ФП не является строго регламентированным, предоставляется на усмотрение врача [2,29-31].

По нашим данным, стратегия удержания синусового ритма выбрана врачами у 74,6% больных (n=144), контроля ЧСС – у 25,4% (n=49), что в целом совпадает с данными регистров RecordAF, RealiseAF, Euro Heart Survey. Согласно последним, более половины кардиологов отдают предпочтение контролю ритма над контролем ЧСС [13,15,27].

При длительности пароксизма менее 48 ч в 85,7% принималось решение о восстановлении ритма, примерно в половине случаев обоснованность данной тактики определялась и отсутствием таких предикторов рецидива ФП, как длительность аритмии более 3-х мес, увеличение размеров левого предсердия, возраст старше 70 лет, у небольшой части пациентов проведение экстренная КВ по жизненным показаниям.

С целью восстановления ритма 97,6% больных проводилась фармакологическая КВ, что согласуется с рекомендациями; данный метод восстановления ритма является достаточно эффективным (при длительности пароксизма менее 7 дн), не требует седации пациента. Необходимым и полностью оправданным мероприятием явилось проведение экстренной электрической КВ, выполненное у 2,3% пациентов при длительности ФП менее 48 ч с симптомами нестабильной гемодинамики.

Для проведения фармакологической КВ первоначально применялись 2 препарата: прокаинамид в 60,9% пациентам без признаков ХСН III-IV ФК и амиодарон в 39,1% случаев (при этом признаки ХСН были зарегистрированы у 81,1% пациентов). Столь частое использование прокаинамида, препарата с низким классом доказанности (табл. 5), возможно, связано со стремлением врачей восстановить ритм в максимально короткие сроки. Лишь в 9,7% случаев (n=12), и только при неэффективности прокаинамида, назначался пропafenон, хотя данный препарат позволяет восстанавливать ритм не только в стационаре, но и амбулаторно (стратегия «таблетка в кармане») [32-36].

Дозы антиаритмических препаратов, применявшихся для фармакологической КВ, соответствовали рекомендованным [2,14].

Наблюдавшаяся существенно большая эффективность фармакологической КВ пропafenоном и амиодароном по сравнению с прокаинамидом и хинидином полностью совпадает с положениями существующих клинических рекомендаций [2,5,6,14].

Оправданным представляется выбор стратегии контроля ЧСС у 71,5% пациентов при длительности ФП более 48 ч, учитывая высокий риск тромбозэмболиче-

Таблица 5. Частота назначений антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма и контроля ЧСС

Препарат	Класс рекомендаций	Уровень доказательства	n (%)
Фармакологическая кардиоверсия			
Амиодарон	IIa	A	48 (39,1)
Прокаионамид	IIb	B	75 (60,9)
Пропафенон	I	A	12 (9,7)
Хинидин	IIb	B	7 (5,7)
ААП, применявшиеся для контроля ЧСС			
Амиодарон	IIb	C	4 (8,2)
БАБ	I	B	7 (14,3)
БАБ+дигоксин	I	C	34 (69,4)
Пропафенон*	-	-	4 (8,2)
БАБ – бета-адреноблокаторы, * – не рекомендован, класс рекомендаций и уровень доказательства не указаны			

ских осложнений [2,14]. В то же время, 23,7% больных с длительностью эпизода ФП более 48 ч, которым проводилось восстановление синусового ритма, имели симптомы нестабильной гемодинамики, что является, по данным Рекомендаций, показанием для экстренной электрической КВ, однако в 4,8% выполненная КВ при отсутствии управляемой гипокоагуляции была противопоказана.

Отсутствие ААП, направленных на удержание ритма, наблюдаемое у 3,1% пациентов, согласуется с положениями современных рекомендаций. С учетом соотношения риск/польза, у пациентов с первым или редкими эпизодами ФП, не сопровождающимися расстройствами гемодинамики, профилактическую антиаритмическую терапию можно не назначать [2,14].

Согласно действующим Рекомендациям, для поддержания синусового ритма показаны амиодарон, пропафенон, соталол [2,14].

В качестве монотерапии для контроля ритма у 47,3% больных (n=54) использовались БАБ, не обладающие достаточной [2,5,6,14], по другим данным, умеренной, хотя и стойкой эффективностью для предотвращения рецидивов и снижения частоты ФП [37-39]. Столь частое назначение БАБ, по-видимому, можно связать с высокой распространенностью ИБС (77,6%) в исследуемой когорте пациентов. Предпочтения в применении конкретного препарата из данной группы связаны, по-видимому, прежде всего с оснащенностью стационара. Используемые дозировки БАБ за время стационарного лечения, как правило, не изменялись. Применявшийся у 30% больных амиодарон является препаратом 1 линии при наличии ИБС с дисфункцией левого желудочка (т.е. с максимальным уровнем доказанности эффективности и безопасности, которому, согласно существующим Рекомендациям, должно отдаваться предпочтение) [2,5,6,14,40-43]. Используемые в лечении дозы амиодарона находились в пределах терапевтического диапазона. Однако, учитывая назначение препарата первично в условиях стациона-

ра, дозы были ниже рекомендованной (1000 мг/сут) для насыщения в первую неделю приема.

В назначениях с целью контроля ритма также отмечен другой препарат с доказанной эффективностью – пропафенон [2,14,20,32,33]. Необходимо отметить, что 3,5% (n=5) из данных пациентов имели перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе или признаки ХСН, что считается противопоказанием для назначения препаратов IC класса [2,14].

С целью профилактики рецидивов ФП в лечении части пациентов применялась комбинированная антиаритмическая терапия: сочетание БАБ с лаптаконитином гидробромидом и БАБ с дигоксином. Сочетание бета-адреноблокаторов с лаптаконитином гидробромидом рассматривается отечественными авторами как рациональное [44,45], однако рандомизированных исследований с этим препаратом не проведено, он не представлен в рекомендациях АСС/АНА/ESC и ВНОК [2,14]. Кроме того, у 2 пациентов, которым назначалось данное сочетание, была диагностирована ХСН II-III ФК, относящаяся к противопоказаниям для лаптаконитина гидробромида. Сочетание БАБ с дигоксином при синусовом ритме не представляется рациональным, т.к. дигоксин не предотвращает рецидивов ФП [2,14].

Таким образом, среди препаратов, использованных для контроля ритма, 39,9% назначений соответствуют имеющимся рекомендациям (55 больных, которым назначался пропафенон и амиодарон при отсутствии противопоказаний), в 46,4% использованные ЛС не являются препаратами 1 линии (64 пациента, которым предписывались БАБ в качестве монотерапии и сочетание БАБ с лаптаконитином гидробромидом), 13,7% назначений нерациональны (7 человек имели противопоказания к назначенным антиаритмическим средствам, в лечении 12 больных использовались ААП, не рекомендованные АСС/АНА/ESC и ВНОК).

В табл. 6 приведена частота назначения ААП, применявшихся у пациентов с сердечно-сосудистыми состояниями, наличие которых, согласно Рекоменда-

Таблица 6. Частота назначения антиаритмических препаратов у больных с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями

Заболевание сердца	n	БАБ, %	Амиодарон, %	Пропафенон, %	БАБ+ дигоксин, %	БАБ+ЛГБ, %
ИБС	64	50 ¹	43,7 ¹	0	0	6,3 ²
ИБС+ХСН	37	24,3 ²	24,3 ¹	13,5 ³	32,4 ³	25,4 ²
АГ	19	5,3 ¹	0	73,7 ²	0	21 ²
АГ с ГЛЖ	10	70 ²	10 ²	0	0	20 ²
АГ+ХСН	8	62,5 ²	37,5 ¹	0	0	0

¹ – ААП, рекомендованные в качестве препаратов первой линии; ² – ААП, использование которых считается целесообразным, но не в качестве ЛС первого ряда; ³ – ААП, противопоказанные при данном состоянии; БАБ – бета-адреноблокаторы; ЛГБ – лаптаконитина гидробромид

циям ACC/ANA/ESC 2006 г. и ВНОК 2005 г., необходимо учитывать при выборе антиаритмического ЛС. Их соответствие оценено согласно описанным в Рекомендациях алгоритмам.

По данным рекомендаций ACC/ANA/ESC и ВНОК, для контроля ЧСС у пациентов с ФП без ХСН может использоваться монотерапия БАБ и недигидропиридиновыми антагонистами кальция, у пациентов с сердечной недостаточностью рекомендован дигоксин в сочетании с БАБ, в качестве препарата 2 линии возможно применение амиодарона [2, 14, 31, 40, 46].

Всем больным с сохраняющейся ФП были назначены антиаритмические ЛС. В более чем половине случаев использовалась комбинированная терапия – сочетание дигоксина с метопролола тартратом. Данную комбинацию нельзя, по-видимому, признать полностью рациональной, учитывая наличие сердечной недостаточности у всех пациентов; более целесообразным было бы использование бисопролола, карведилола или метопролола сукцината. Применявшиеся дозы ААП находятся в рекомендуемых пределах, в большинстве случаев дозировка метопролола титровалась в течение госпитализации.

Монотерапия с целью контроля ЧСС назначалась около 15% больных, примерно в равной доле были назначены амиодарон в качестве препарата 1 линии и пропафенон (дозировки ЛС среднетерапевтические).

Согласно Рекомендациям, амиодарон назначается при неэффективности препаратов 1 ряда, а пропафенон не рекомендовано назначать больным для урежения ЧСС.

В целом, среди препаратов, использованных для контроля ЧСС, 83,7% назначений соответствуют имеющимся рекомендациям, в 8,2% использованные ААП не являются препаратами 1 линии (5 пациентов, которым предписывался в качестве монотерапии амиодарон), 8,2% назначений (использование пропафенона для контроля ЧСС у 4 пациентов) нерациональны.

Только треть пациентов, у которых имелись показания к назначению непрямых антикоагулянтов [2, 14], в стационаре получали варфарин (из них целевое значение МНО при выписке достигнуто в одной трети слу-

чаев), остальным больным назначалась АСК, что недостаточно для нивелирования имеющегося тромбоземболического риска, при этом только у 3,2% (n=4) пациентов в качестве противопоказаний для применения антитромботических средств отмечена анемия – уровень гемоглобина <90 г/л.

Пациентам с умеренным риском профилактики тромбоэмболий, согласно существующим Рекомендациям, возможна с использованием как АСК, так и варфарина [2, 14]. В подавляющем большинстве случаев в изученной категории больных в качестве антитромботического средства выбиралась АСК, лишь небольшому числу пациентов назначался варфарин, что, видимо, связано с необходимостью контроля [2, 14].

Таким образом, профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась всем пациентам, имеющим факторы риска при отсутствии противопоказаний, однако часто вместо варфарина применялась АСК, а также не достигалось целевое значение МНО при терапии варфарином.

Аналогичная частота назначения пероральных антикоагулянтов пациентам с высоким риском отмечена в исследованиях REACH, REALISE AF и Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [15, 27, 47], несмотря на выход Рекомендаций, регламентирующих стратификацию риска и его нивелирование, большое количество вновь полученных данных, подтверждающих необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений и демонстрирующих низкий риск осложнений антитромботической терапии [2, 14, 24, 25, 26, 48].

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике врачами, оказывающими экстренную и неотложную кардиологическую помощь в условиях стационара, предпочтение отдается стратегии восстановления и удержания синусового ритма, причем выбор тактики лечения в большинстве случаев адекватен существующим Рекомендациям, в отличие от профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов высокого риска, проводимой неадекватно, с недостаточно частым назначением варфарина.

Литература

- Falk R.H. Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2001; 344(14):1067-1078
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2006; 27(16):1979-2030
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. 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(18):2370-2375
- Bialy D., Lehmann M.N., Schumacher D.N. et al. Hospitalisation for arrhythmias in the United States: Importance of atrial fibrillation (Abstr). J Am Coll Cardiol 1992; 19: 41A
- Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Oganov R.G. et al. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation. Vestnik aritmologii 2010; 59:53-77. Russian (Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Оганов Р.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2010; 59:53-77)
- The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010;31:2369-2429
- Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation:the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;110: 1042-1046
- Wang T.J., Larson M.G., 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: 2920-2925
- Serdechnaya E.V., Tatarskiy B.A., Kazakevich E.V. Prevalence and clinical features of atrial fibrillation in north-west of the Russian Federation. Klinicheskaya meditsina 2009; 1:17-20. Russian (Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Казакевич Е.В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на северо-западе Российской Федерации. Клиническая медицина 2009; 1:17-20)
- Krahn A.D., Benjamin E.J., Wolf P.A., Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98:946-952
- Wyse D.G., Love J.C., Yao Q. et al. Atrial fibrillation: a risk factor for increased mortality – an AVID registry analysis. J Interv Card Electrophysiol 2001; 5:267-273
- Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. J Am Coll Cardiol 1998;32:695-703
- REALISE atrial fibrillation registry 2010. Available on: <http://www.realiseaf.org/home.aspx>
- National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2005; 4(4) Suppl 1: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4) Приложение 1: 1-32)
- Le Heuzey J.Y., Breithardt G., Camm J. et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. Am J Cardiol 2010;105(5):687-693
- Miller O.N., Belyalov F.I. Atrial fibrillation: pre-hospital, hospital, and ambulatory management tactics. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal 2009; 4: 94-111. Russian (Миллер О.Н., Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий: тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах. Российский кардиологический журнал 2009; 4: 94-111)
- Tatarskiy B.A. Strategy for atrial fibrillation treatment: rate control or rhythm control. Serdtse 2010; 9(2): 114-122 (Татарский Б.А. Стратегия лечения фибрилляции предсердий: контроль частоты или контроль ритма. Сердце 2010; 9(2): 114-122)
- Tatarskiy B.A. Paroxysmal atrial fibrillation: choice of therapy suppresses. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2007; 7(3): 78-85. Russian (Татарский Б.А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 7(3): 78-85)
- Nieuwlaet R., Eurlings L.W., Capucci A. Atrial fibrillation in the 'real world': undecided issues. Eur Heart J Supplements. 2007; 9 (Supplement 1): I122-I128
- Petrov V.I., editor. Applied Pharmacoepidemiology. M.: GEOTAR-Media; 2008. Russian (Петров В.И., редактор. Прикладная фармакоэпидемиология. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008)
- Zyryanov S.K. Farmakoэпидемиология: вчера, сегодня, завтра. Farmateka 2003; 3: 13-17. Russian (Зырянов С.К. Фармакоэпидемиология: вчера, сегодня, завтра. Фарма-тека 2003; 3: 13-17)
- Bergman U. Pharmacoepidemiology – from description to quality assessment. Norwegian Journal of Epidemiology 2001. 11: 31-36
- Begaud B. Dangoumau J. Pharmacoepidemiology: definitions, problems, methodology. Therapie 2000. 55(1): 113-117
- Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: risk and survival. Am J Med 2007;120: 357-363
- Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949-953
- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A. et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. Stroke 2006;37:447-451
- Nieuwlaet R., Capucci A., Camm J. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005. 26: 2422-2434
- Padeletti L., Pieragnoli P., Jentzen V. The comorbidity of atrial fibrillation and heart failure a challenge for electrical therapies. Eur Heart J Supplements. 2007; 9 (Supplement 1): I81-I86
- Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003; 4:1690-1696
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825-1833
- Van Gelder I., Hessel F., Groeneweld H. et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2010 362-370
- UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1995;92:2550-2557
- Pritchett E.L., Page R.L., Carlson M. et al. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2003;92:941-946
- Capucci A., Villani G.Q., Piepoli M.F. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Am J Cardiol 2003;92:1345-1347
- Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetluzhsky A.V., Abramova A.A. Propafenone in restoring sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation. PROMETEIY – an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2005;4 (4):65-69. Russian (Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4 (4):65-69)
- Nerga B.A. "Pill in the pocket" strategy for atrial fibrillation treatment. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal 2005;4:72-75. Russian (Татарский Б.А. Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал 2005;4:72-75)
- Nerga B.A., Rosenqvist M., Nordlander R. et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study Eur Heart J 2007; 28:1351-1357
- Katritsis D.G., Panagiotakos D.B., Karvouni E. et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 2003;92:1116-1119
- Steeds R.P., Birchall A.S., Smith M. et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Heart 1999;82:170-175
- Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000;342:913-920
- Kochiadakis G.E., Ioumenidis N.E., Marketou M.E. et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. Heart 2000;84: 251-257
- Zimetbaum P. Amiodarone for Atrial Fibrillation N Engl J Med 2007;356:335-341
- Khan I.A., Mehta N.J., Gowda R.M. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. Int J Cardiol 2003;89:239-248
- Kushakovskiy M.S. Atrial fibrillation. SPb: «Foliant»; 1999. Russian (Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. СПб: «Фолиант»; 1999).
- Nedostup A.V., Blagova O.V. How to treat arrhythmias. M: Medpress-info; 2007. Russian (Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. М: Медпресс-инфо; 2007)
- Neuberger H., Mewis C., Veldhuisen D. et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure Eur Heart J 2007; 28: 2568-2577
- Goto S., Bhatt D., Rother J. et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis Am Heart J 2008 156; 5:855-863
- Lakshminarayan K., Solid C.A., Collins A.J. et al. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). Stroke 2006;37: 1969-1974

Поступила 17.09.2010

Принята в печать 24.02.2011

ГЛАЗ — ЗЕРКАЛО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕТЧАТКИ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В.С. Задюченко¹, Т.В. Адашева^{1*}, А.М. Шамшинова, М.А. Аракелян²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

² Московский Научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Глаз — зеркало сердечно-сосудистой патологии. Взаимосвязь функционального состояния сетчатки и тяжести течения артериальной гипертонии

В.С. Задюченко¹, Т.В. Адашева^{1*}, А.М. Шамшинова, М.А. Аракелян²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

² Московский Научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца. 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Цель. Изучить с помощью функциональных методов исследования состояние сетчатки у больных артериальной гипертонией (АГ) с различной степенью повышения артериального давления (АД).

Материал и методы. Обследовали пациентов с неосложненной АГ 1-3 степени (n=81) и здоровых лиц (n=20) контрольной группы. Использовали рутинные (прямая офтальмоскопия) и функциональные (определение контрастной и цветовой чувствительности сетчатки, электроретинография) методы исследования.

Результаты. С увеличением степени повышения АД прогрессируют функциональные изменения сетчатки: снижается цветовая и контрастная чувствительность. Изменения локализовались в бассейне центральной артерии сетчатки (парамаккулярная область) и в зоне хориоидального кровоснабжения (макулярная область). Также установлено нарушение биоэлектрической активности сетчатки, определяемое посредством электроретинографии.

Заключение. Выявленные функциональные нарушения органа зрения свидетельствуют о вовлечении сетчатки в патологический процесс даже на ранних стадиях АГ и могут быть связаны с тяжестью АГ. Это свидетельствует о тесной связи заболевания с поражением глаза как органа-мишени при АГ. Данные литературы и результаты собственных исследований позволяют опровергнуть положение о невозможности оценки изменений на глазном дне у больных неосложненной АГ, что свидетельствует о преждевременности исключения органа зрения из списка органов-мишеней при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертоническая ретинопатия, сетчатка.

РФК 2011;7(2):185–192

The eye — mirror of cardiovascular disorder. Relationship of the retina functional state and the hypertension severity

V.S. Zadyonchenko¹, T.V. Adasheva^{1*}, A.M. Shamshinova, M.A. Arakelyan²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

² The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases. Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Moscow, 105062 Russia

Aim. To study the retina state by functional methods in patients with arterial hypertension (HT) of various degrees.

Material and methods. Patients with uncomplicated HT of 1-3 degrees (n=81) and healthy subjects (n=20) of control group were examined. Routine (direct ophthalmoscopy) and functional (evaluation of contrast and color sensitivity of the retina, electroretinography) methods were used.

Results. Functional retinal changes (reduction in color and contrast sensitivity) progressed with increasing HT degree. These changes were located in the area of central retinal artery (paramacular area) and area of choroidal blood flow (macular region). Retinal bioelectrical activity disturbance was also found by the electroretinography.

Conclusion. The identified functional disorders suggest the retina involvement in the pathological process even in the early HT and may be associated with its severity. It confirms a relationship of HT with disorders of eye as a target organ in HT. Published data and results of our studies can refute the point of view about impossibility of changes assessment on the eye fundus in patients with uncomplicated HT, and indicates that it was premature exclusion of the eye from the list of target organs in HT.

Key words: arterial hypertension, hypertensive retinopathy, retina.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):185–192

*Автор, ответственный за переписку: adashtv@mail.ru

Оценке состояния органов-мишеней в настоящее время придается огромное значение с точки зрения стратификации сердечно-сосудистого риска у каждого пациента с артериальной гипертонией (АГ). Верификация поражения органов-мишеней автоматически переносит пациента с АГ в группу высокого сердечно-сосудистого риска, что меняет тактику ведения, в том числе и антигипертензивную терапию. Оценивать функцио-

нальное состояние органов-мишеней у больных АГ особенно важно с точки зрения современного подхода к терапии АГ, предусматривающего не только снижение АД, но и воздействие на структурные и функциональные изменения органов-мишеней (регресс ремоделирования сосудов, органопротективное действие).

Исключение органа зрения из перечня органов-мишеней произошло из-за несовершенства методов изучения офтальмологических нарушений в рутинной клинической практике (стандартное офтальмоскопическое исследование). Поэтому актуальным становится поиск других методов исследования сетчатки.

Для изучения механизмов нарушения зрительных функций наряду со стандартными методами исследования — визометрией, биомикроскопией, офтальмоскопией, периметрией, тонометрией — используются до-

Сведения об авторах:

Задюченко Владимир Семенович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины МГМСУ

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор той же кафедры

Аракелян Мариам Арамовна — к.м.н., н.с. лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова МНИИ ГБ им. Гельмгольца

полнительные методы исследования функционального состояния зрительной системы, ее различных каналов, а также биоэлектрической активности сетчатки. К этим методам относятся электроретинография, электроокулография, зрительные вызванные потенциалы, исследование контрастной и цветовой чувствительности, пространственной контрастной чувствительности [1-5].

В зрительной системе информация о внешнем мире обрабатывается и передается различными параллельными каналами зрительной системы. Нарушениям цветовой и контрастной чувствительности сетчатки при различных патологиях посвящено значительное число работ. Из сосудистых заболеваний глаз наиболее изученной является диабетическая ретинопатия в разных стадиях ее развития [6-7]. Исследование топографии контрастной и цветовой чувствительности используется в ранней диагностике глаукоматозной оптической нейропатии, ретробульбарного неврита и др. Однако на сегодняшний день известны единичные работы, указывающие на изменение цветовой чувствительности у больных АГ [8-9].

Существует немного работ с использованием электроретинографии в диагностике функции сетчатки у больных АГ и в контроле над проводимым лечением. Так, по увеличению амплитуды а- и b-волн при электроретинографии (ЭРГ) можно судить о положительном действии ряда гипотензивных препаратов [10]. Исследования указывают на то, что электрическая активность сетчатки меняется на ранних стадиях АГ и что систолическое АД (САД) оказывает большее влияние на осцилляторный индекс, чем диастолическое АД (ДАД) [11].

Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным дальнейшее исследование органа зрения при АГ с использованием современных методов диагностики функционального состояния зрительной системы.

Целью нашей работы явилось изучение сетчатки при артериальной гипертензии различной степени тяжести с помощью функциональных методов исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 81 больной АГ 1-3 степени. Пациенты не имели других сердечно-сосудистых, почечных и значимых сопутствующих заболеваний, а также сахарного диабета. В исследование не включались пациенты с заболеваниями органа зрения, затрудняющими интерпретацию результатов исследований (помутнения хрусталика, глаукома, возрастная макулярная дистрофия, диабетическая ретинопатия и т.д.). Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени повышения АД. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Контрольная группа формировалась из

сотрудников клиники на основании данных ежегодного диспансерного обследования.

Все пациенты подписывали информированное согласие. Больным, соответствующим критериям отбора и получающим антигипертензивные препараты, перед включением в исследование последние отменялись на 2 недели. В случае повышения АД в отмывочном периоде назначались короткодействующие антигипертензивные препараты. Исходно пациенты не получали сопутствующую антиангинальную, гиполипидемическую, антиагрегантную и другую вазоактивную терапию.

Помимо стандартного офтальмологического осмотра (визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия) обследование глаз включало исследование цветовой и контрастной чувствительности сетчатки методом статической кампиметрии и исследование биоэлектрической активности сетчатки с использованием разных видов электроретинографии (ЭРГ).

Для исследования топографии контрастной и цветовой чувствительности использовался программный комплекс "Off-On" (авторы А.С. Петров, А.М. Шамшинова). В качестве стимула использовались ахроматические и цветные стимулы, которые предъявлялись в центральной зоне с угловым размером 1° (в 4-х точках) и в парацентральной с угловыми размерами 5° (в 8-и точках) и 10° (в 12-и точках). Время предъявления стимула составляло 1500 мс, а интервал между предъявлениями (от 500 до 1500 мс) изменялся в случайном порядке. Каждый из стимулов предъявлялся дважды. Исследование проводили монокулярно, в фотопических условиях, на расстоянии 33 см от монитора, при пресбиопии и гиперметропии применялась коррекция для близи. Перед началом исследования пациент получал инструкцию с требованием фиксации взора на центральной точке (1 пиксель) и немедленном нажатии клавиши при обнаружении стимула. Анализ проводился по времени сенсомоторной реакции (СМР), регистрируемой при обнаружении стимула [3-4].

В схеме ахроматических стимулов для исследования функции темновых и световых каналов предъявлялись по 3 градациям нарастающей яркости: светлее (125 кд/м^2 ; 145 кд/м^2 ; 165 кд/м^2) и темнее ($45,3 \text{ кд/м}^2$; $65,5 \text{ кд/м}^2$; $85,4 \text{ кд/м}^2$) фона, при яркости фона 105 кд/м^2 .

Для исследования функции цветковых каналов зрительной системы использовались красные, зеленые и синие стимулы разной интенсивности на сером фоне (221 кд/м^2) с одинаковой долей соответствующего цвета. В схеме красных и зеленых стимулов предъявлялись 3 красных и 3 зеленых стимула одинаковой насыщенности, уравненных по яркости; один стимул, равный с фоном по яркости; один темнее, один светлее фона. В схеме синих стимулов предъявлялись 5 синих стимулов разной яркости, один из которых был субъектив-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Группы больных/Характеристики	Контрольная группа (n=20)	АГ1 (n=24)	АГ2 (n=35)	АГ3 (n=22)
Возраст, годы	55,3±5,4	52,3±2,6	54,4±4,3	55,8±3,3
Мужчины/женщины	6/14	8/16	11/24	6/16
Длительность АГ, годы	-	14,5±1,6	18,4±1,3	20,2±1,8
Данные представлены в виде М±SD, межгрупповая достоверность рассчитывалась по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона				

Таблица 2. Показатели липидограммы, мочевой кислоты и глюкозы крови у больных с различной степенью повышения АД

Показатель		Норма	АГ1	АГ2	АГ3
Мочевая кислота, мкмоль/л	М	380–410	281,2±16,3	296,4±18,6	347,2±17,1
	Ж	350–380	276,4±14,1	292,4±15,8	285,3±15,1
Общий холестерин, ммоль/л		<5,0	5,2±0,8	5,4±0,9	6,1±0,8*
Триглицериды, ммоль/л		<1,7	1,5±0,3	1,8±0,1	1,7±0,2
ЛПНП, ммоль/л		<3,0	1,9±0,4	2,0±0,5	2,0±0,7
ЛПВП, ммоль/л	М	>1,0	1,5±0,8	1,4±0,7	1,2±0,5
	Ж	>1,2	1,3±0,3	1,3±0,4	1,1±0,5
Глюкоза, ммоль/л		<5,6	5,4±1,2	5,5±1,1	5,8±0,9
Индекс массы тела, кг/м ²		18–25	27,86±0,9	30,3±1,2	30,9±0,9
Данные представлены в виде М±m, межгрупповая достоверность рассчитывалась по критерию Стьюдента; *p<0,05					

но уравнивал с фоном по яркости, два были ярче и два темнее фона. Результаты представлялись в каждой исследованной точке поля зрения в виде гистограммы зависимости времени СМР от яркости стимулов.

Для регистрации электроретинографии использовался Аппаратно-программный комплекс «Электроретинограф» (MBN, Россия). Электроретинография представляет собой графическое выражение суммарной биоэлектрической активности нейронов сетчатки – фоторецепторов (негативная а-волна) и гипер- и деполяризирующихся биполяров и Мюллеровых клеток (позитивная b-волна) – в ответ на световое раздражение. Практическая ценность метода определяется высокой чувствительностью ЭРГ в оценке функционального состояния сетчатки, отражающей как незначительные метаболические, биохимические нарушения, так и грубые дистрофические и атрофические процессы в сетчатке и хориоиде [5].

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0 (например). Статистическое сравнение количественных признаков в параллельных группах использовалось непараметрическим методом с помощью критерия Манна–Уитни. При относительно небольшом объеме выборок статистическое сравнение количественных признаков в нескольких параллельных группах проводилось с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа ANOVA – метода Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis test). В случае, если этот тест устанавливал наличие

статистически значимых различий, проводились дальнейшие попарные сравнения групп. Расчет необходимого количества пациентов не проводился.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование пациентов АГ 1 степени имели 24 пациента (группа АГ1), АГ 2 степени – 35 (группа АГ2) и АГ 3 степени – 22 пациента (группа АГ3).

Группы были сопоставимы по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1, 2). Острота зрения у 72,4% больных была нормальной (1,0), у 27,6% пациентов отмечалось снижение остроты зрения до 0,3–0,9.

Офтальмоскопическая картина в исследуемых группах приведена в табл. 3. Она была представлена васкулярными и экстраваскулярными изменениями по Hayreh S.S. [12].

Васкулярные изменения были характерны для всех

Таблица 3. Офтальмоскопическая картина в исследуемых группах больных АГ, % (количество глаз)

Диагноз	Васкулярные нарушения	Экстраваскулярные нарушения	Всего
АГ1	94% (45)	6% (3)	48
АГ2	66% (46)	34% (24)	70
АГ3	36% (16)	64% (28)	44
Всего	107	55	162

Таблица 4. Показатели времени СМР на ахроматические стимулы у больных АГ

Область (градусы)	Группы	Светлее фона			Темнее фона		
		165 кд/м ²	145 кд/м ²	125 кд/м ²	85,4 кд/м ²	65,5 кд/м ²	45,3 кд/м ²
1°	Контр. группа	297,5±114,6	337,0±96,5	361,0±88,1	339,0±183,6	323,5±121,3	309,5±130,9
	АГ1	435,1±98,9 _{p<0,0001}	505,8±133,9 _{p<0,0001}	570,8±227,6 _{p<0,0001}	624,9±203,8 _{p<0,0001}	439,6±86,2 _{p<0,0001}	428,7±79,7 _{p<0,0001}
	АГ2	529,1±164,9 _{p=0,280}	625,3±185,2 _{p=0,013}	801,1±386,1 _{p=0,043}	846,8±356,2 _{p=0,035}	624,3±289,2 _{p=0,004}	557,8±251,9 _{p=0,04}
	АГ3	600,8±221,5 _{p=0,001}	682,6±203,8 _{p=0,001}	803,1±309,9 _{p=0,002}	830,3±326,4 _{p=0,025}	622,9±227,8 _{p=0,001}	577,8±219,1 _{p=0,011}
5°	Контр. группа	345,5±128,6	425,5±87,4	484,0±165,0	488,0±154,7	359,0±193,2	340,0±109,3
	АГ1	507,8±85,3 _{p<0,0001}	585,6±156,5 _{p<0,0001}	854,0±303,2 _{p<0,0001}	889,3±384,0 _{p<0,0001}	589,5±161,3 _{p<0,0001}	532,4±147,8 _{p<0,0001}
	АГ2	603,2±207,9 _{p=0,198}	674,7±291,0 _{p=0,453}	902,1±362,9 _{p=0,732}	970,4±331,6 _{p=0,251}	708,4±341,9 _{p=0,448}	657,4±307,0 _{p=0,243}
	АГ3	593,7±180,1 _{p=0,065}	652,1±217,6 _{p=0,348}	926,2±312,3 _{p=0,446}	935,8±331,9 _{p=0,598}	693,7±245,6 _{p=0,177}	628,7±226,5 _{p=0,197}
10°	Контр. группа	436,0±145,4	430,5±157,9	509,0±111,6	495,0±84,9	407,0±132,6	424,5±163,2
	АГ1	618,6±103,6 _{p<0,0001}	698,4±169,9 _{p<0,0001}	1001,8±313,4 _{p<0,0001}	1054,8±324,1 _{p<0,0001}	722,5±203,1 _{p<0,0001}	638,1±153,8 _{p<0,0001}
	АГ2	727,4±229,9 _{p=0,124}	813,9±226,9 _{p=0,113}	1069,4±300,8 _{p=0,442}	1123,0±263,6 _{p=0,218}	867,9±299,6 _{p=0,05}	792,0±291,0 _{p=0,049}
	АГ3	738,6±275,7 _{p=0,261}	808,0±305,0 _{p=0,384}	1066,5±238,7 _{p=0,412}	1101,3±271,6 _{p=0,343}	841,8±330,1 _{p=0,215}	788,8±314,9 _{p=0,101}

Данные представлены в виде М±SD, межгрупповая достоверность рассчитывалась по критерию Манна-Уитни. В группе АГ1 достоверность представлена в сравнении с контрольной группой; в группе АГ2 – в сравнении с АГ1; в группе АГ3 – в сравнении с АГ1

групп. Они включали генерализованное или локальное сужение артериол, прямолинейный ход, склероз и утолщение артериолярной стенки; патологические артериовенозные перекресты разной степени (признак Салюса-Гунна 1,2,3), вызывающие сдавление вены и сужение ее просвета в месте перекреста, неравномерность калибра артерий и вен; участки локального отека сетчатки; микроаневризмы, шунты, коллатерали.

Среди экстравазкулярных нарушений, которые выявлялись в основном в группах АГ2 (36%) и АГ3 (64%), было отмечено расширение артериолярного светового рефлекса, ишемические ("ватные") очаги по типу "cotton wool spot", что может приводить к необратимой потере нервных волокон сетчатки, точечные, единичные или множественные геморрагии, отложения твердого экссудата.

Исследование контрастной чувствительности сетчатки

У пациентов всех исследуемых групп установлены нарушения функции как световых (on), так и темновых (off) каналов сетчатки на ахроматические стимулы (табл. 4, рис. 1). Значительные изменения контрастной чувствительности выявлены уже у пациентов с 1-й степенью повышения АД. Показано увеличение времени СМР по всем областям предъявления на стимулы светлее и темнее фона с высокой степенью достоверности ($p<0,0001$) в сравнении с контрольной группой. В группах АГ2 и АГ3 достоверность рассчитывалась в сравнении с группой АГ1. По мере увеличения степени тяжести артериальной гипертензии наблюдалось дальнейшее снижение контрастной чувствительности, но до-

стоверности эти изменения достигли лишь в зоне 1°, при наличии тенденции в 5° и 10°. Так, в макулярной области (зона 1°) наблюдалось статистически значимое увеличение времени сенсомоторной реакции на стимулы темнее и светлее фона во всем диапазоне интенсивностей ($p=0,004-0,043$). Время СМР на ахроматические стимулы было также увеличено в зоне 10° на стимулы темнее фона в группе АГ2 ($p=0,050$; $p=0,049$). В области сетчатки 5° от центра в группах АГ2 и АГ3 в сравнении с АГ1 статистически значимых различий не получено. Наибольшее увеличение времени сенсомоторной реакции отмечалось в зоне латентных сомнений (стимулы, близкие к фону по яркости) в пределах 1°, 5° и 10° от центра (табл. 4).

Таким образом, у пациентов с артериальной гипертензией происходит нарушение контрастной чувствительности на ахроматические стимулы темнее и светлее фона в центральном поле зрения. По мере прогрессирования АГ происходит ухудшение функции каналов контрастной чувствительности, о чем можно судить по увеличению времени сенсомоторной реакции в макулярной области сетчатки, то есть в зоне хориоидального кровоснабжения. Следовательно, изменения контрастной чувствительности в макулярной области отражают процессы прогрессирования нарушений тканевой перфузии сетчатки и могут служить функциональным маркером гипертонической ретинопатии.

Исследование цветовой чувствительности сетчатки

Синие стимулы на сером фоне. У пациентов с АГ 1

Таблица 5. Показатели времени СМР на синие стимулы у больных АГ

Область (градусы)	Группы	Светлее фона		Равный фону	Темнее фона	
		268 кд/м ²	245 кд/м ²	224 кд/м ²	202 кд/м ²	185 кд/м ²
1°	Контрольная группа	324,5±130,8	338,5±155,1	369,5±178,5	361,5±165,9	322,0±192,5
	АГ1	467,1±156,1 _{p<0,0001}	498,8±132,1 _{p<0,0001}	520,9±142,9 _{p<0,001}	485,4±110,1 _{p<0,0001}	61,8±128,4 _{p<0,0001}
	АГ2	516,1±156,6 _{p=0,195}	586,9±175,7 _{p=0,05}	561,6±126,4 _{p=0,232}	575,2±185,2 _{p=0,204}	58,6±167,5 _{p=0,045}
	АГ3	574,8±181,1 _{p=0,023}	627,6±187 _{p=0,018}	616,6±203,9 _{p=0,093}	623,2±201,3 _{p=0,019}	54,7±162,5 _{p=0,041}
5°	Контрольная группа	315,0±156,7	322,0±131,7	383,5±183,8	374,0±147,3	355,5±98,1
	АГ1	504,6±141,1 _{p<0,0001}	556,4±139,9 _{p<0,0001}	597,2±136,2 _{p<0,0001}	535,3±131,9 _{p<0,0001}	13,1±130,6 _{p<0,0001}
	АГ2	557,3±164,9 _{p=0,258}	629,9±188,8 _{p=0,262}	667,5±158,2 _{p=0,105}	664,5±184,1 _{p=0,01}	87,6±203,6 _{p=0,317}
	АГ3	619,8±226,4 _{p=0,068}	697,9±296,6 _{p=0,05}	750,5±265,9 _{p=0,033}	723,5±262,7 _{p=0,003}	66,6±237,6 _{p=0,016}
10°	Контрольная группа	417,5±169,5	448,0±202,4	474,5±149,6	444,0±143,5	525,5±167,3
	АГ1	600,2±146,7 _{p<0,0001}	662,4±159,1 _{p<0,0001}	756,2±170,8 _{p<0,0001}	755,4±182,9 _{p<0,0001}	645,3±142,8 _{p<0,004}
	АГ2	701,2±202,1 _{p=0,099}	773,4±192,5 _{p=0,03}	999,7±290,1 _{p=0,004}	897,2±274,2 _{p=0,009}	21,4±219,3 _{p=0,002}
	АГ3	827,7±266,0 _{p=0,002}	899,1±272 _{p=0,001}	1037,8±266,2 _{p<0,0001}	999,7±290,1 _{p=0,003}	97,2±274,2 _{p=0,001}

Данные представлены в виде M±SD, межгрупповая достоверность рассчитывалась по критерию Манна-Уитни. В группе АГ1 достоверность представлена в сравнении с контрольной группой; в группе АГ2 – в сравнении с АГ1; в группе АГ3 – в сравнении с АГ2

степени в диапазоне интенсивности синего стимула от более яркого, чем фон, до менее яркого и уравненного с фоном по всем областям предъявления регистрировалось увеличение ($p<0,0001$) времени сенсомоторной реакции в сравнении с контрольной группой (табл. 5, рис. 1). В группе АГ2 в сравнении с АГ1 статистически значимые отличия получены не во всех диапазонах яркости стимула и областях его предъявления. Увеличение ВСМР достигло статистической значимости в пределах 1° от центра (макулярная область) ($p=0,05$) на стимулы светлее фона в зоне латентных сомнений; в 5° от макулы на стимулы темнее фона ($p=0,01$). В парамакулярной области в 10° от центра статистически значимое удлинение ВСМР регистрировалось на все стимулы светлее фона, темнее фона и уравненные с фоном (табл. 5, рис. 1). У больных с АГ3 степени наблюдалось дальнейшее увеличение времени СМР. Достоверные отличия времени СМР были получены в макулярной и парамакулярной областях предъявления на все виды стимулов. Причем более выраженной статистической значимости эти изменения достигли также в парамакулярной области сетчатки в зоне 10° от центра и у пациентов АГ3 ($p=0,003$; $p=0,002$; $p=0,001$; $p<0,0001$).

Исследование цветовой чувствительности сетчатки

Таким образом, с увеличением степени повышения АД прогрессируют функциональные изменения сетчатки: снижается цветовая чувствительность на красные, зеленые и синие стимулы, что может являться одним из маркеров процессов ишемизации в сетчатке. Причем

топография полученных изменений свидетельствует о поражении бассейна как центральной артерии сетчатки (парамакулярная область), так и хориоидального кровоснабжения (макулярная область).

При сравнительном анализе офтальмоскопической картины и данных топографии контрастной и цветовой чувствительности установлено, что тяжесть изменений на глазном дне коррелирует со степенью увеличения времени СМР. При наличии офтальмоскопически выявляемых васкулярных и экстраваскулярных нарушений ("cotton wool spot", твердого экссудата и т.д.) контрастная и цветовая чувствительность были значительно снижены (рис. 2). На схеме топографии контрастной и цветовой чувствительности сетчатки выявлялись участки значительного удлинения времени СМР, которые соответствовали локализации патологических очагов на глазном дне.

Установлено, что метод контрастной чувствительности позволяет выявить те изменения, которые еще не определяются при офтальмоскопии. Так, у больных с 2 и 3 степенью повышения АД отмечались участки удлинения времени СМР до бесконечности. При сопоставлении с офтальмоскопической картиной в одних случаях очаговые изменения не обнаруживались, а в других наблюдались очаги типа "cotton wool spot", твердые экссудаты (рис. 2, 3). Выявленные нарушения контрастной и цветовой чувствительности отражают степень снижения функции колбочковой системы сетчатки при ишемии, которая имеет место у больных АГ и может наблюдаться до видимых офтальмоскопических изменений и прогрессировать вместе с развитием заболевания.

Таблица 6. Показатели МЭРГ на красный (R), зеленый (G) и синий (B) стимулы в норме и у больных АГ

Макулярная ЭРГ		Норма	АГ 1	АГ 2	АГ 3
R	Амплитуда "а", мкВ	2,9 [2,0-4,2]	3,1 [1,7-3,8]	1,8 [1,0-3,0]	1,9 [1,0-3,2]
	Латентность "а", мс	29,5 [27,0-32,3]	30,6 [29,2-31,6]	32,5 [29,5-34,5]	31,0 [29,1-33,6]
	Амплитуда "b", мкВ	17,2 [13,5-21,1]	14,4 [10,8-20,5]	11,3 [8,5-15,5]	9,6 [5,9-14,4]
	Латентность "b", мс	59,1 [57,9-62,0]	60,4 [57,5-61,1]	59,5 [57,9-62,5]	60,8 [57,8-63,1]
G	Амплитуда "а", мкВ	4,6 [3,5-6,0]	5,4 [4,7-6,6]	3,7 [2,2-6,1]	4,6 [4,1-5,5]
	Латентность "а", мс	30,8 [26,7-32,2]	29,5 [28,0-30,0]	29,5 [26,9-31,8]	30,0 [27,0-32,9]
	Амплитуда "b", мкВ	32,0 [25,8-36,7]	34,7 [27,9-38,7]	30,8 [23,5-39,6]	35,6 [29,1-39,4]
	Латентность "b", мс	63,8 [59,4-66,4]	61,7 [58,3-64,0]	62,5 [58,9-67,0]	63,5 [59,8-67,1]
B	Амплитуда "а", мкВ	7,2 [5,5-8,9]	5,0 [3,5-7,1]	6,3 [3,1-8,2]	6,4 [3,2-10,1]
	Латентность "а", мс	31,6 [29,6-33,5]	32,1 [30,8-34,5]	32,9 [31,2-34,8]	32,9 [29,1-35,8]
	Амплитуда "b", мкВ	71,3 [60,2-84,7]	72,7 [66,4-90,1]	68,3 [57,3-89,8]	76,6 [57,1-104,8]
	Латентность "b", мс	68,2 [65,5-70,9]	71,7 [69,0-79,2]	74,4 [70,0-82,1]	79,5 [68,5-86,9]
Данные представлены в виде Ме [25%-75%]					

Таким образом, выявленные клинико-функциональные изменения органа зрения могут отражать степень тяжести АГ, что свидетельствует о тесной связи заболевания с поражением глаза как органа-мишени при АГ.

Исследование электроретинографии

Согласно требованиям стандартов Международного общества клинической электрофизиологии по зрению (ISCEV) за 2004 год, расчет значений ЭРГ следует производить исходя не из среднего показателя, а из показателя медианы (М). Приводимые нами минимальные и максимальные значения соответствуют 25-ой и 75-ой персентилям.

Общая ЭРГ является смешанным ответом и включает компоненты палочковой и колбочковой систем сетчатки. У большинства больных группы АГ1 (90,5% глаз) амплитуда и латентность а- и b-волн смешанной ЭРГ были в пределах нормы.

У больных АГ2 характер смешанной ЭРГ был различным, от нормальных до супер- и субнормальных значений. У 37,8% пациентов выявлено достоверное, по сравнению с нормой, удлинение латентности b-волны от 70 до 86 мс (при норме 58,7-64,2 мс) ($p=0,02$).

В группе АГ3 также выявлялся различный характер максимальной ЭРГ от нормальных до супер- и субнормальных значений, что привело к разбросу показателей амплитуды b-волны от 205 до 345 мкВ (при норме 250-355 мкВ) при нормальных значениях медианы (253 мкВ). Удлинение латентности b-волны было достоверным ($p=0,02$).

Субнормальный тип общей ЭРГ характеризуется снижением амплитуды и увеличением латентности b-волны и отражает хроническую сосудистую недоста-

точность сетчатки с нарушением микроциркуляции во внутренних слоях (рис. 4). Супернормальный патологический тип ЭРГ отличается резким увеличением амплитуды b-волны и наблюдается при начальной гипоксии сетчатки.

Различные типы максимальной ЭРГ, обусловившие значительный разброс показателей в пределах одной группы, свидетельствуют о том, что в сетчатке отдельных пациентов с АГ ишемический процесс, в основе которого лежат сложные патогенетические механизмы (микроциркуляторные, метаболические нарушения), может быть выраженным в различной степени, что определяет вариабельность эксайтотоксичности в каждом случае АГ.

Хроматическая макулярная ЭРГ позволяет выделить функцию макулярной области сетчатки. У больных АГ1 макулярная ЭРГ на красный стимул чаще была субнормальна, изменений на зеленый стимул не отмечалось. Макулярная ЭРГ (МЭРГ) на синий стимул отличалась разнообразием: снижением или увеличением амплитуды а- и b-волн. Имело место удлинение латентности b-волны МЭРГ на синий стимул от 69,0 до 79,2 мс (при норме 65,5-70,9 мс) (табл. 6).

У больных АГ2 макулярная ЭРГ на красный стимул носила субнормальный характер. Отмечалось достоверное снижение амплитуды а- и b-волн макулярной ЭРГ по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе и у больных с 1 степенью повышения АД ($p=0,005$). Изменений латентности b-волны не обнаружено. Макулярная ЭРГ на зеленый стимул имела больший разброс показателей по сравнению с нормой и группой АГ1. МЭРГ на синий стимул имела супернормальный или субнормальный характер. У 50% обследованных регистрировалось достоверное по сравне-

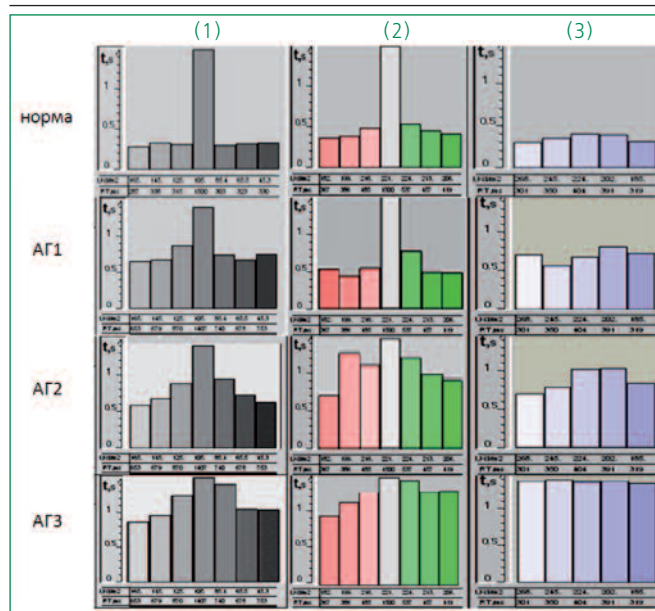


Рисунок 1. Контрастная и цветовая чувствительность у пациентов с различной степенью АГ

Усредненная гистограмма времени СМР в зависимости от яркости ахроматического (1), красного и зеленого (2), синего (3) стимулов в пределах 10° . Представлены типичные гистограммы у пациентов контрольной группы и АГ1, АГ2 и АГ3.

У больного с 1 степенью повышения АД — слабо выраженное нарушение контрастной и цветовой чувствительности, удлинение времени СМР особенно выражено на ахроматические и синие стимулы.

У больного с 2 степенью повышения АД — умеренно выраженное снижение контрастной и цветовой чувствительности.

У больного с 3 степенью повышения АД отмечается значительное снижение контрастной и цветовой чувствительности

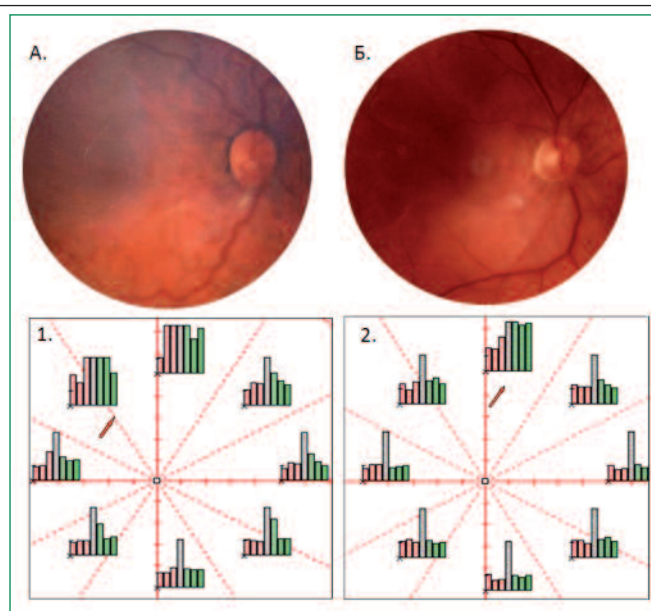


Рисунок 3. Глазное дно и топография цветовой чувствительности у больного АГ 2 степени

А. фотография глазного дна правого глаза больного Н., 48 лет, АГ 2 степени, Vis OD=0,9;

Б. фотография глазного дна правого глаза больной Г., 53 лет, АГ 2 степени, Vis OD=0,8; 1. и 2. — схемы топографии цветовой чувствительности в пределах 1° и 5° от центра.

Локальное снижение цветовой чувствительности с удлинением до бесконечности при отсутствии офтальмоскопически видимых очаговых изменений

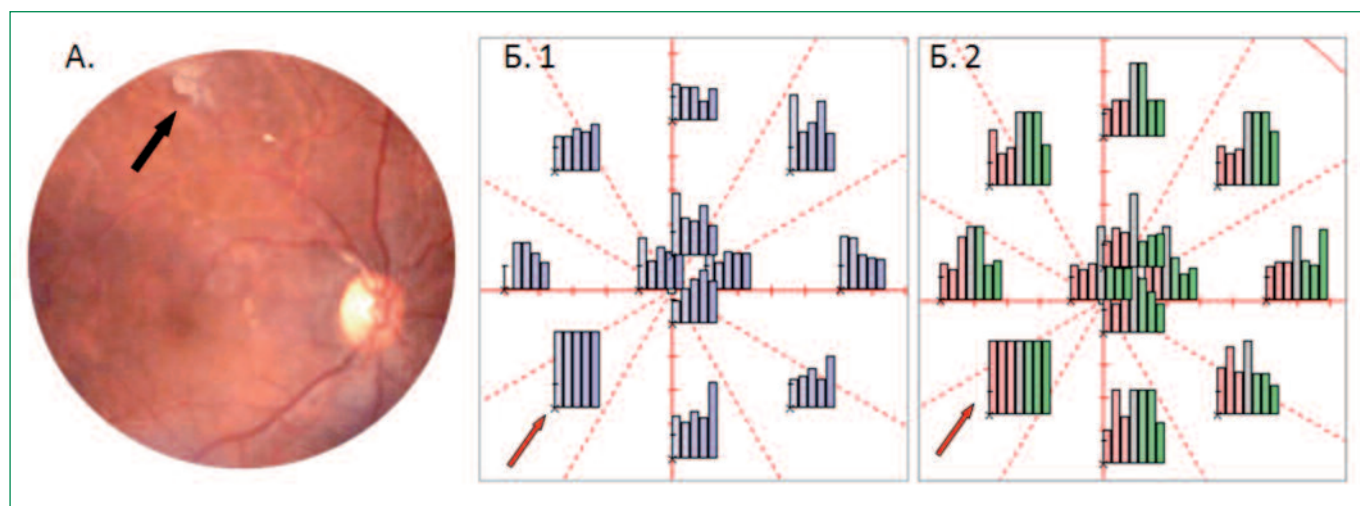


Рисунок 2. Глазное дно и топография цветовой чувствительности у больного АГ 3 степени

А. Фотография глазного дна правого глаза больного АГ 3 степени повышения АД. Определяется ишемический очаг ("cotton-wool spot") по ходу верхне-височной аркады. Vis OD=0,9. Б. Схемы топографии цветовой чувствительности в пределах 1° и 5° от центра: 1 — на красные и зеленые стимулы; 2 — на синие стимулы разной яркости. Время СМР удлинено до бесконечности соответственно патологическому очагу

нию с контрольной группой удлинение латентности b-волны ($p=0,02$). Разброс амплитудных показателей макулярной ЭРГ на зеленый и синий стимулы от нормальных до супер- и субнормальных значений привел к статистически недостоверным различиям средних значений в сравнении с нормой. Эти изменения компонентов ЭРГ могут быть отражением функциональных

нарушений центральных и парацентральных областей сетчатки, которые обусловлены патологией ретинального кровообращения на фоне высокого АД.

У больных АГ3 зарегистрирован субнормальный характер макулярной ЭРГ на красный стимул; амплитуда а- и b-волн была достоверно ниже, чем в контрольной группе и у больных с 1 степенью повышения АД

($p=0,005$), но не отличалась от группы АГ2. ЭРГ на зеленый стимул была субнормальна или супернормальна. Среди значений амплитуды b-волны макулярной ЭРГ на синий стимул определялся значительный разброс от 48,1 до 96,8 мкВ (при норме 60,2-84,7 мкВ), с достоверным различием с нормой и больными группы АГ1 ($p=0,04$). Удлинение латентности b-волны отмечалось у 50% обследованных ($p=0,05$). При усреднении показателей в целом по группам достоверных различий получено не было из-за разнонаправленности выявленных изменений.

Изменение компонентов смешанной ЭРГ, удлинение латентности b-волны свидетельствует о вовлечении в патологический процесс внутренних слоев сетчатки и замедлении проведения возбуждения от фоторецепторов к биполярным у пациентов с артериальной гипертензией. Снижение амплитудных показателей макулярной ЭРГ на красный стимул, выявляемое уже при 1 степени повышения АД, а также при 2 и 3 степени, супер- или субнормальная ЭРГ на зеленый и синий стимулы свидетельствуют об изменениях функции колбочковой системы сетчатки. Можно предположить, что при артериальной гипертензии на фоне ишемического процесса, связанного с повышением АД, изменения биоэлектрической активности сетчатки отражают метаболические нарушения и появление факторов токсичности. В нормальных условиях эти факторы являются медиаторами, определяющими передачу информации по нейронам сетчатки и играющими роль в происхождении ЭРГ [12].

Несмотря на неизбежные ограничения проведенного исследования (малая выборка, невозможность изучения катаракты), необходимо отметить, что наиболее значимым результатом проведенной работы являются полученные данные о стадийности функциональных нарушений сетчатки у пациентов по мере утяжеления АГ. Для объективизации внешней валидности необходимо продолжение исследований на больших выборках пациентов. Проведение местных исследований, изучающих гипертоническую ретинопатию, тем более важно в условиях отсутствия данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные нами функциональные нарушения зрительной системы, соответствующие степени и локализации ишемического процесса в сетчатке, свидетельствуют о том, что сетчатка вовлекается в патологический процесс при АГ даже на начальных этапах заболевания. Исследование функции сетчатки у больных АГ с использованием психофизических и электрофизиологических методов имеет большое значение в ранней диагностике изменений глазного дна.

Проведенный анализ литературных данных и собственные результаты исследования позволяют опровергнуть положение о невозможности оценки изменений на глазном дне как у здоровых лиц старше 50 лет, так и у больных неосложненной артериальной гипертензией и свидетельствуют о преждевременности исключения органа зрения из списка органов-мишеней при АГ.

Литература

1. Egorova I.V. Psychophysical and electrophysiological methods in the diagnosis of glaucoma. Collection of scientific papers MRI Eye Diseases. Helmholtz "Clinical physiology of vision" (dedicated to the memory of A.I. Bogoslovskii). Moscow: MBN; 2002: 400-411. Russian (Егорова И.В. Психофизические и электрофизиологические методы исследования в диагностике глаукомы. Сборник научных трудов МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца «Клиническая физиология зрения» (посвящен памяти А.И. Богословского). М: МБН; 2002: 400-411).
2. Zislina N.N., Shamshinova A.M. Physiological basis and the possibility of using visual evoked potentials in the differential diagnosis of eye diseases. Clinical physiology of vision: Collected papers. Moscow: Rusomed; 1993:146. Russian (Зислина Н.Н., Шамшинова А.М. Физиологические основы и возможности использования зрительных вызванных потенциалов в дифференциальной диагностике глазных болезней. Клиническая физиология зрения: Сборник научных трудов. М: Русомед; 1993:146).
3. Shamshinova A.M., Petrov A.S., Dvorianchikova A.P. et al. Computer method for evaluating disorders in sense of color. Vestn Oftalmol 2000;116(5):49-51. Russian (Шамшинова А.М., Петров А.С., Дворянчикова А.П., и др. Компьютерный метод исследования нарушений цветоощущения. Вестник Офтальмологии 2000;5:49-50).
4. Shamshinova A.M., Volkov V.V. Functional methods of research in ophthalmology. M: Meditsina; 1998:106-192. Russian (Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М: Медицина; 1998:106-192).
5. Shamshinova A.M., Glushchuk O.V., Arakelyan M.A. Chromatic electroretinography in glaucoma. Glaukoma 2004;1:24-29. Russian (Шамшинова А.М., Глушук О.В., Аракелян М.А. Хроматическая электроретинография при глаукоме. Глаукома 2004;1:24-29).
6. Fong D.S., Barton F.B., Bresnick G.H. et al. Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 15. Am J Ophthalmol 1999;128:612-617.
7. Khosla P.K., Rao V., Tewari H.K. et al. Contrast sensitivity in diabetic retinopathy after pan-retinal photocoagulation. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2004;35(1):16-22.
8. Eisner A., Samples J.R. High blood pressure and visual sensitivity. JOSA 2003;20(9):1681-1693.
9. Schroder A., Erb C., Falk S. et al. Color vision defects in patients with arterial hypertension. Ophthalmologie 2002;99(5):375-379.
10. Wu B.N., Hong S.J., Sheu M.M. et al. Vaninlolol: a novel compound for the treatment of glaucoma and ischemic retinopathy. J Ocul Pharmacol Ther 1995;11(3):213-220.
11. Bellini G., Bocin E., Cosenzi A. et al. Oscillatory potentials of the electroretinogram in hypertensive patients. Hypertension 1995;25(4):839-841.
12. Luo X., Baba A., Matsuda T., Romano C. Susceptibilities to and mechanisms of excitotoxic cell death of adult mouse inner retinal neurons in dissociated culture. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2004;45(12):4576-4582.

Поступила 01.06.2010

Принята в печать 18.10.2010

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- Журнал ВНОК, 6 выпусков в год
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Публикация рекомендаций Европейского общества кардиологов
- Рецензирование, многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Сотрудничество с JACC

Подписные индексы
Для физических лиц
Для юридических лиц

Роспечать
20168
20169

Пресса России
81306
81309

Можно подписаться через издательство (см. www.rpcardio.ru)

Редакция: +7 (495) 624-55-09; E-mail: otsec@sticom.ru
Издательство: +7 (495) 585-44-15; E-mail: rpc@sticom.ru

Представлен в Российском индексе научного цитирования
и в международной библиографической системе Index Copernicus

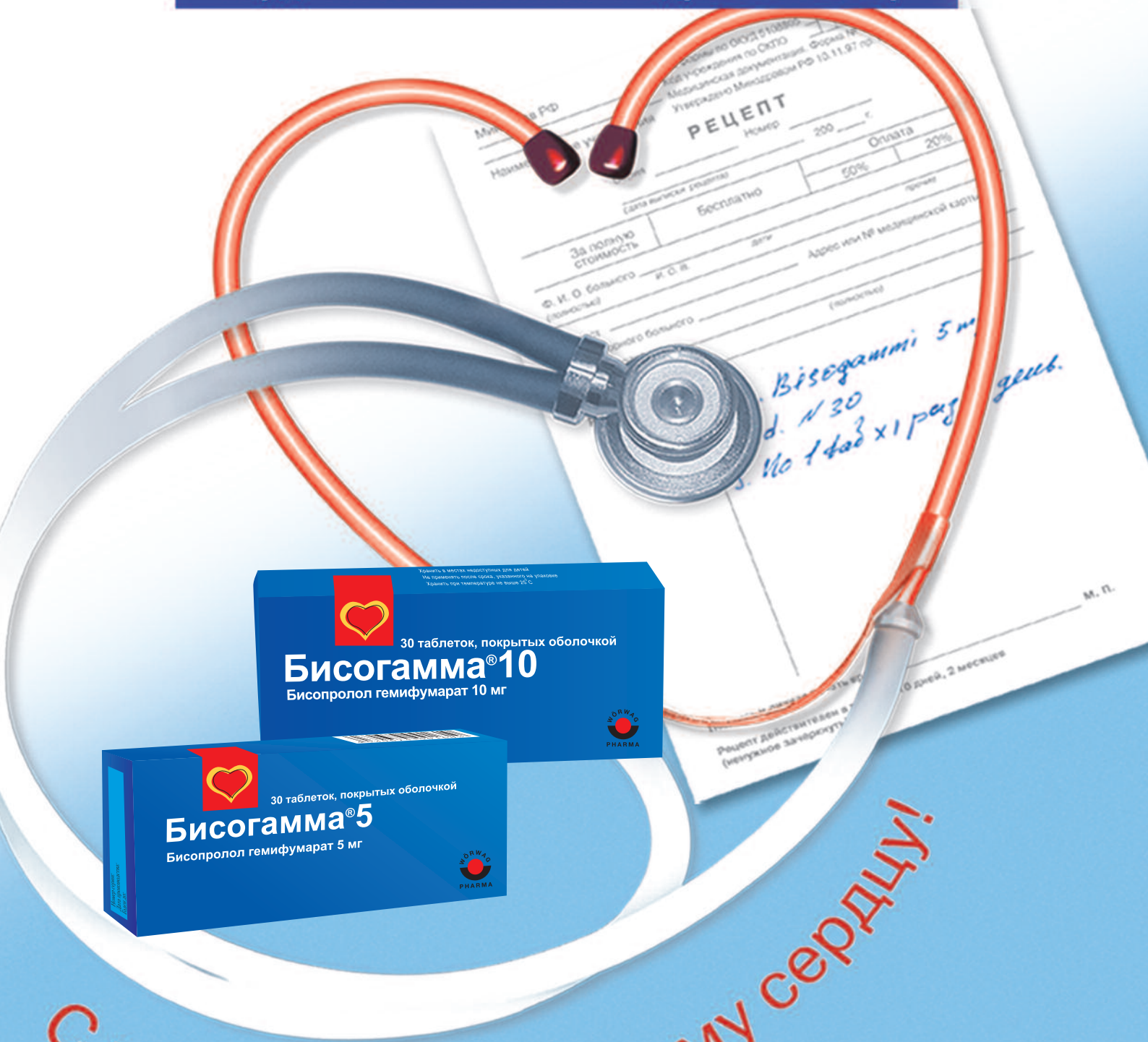
www.rpcardio.ru

РФК

(бисопролол гемифумарат)

Бисогамма®

Кардиоселективный бета-адреноблокатор



С подходом к каждому сердцу!



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

А.Г. Автандилов¹, И.И. Есенова^{2*}, С.Л. Петросов¹

¹ Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Эффективность и безопасность бисопролола у молодых мужчин с артериальной гипертонией и ожирением

А.Г. Автандилов¹, И.И. Есенова^{2*}, С.Л. Петросов¹

¹Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель. Оценить влияние бисопролола на суточный профиль артериального давления (АД), состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, липидный и углеводный обмен у пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией (АГ) и ожирением.

Материал и методы исследования. Обследованы 36 мужчин в возрасте от 18 до 35 лет с АГ 1-2 степени, ожирением 1-2 степени и признаками гиперсимпатикотонии. Помимо общеклинического обследования проводили оценку вариабельности сердечного ритма (ВСР) на фоне ортостатической пробы с применением спектрального анализа, суточное мониторирование АД, изучение липидного спектра, пероральный глюкозотолерантный тест, определение уровня иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности и функциональной активности бета-клеток. Антропометрические измерения включали определение индекса массы тела, измерение объема талии. Всем пациентам был назначен бисопролол в начальной дозе 5 мг/сут внутрь в течение 12 нед. Через 12 нед по результатам повторного обследования подводились итоги.

Результаты. В результате 12 нед терапии бисопрололом исходно сниженные показатели ВСР достоверно изменились. Увеличилось влияние парасимпатического звена вегетативной нервной системы на всем протяжении пробы. Вклад медленных и очень медленных волн, отражающих симпатическую и нейрогуморальную регуляцию, уменьшился. Общая мощность спектра достоверно выросла. Уменьшилась исходная тахикардия. В результате 12 нед терапии бисопрололом в дозе 5 мг/сут достигнуты целевые значения АД. По результатам оценки влияния бисопролола на суточный профиль АД выявлены увеличение количества дипперов, уменьшение нон-дипперов как по систолическому, так и по диастолическому АД. Достоверно уменьшились частота и вариабельность сердечных сокращений. При анализе показателей липидного и углеводного обмена неблагоприятных изменений на фоне 12-недельного курса терапии бисопрололом в дозе 5 мг/сут выявлено не было.

Заключение. В результате терапии бисопрололом в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед у пациентов уменьшилась активность симпатической и выросла активность парасимпатической вегетативной регуляции, были достигнуты целевые значения АД, улучшился суточный профиль АД. Динамика лабораторных показателей свидетельствует о метаболической нейтральности бисопролола в дозе 5 мг/сут у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, гиперсимпатикотония, инсулинорезистентность, дислипидемия, метаболический синдром.

РФК 2011;7(2):193-198

Efficacy and safety of bisoprolol in young men with arterial hypertension and obesity

A.G. Avtandilov¹, I.I. Esenova^{2*}, S.L. Petrosov¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, building 2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To evaluate effect of bisoprolol on circadian blood pressure (BP) profile, autonomic cardiovascular regulation, lipid and carbohydrate metabolism in young patients with arterial hypertension (HT) and obesity.

Materials and methods. 36 men aged 18 to 35 years with HT 1-2 degrees, obesity 1-2 degrees and signs of sympathetic over activity were examined. In addition to standard clinical examination assessment of heart rate variability (HRV) during orthostatic test with spectral analysis, ambulatory BP monitoring, evaluation of lipid profile, oral glucose tolerance test, determination of immunoreactive insulin, insulin resistance index and functional activity of beta-cells were performed. Anthropometric measurements included body mass index and waist circumference. Bisoprolol in the initial dose of 5 mg QD orally for 12 weeks was assigned to all patients. After 12 weeks of bisoprolol treatment repeated examination was performed.

Results. Significant changes in HRV after 12 weeks of treatment with bisoprolol was found. Parasympathetic influence of autonomic nervous system increased during orthostatic test. Contribution of the slow and very slow waves, which reflect sympathetic and neurohumoral activity, reduced. Total spectral power was significantly increased. Initial tachycardia reduced. Target BP values were achieved after 12 weeks of treatment with bisoprolol 5 mg QD. Increase in a number of dippers and decrease in a number of nondippers in terms of both systolic and diastolic BP was observed. Heart rate and HRV was significantly decreased. No adverse events in terms of lipid or carbohydrate metabolism were found during treatment with bisoprolol.

Conclusion. Bisoprolol 12 week treatment resulted in sympathetic activity decrease and parasympathetic activity increase, achievement of BP target levels, improvement of BP circadian profile. Bisoprolol therapy in dose of 5 mg/day demonstrated metabolic neutrality in patients with risk factors of cardiovascular diseases and type 2 diabetes.

Key words: arterial hypertension, obesity, sympathetic over activity, insulin resistance, dyslipidemia, metabolic syndrome.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):193-198

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e.i@mail.ru

Введение

В последние десятилетия заметно увеличилась распространенность артериальной гипертензии (АГ) на

Сведения об авторах:

Автандилов Александр Георгиевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины РМАПО

Есенова Индира Ирбековна — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Петросов Сурен Леонович - аспирант кафедры терапии и подростковой медицины РМАПО

фоне ожирения у подростков и молодых людей. Генетические и социально-экономические факторы повышают риск развития и предрасположенность к АГ и ожирению. Урбанизация, нездоровый образ жизни, неправильное питание и стресс также вносят существенный вклад в развитие указанных заболеваний [1]. Известно, что ведущая роль в патогенезе этих заболеваний, особенно у молодых, принадлежит дисфункции вегетативной нервной системы. Одно из многочисленных исследований (Tecumseh Blood Pressure Study, США) убедительно показало значение гиперсимпатикотонии в

формировании АГ и повышении сердечно-сосудистого риска в старших возрастных группах [2]. У лиц молодого возраста с нормальным АД реальную трансформацию повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) в АГ и инсулинорезистентность продемонстрировало лишь одно проспективное исследование [3].

Таким образом, значение и вклад метаболических, гормональных и клинических нарушений, известных в современной литературе под названием метаболический синдром, а также разработка принципов рациональной фармакотерапии требуют дополнительного изучения.

С позиций патогенеза АГ, его нейрогенная составляющая проявляется гиперсимпатикотонией, что требует назначения бета-адреноблокаторов (БАБ). Однако эффективность и безопасность их применения не бесспорна. С одной стороны, неселективные препараты с собственной симпатомиметической активностью, нежелательными побочными эффектами все реже применяются в практике. С другой стороны, селективные БАБ имеют существенные преимущества, которые возрастают по мере увеличения их селективности и особенностей метаболизма. К последним можно отнести бисопролол — высокоселективный БАБ без внутренней симпатомиметической активности, показавший в исследованиях высокую антигипертензивную активность, стабильную фармакокинетику и метаболическую нейтральность [4]. Существенным преимуществом бисопролола при лечении полных молодых мужчин с АГ является его способность улучшать копулятивную функцию [4].

Представленные в литературе данные применения бисопролола в большей части случаев касаются пациентов старших возрастных групп.

В связи с этим целью проведенного исследования явилась оценка влияния бисопролола на суточный профиль артериального давления, состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, липидный и углеводный обмен у пациентов молодого возраста с АГ и ожирением.

Материал и методы исследования

По результатам оценочного этапа обследования молодых мужчин в возрасте от 18 до 35 лет с АГ 1-2 степени (ВНОК, 2004) и алиментарным ожирением 1-2 степени (ВОЗ, 1997) без предшествующей терапии, на базе ГКБ № 81 была сформирована группа из 36 человек с признаками активации СНС (тахикардия, гиперкинетический тип кровообращения). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Сахарный диабет, гипоталамическое или эндокринное ожирение, заболевания сердечно-сосуди-

стой системы, требующие дополнительной медикаментозной коррекции, являлись критериями не включения в исследование.

Признаки активации СНС явились показанием к назначению бисопролола (Бисогамма®, Верваг Фарма, Германия). Исследуемый препарат назначался в начальной дозе 5 мг/сут внутрь на 12 нед. Через 6 нед от начала терапии проводилось контрольное измерение АД и ЧСС для проведения коррекции дозы при необходимости. Через 12 нед по результатам повторного обследования проводился анализ полученных результатов.

Исходно и через 12 нед проводилось обследование, включавшее общеклиническую оценку состояния здоровья, измерение офисного АД, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию в 12-ти стандартных отведениях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы и почек, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, оценку состояния сосудов глазного дна окулистом и неврологического статуса неврологом.

Биохимическое исследование крови включало количественное определение показателей, отражающих состояние липидного спектра сыворотки крови: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Индекс атерогенности высчитывали по формуле Климова Н.А.: $ИА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$. В ходе стандартного теста толерантности к глюкозе гликемию оценивали натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы глюкозооксидазным методом на анализаторе «Эко-Твенти». При интерпретации результатов использовались рекомендации ВОЗ (1999). Определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с флуоресцентной меткой с использованием набора ST AIA-PACK IRI. Определение индекса инсулинорезистентности и функциональной активности бета-клеток обследованных больных проводилось по методу НОМА [5]. Степень выраженности инсулинорезистентности определялась по индексу инсулинорезистентности (НОМО IR), рассчитываемому по формуле:

$$\text{НОМО IR} = \frac{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Об инсулинорезистентности свидетельствовало значение $\text{НОМО IR} > 2,77$.

Состояние функциональной активности бета-клеток ($\text{НОМО-}\beta\text{-cell}$) оценивалось по формуле:

$$\text{НОМО-}\beta\text{-cell} = \frac{20 \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)}}{\text{гликемия натощак (ммоль/л)}} - 3,5$$

О гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы говорили при $\text{НОМО-}\beta\text{-cell} > 230,76\%$ [6].

Степень ожирения оценивали по индексу массы тела, который высчитывали по формуле Кетле:

$ИМТ = В / (Р \times Р)$, где В — вес (кг) и Р — рост (см).

Тип ожирения определяли по результатам измерения объема талии (ОТ), при этом на абдоминальный тип указывал ОТ, превышающий 94 см. Все пациенты осматривались эндокринологом.

Определение показателей суточного профиля АД проводили по стандартной методике суточного мониторинга АД (СМАД) в течение 24 ч с помощью портативного монитора «ВР-3400» (РОССИЯ) согласно рекомендациям рабочей группы национальной программы NBREP (США, 1990) [7]. В ходе проведения СМАД оценивались следующие показатели: усредненные значения систолического и диастолического АД, ЧСС за 24 ч, день, ночь; максимальные и минимальные значения АД и ЧСС в течение сут; «нагрузка давлением», вариабельность АД и ЧСС для дневных и ночных часов, степень ночного снижения АД (суточный индекс).

Перед началом проведения СМАД пациентам в ходе первого визита, согласно дизайну обследования, проводилась активная ортостатическая проба с определением вариабельности сердечного ритма (ВСР). Пробу проводили в положении лежа в течение 15 мин (исходное положение) и после подъема без задержки (в ортостазе) в течение 5 мин. ВСР оценивали методом кардиоинтервалографии, который осуществлялся непрерывно от начала и до конца пробы (20 мин), на аппарате «Икар ИН-22С» (ЗАО «Медиком», Россия) с использованием программы «Анализатор вариабельности сердечных ритмов HRW-04» («Медасс», Россия). В ходе анализа результатов учитывалась ЧСС и спектральные показатели волн высокой (HF, $мс^2$), низкой мощности (LF, $мс^2$), VLF ($мс^2$), общей мощности спектра (TP, $мс^2$).

Данные подвергались статистической обработке с помощью программного пакета MS Excel 2003 (Microsoft, США). Определялись средние значения показателей (М), среднеквадратические отклонения от средних величин (SD) и ошибки выборки (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью парного критерия Стьюдента. Различия между показателями считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Данные, полученные при сборе анамнеза и анализе антропометрических показателей, представлены в табл. 1.

При проведении внутригруппового анализа выявлено, что 18 (50%) пациентов имели избыточную массу тела, 13 (36%) — ожирение 1 степени, 5 (14%) пациентов — ожирение 2 степени. Абдоминальный тип ожирения наблюдался у 26 (72,2%) пациентов. К

Таблица 1. Клиническая характеристика группы (n=36)

Возраст, лет	28,3±5,8
Длительность АГ, лет	4,1±2,2
Длительность ожирения, лет	6,1±3,2
Отягощенный семейный анамнез по АГ, %	26 (72%)
Отягощенный семейный анамнез по ожирению, %	25 (69%)
ИМТ, кг/м ²	30,8±2,8
ОТ, см	104,8±9,3
Данные представлены в виде М±m, n (%)	

моменту окончания исследования динамики антропометрические показатели выявлены не были.

На протяжении активной ортостатической пробы у всех пациентов наблюдалось снижение общей мощности спектра (TP), прогрессирующее в ходе пробы с $2204,8 \pm 78,4 \text{ мс}^2$ в исходном положении до $1664,3 \pm 63,42 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$) в ортостазе. По сравнению со значениями нормы для данной возрастной группы все остальные показатели ВСР также были снижены. Показатель HF в исходном положении достигал $546,4 \pm 32,3 \text{ мс}^2$, в ортостазе уменьшался до $456,2 \pm 61,2 \text{ мс}^2$ ($p = 0,02$). Вклад волн низкой и очень низкой частоты в общую мощность спектра был повышен LF: $965 \pm 73,5 \text{ мс}^2$; VLF: $814,2 \pm 40,9 \text{ мс}^2$. В ортостазе показатель LF в течение 5 мин увеличивался до $1243 \pm 65,3 \text{ мс}^2$ ($p = 0,048$). Показатель VLF повышался до $1033,8 \pm 51,4 \text{ мс}^2$ ($p = 0,04$). У всех пациентов в исходном положении отмечалась тахикардия, увеличивающаяся в ортостазе с $96,2 \pm 6,2$ уд/мин до $99,5 \pm 8,5$ уд/мин ($p < 0,05$).

После 12-недельной терапии Бисогаммой® в дозе 5 мг/сут все показатели ВСР достоверно изменились. Доля волн высокочастотной мощности в исходном положении увеличилась с $546,4 \pm 32,3 \text{ мс}^2$ до $685,7 \pm 42,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$), в ортостазе — с $456,2 \pm 61,2 \text{ мс}^2$ до $586,8 \pm 58,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$). Вклад медленных волн уменьшился с $965 \pm 73,5 \text{ мс}^2$ до $850,8 \pm 42,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$) в исходном положении и с $1243 \pm 65,3 \text{ мс}^2$ до $988,6 \pm 28,8 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$) в ортостазе. Вклад очень медленных волн имел тенденцию к снижению на фоне терапии бисопрололом с $814,2 \pm 40,9 \text{ мс}^2$ до $778 \pm 22,5 \text{ мс}^2$ ($p = 0,06$) в положении лежа и с $1033,8 \pm 51,4 \text{ мс}^2$ до $950,8 \pm 30,8 \text{ мс}^2$ ($p = 0,057$) — стоя. Общая мощность спектра достоверно выросла: лежа — с $2204,8 \pm 78,4 \text{ мс}^2$ до $2494,8 \pm 68,5 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$); стоя — с $1664,3 \pm 63,4 \text{ мс}^2$ до $2305,5 \pm 48,6 \text{ мс}^2$ ($p < 0,05$). Наглядное уменьшение тонуса СНС подтверждается и объясняется урежением ЧСС. В исходном положении этот показатель изменился с $96,2 \pm 6,2$ уд/мин до $80,2 \pm 4,5$ уд/мин ($p < 0,05$) и с $99,5 \pm 8,5$ уд/мин до $88,6 \pm 6,8$ уд/мин ($p < 0,05$) стоя. Динамика показателей ВСР в исходном положении ортостатической пробы на фоне терапии представлена на рис. 1.

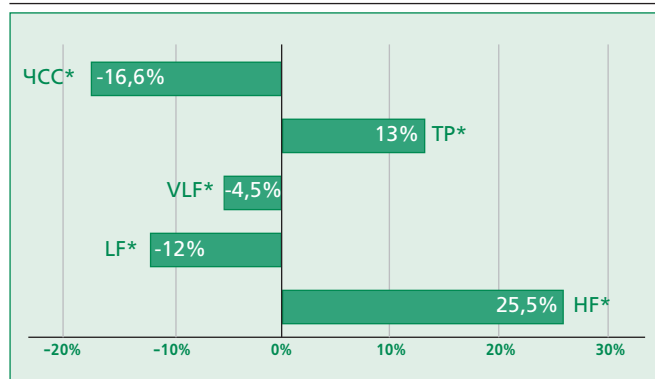


Рисунок 1. Динамика исходных показателей ВСП на фоне терапии (n=36)

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

При анализе значений офисного АД у 31 (86%) пациента была диагностирована АГ 1 степени, у 5 (14%) пациентов АГ 2 степени. Исходно абсолютные величины АД составляли: САД_{сутки} $141,3 \pm 7,6$ мм рт.ст.; САД_{день} $148,7 \pm 7,5$ мм рт.ст., САД_{ночь} $127,9 \pm 4,3$ мм рт.ст., ДАД_{сутки} $85,5 \pm 6,1$ мм рт.ст., ДАД_{день} $91,2 \pm 5,8$ мм рт.ст., ДАД_{ночь} $75,4 \pm 4,8$ мм рт.ст. Показатель нагрузки давлением (индекс времени (ИВ) САД) превышал 50%, свидетельствуя о стойком гипертензионном синдроме.

Анализ циркадных изменений суточного профиля АД показал, что исходно дипперов по САД было 20 (55,6%) пациентов, у остальных 16 (44,4%) пациентов снижение САД было недостаточным. Снижение ДАД нормальным было у 26 (72,3%) пациентов, недостаточным — у 6 (16,7%) пациентов, избыточным — у 4 (11%) пациентов.

До лечения показатели вариабельности САД и ДАД днем и ночью, частота и вариабельность сердечных сокращений были повышены.

На фоне 12 нед терапии Бисогаммой® в дозе 5 мг/сут достоверно уменьшились значения суточного, дневного и ночного САД на $8,9 \pm 1,7$; $10,8 \pm 4,4$; $5,1 \pm 6,1\%$, соответственно. Суточное, дневное, ночное

ДАД достоверно уменьшились на $9,2 \pm 3,9$; $6,3 \pm 3,6$ и $7,6 \pm 2,3\%$, соответственно. Индекс времени САД достоверно уменьшился как в дневные (с $72,6 \pm 3,2$ до $50,3 \pm 4,2$; $\Delta 30,7 \pm 1,6\%$), так и в ночные часы (с $57,7 \pm 6,2$ до $45,6 \pm 5,6$; $\Delta 20,9 \pm 5,3\%$). Индекс времени ДАД достоверно уменьшился в дневные (с $53,8 \pm 3,7$ до $39,9 \pm 4,4$; $\Delta 25,8 \pm 3,6\%$) и ночные часы (с $41,5 \pm 5,7$ до $30,8 \pm 4,3$; $\Delta 28,7 \pm 7,2\%$). Степень ночного снижения АД в среднем осталась достаточной. Количество дипперов по САД увеличилось с 55,6% исходно до 74%, по ДАД — с 72,3% до 88,9%, что свидетельствует о положительном влиянии бисопролола в дозе 5 мг/сут на суточный профиль АД. Вариабельность САД_{день} уменьшилась на $18,2 \pm 4,1\%$, САД_{ночь} — на $15,6 \pm 4,6\%$, ДАД_{день} — на $12,8 \pm 4,8\%$, ДАД_{ночь} — на $5,3 \pm 4,3\%$. Достоверно уменьшилась ЧСС (с $91,3 \pm 5,1$ до $73,1 \pm 6,1$; $\Delta 19,9 \pm 3,4\%$) и её вариабельность (с $15,9 \pm 3,5$ до $11,5 \pm 3,6$; $\Delta 27,6 \pm 2,5\%$) ЧСС. Динамика показателей суточного мониторингирования АД на фоне лечения представлена на рис. 2.

Таким образом, представленные результаты суточного мониторингирования АД показали, что гипотензивный эффект у всех пациентов на фоне 12 нед терапии был достаточным. Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигнут у всех пациентов. Побочных эффектов выявлено не было.

При анализе исходных лабораторных показателей отмечалось достоверное повышение среднего уровня ТГ, уровень холестерина в среднем приближался к оптимальному значению, усредненные показатели ЛПВП были в пределах нормы. Средний уровень ЛПНП в крови можно было оценить как погранично повышенный, при этом ИА имел нормальные средние значения (табл. 2).

На фоне лечения бисопрололом в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед достоверных негативных изменений со стороны липидного спектра отмечено не было, уровень атерогенных фракций не вырос.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения (n=36)

Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 12 нед
ТГ, ммоль/л	$< 1,7$	$1,85 \pm 0,4$	$1,78 \pm 0,2$
ХС, ммоль/л	$< 5,2$	$4,96 \pm 0,8$	$4,78 \pm 0,5$
ЛПВП, ммоль/л	$> 1,03$	$1,25 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,1$
ЛПНП, ммоль/л	$< 3,4$	$3,4 \pm 0,8$	$3,28 \pm 0,6$
ИА	0-4	$3,14 \pm 1,2$	$3,05 \pm 0,6$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$< 5,7$	$4,6 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,3$
Через 120 мин	$< 7,8$	$8,76 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,2$
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	1,1-17	$11,6 \pm 3,7$	$10,3 \pm 3,1$
НОМО-IR	$< 2,77$	$2,8 \pm 0,8$	$2,72 \pm 0,2$
НОМО- β cell, %	$< 230,7\%$	$285,3 \pm 20,2$	$275,5 \pm 16,5$

Данные представлены в виде $M \pm m$. Для всех показателей $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

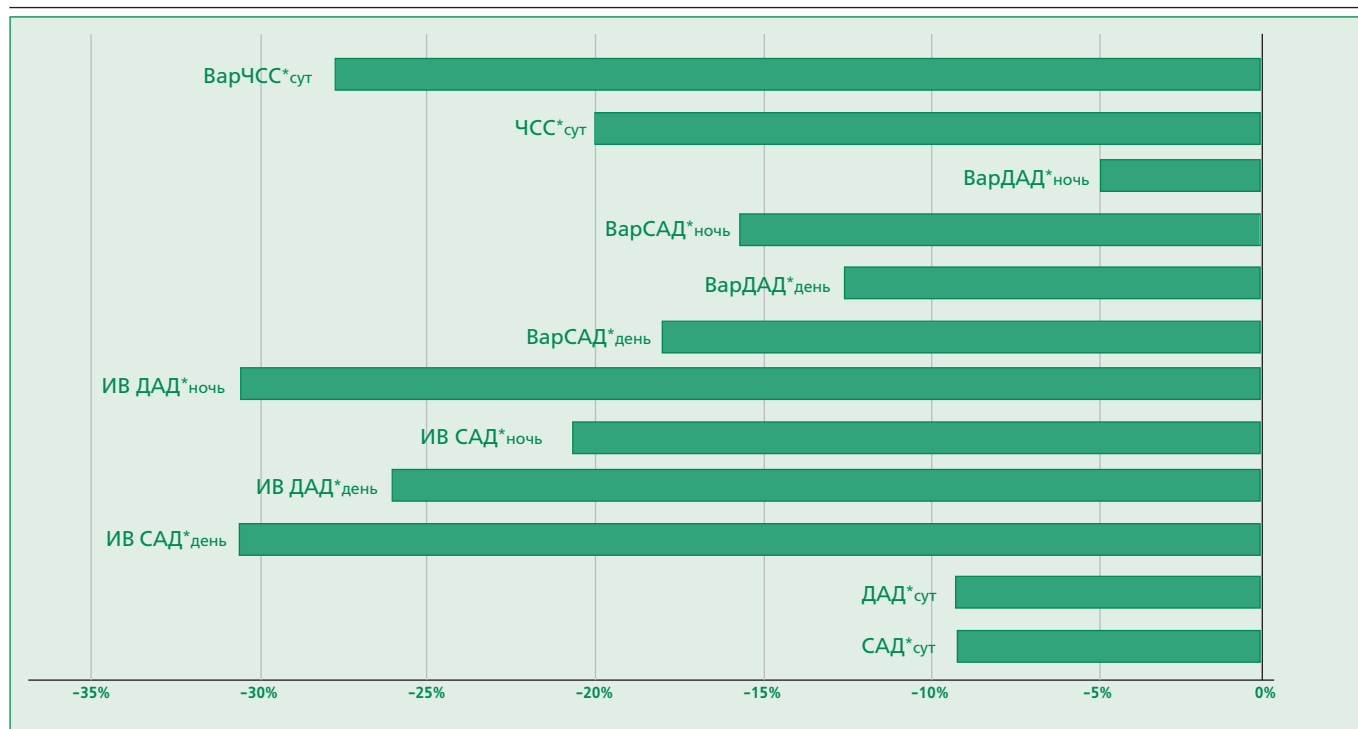


Рисунок 2. Динамика показателей СМАД на фоне лечения (n=36)

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

При проведении теста толерантности к глюкозе до лечения степень утилизации глюкозы через 2 ч после нагрузки у 21 пациента (58,4%) была выше 7,8 ммоль/л и ниже 11,1 ммоль/л, что позволяет говорить о нарушении толерантности к глюкозе [8]. По окончании лечения показатели нагрузочного теста не ухудшились (табл. 2).

Исходно средние значения ИРИ были в пределах нормы. Говорить о формировании инсулинорезистентности можно было на основании того, что у 11 (30,6%) пациентов показатель НОМО-IR превышал норму. Признаки гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы отмечались исходно, о чем свидетельствовал высокий индекс НОМО- β -cell. На фоне терапии показатели углеводного обмена достоверно не изменились (табл. 2).

Обсуждение результатов

По результатам спектрального анализа до начала терапии у пациентов отмечалась тахикардия, высокий уровень LF в сочетании с очень низкими показателями HF, что расценивалось как проявление гиперсимпатикотонии. Суммарная мощность во всех диапазонах была снижена. Проведение ВСП на фоне ортостатической пробы выявило вегетативную гиперреактивность симпатической нервной системы в ортостазе на фоне углубления депрессии парасимпатической активности.

Таким образом, назначение бисопролола, который подтвердил свою способность не только уменьшать чрезмерную стимуляцию симпатической нервной системы,

но и восстанавливать вегетативное равновесие, не вызвало сомнений [9].

На фоне терапии бисопрололом активность симпатической нервной системы и доля центральных эрготропных влияний уменьшились на протяжении всей пробы. Увеличилось влияние парасимпатического звена нервной системы на сердечную деятельность и общая мощность спектра исходно и в ортостазе. Уменьшилась исходная тахикардия в положении как лежа, так и стоя. Полученные данные согласуются с результатами работ, проведенных у пациентов обоего пола подросткового и старшего возраста с АГ [10].

До начала лечения средний уровень АД составил $141 \pm 7,6 / 85,5 \pm 6,1$ мм рт.ст. Индекс времени АД указывал на стойкий гипертензионный синдром. Вариабельность АД, средние значения частоты и вариабельности сердечных сокращений также были выше нормы. У 16 пациентов снижение САД ночью было недостаточным. Степень ночного снижения ДАД недостаточной была у 6 пациентов, избыточной — у 4 мужчин. Средний уровень суточного индекса АД до лечения был в пределах нормы.

На фоне применения бисопролола достоверно улучшились показатели СМАД. По степени ночного снижения САД число дипперов выросло с 20 до 26, нон-дипперов — уменьшилось с 16 до 10 чел. По степени ночного снижения ДАД число дипперов выросло до 32 чел, оставшиеся 4 пациента соответствовали профилю нон-диппер, что говорит о положительном влиянии бисопролола в дозе 5 мг/сут на суточный профиль АД. До-

стоверно уменьшились частота и вариабельность сердечных сокращений.

Исходно средний уровень триглицеридов превышал нормальные значения, значения ЛПВП были в пределах нормы, а уровень ЛПНП можно было расценивать как пограничный. При проведении внутригруппового анализа преобладающим типом дислипидемии была так называемая «липидная триада», что, по данным литературы, чаще встречается у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с повышенной массой тела [11]. Уровень холестерина в среднем соответствовал оптимальному значению.

На фоне лечения бисопрололом в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед повышение атерогенных фракций липидного профиля не отмечалось, что подтверждает опыт многочисленных исследований этого вопроса [12, 13].

Важно отметить, что на фоне нормальных средних значений гликемии натощак в ходе глюкозотолерантного теста было выявлено нарушение толерантности к глюкозе у 58,4% участников. Это позволяло говорить о развернутой картине метаболического синдрома у них (АГ, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе).

Несмотря на нормальные средние значения ИРИ до лечения, были основания говорить о гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы, так как значения индекса НОМО-β-cell превышали норму. Известно, что у пациентов с метаболическим синдромом гиперинсулинемия развивается компенсаторно, в ответ на по-

вышение резистентности тканей к инсулину. Вероятно, и в настоящей работе гиперинсулинемия была следствием инсулинорезистентности. Лечение пациентов бисопрололом не оказало негативного влияния на углеводный обмен.

Таким образом, на основании полученных результатов можно говорить о метаболической нейтральности бисопролола в дозе 5 мг/сут.

Заключение

В целом ряде работ на рубеже веков [14, 15] была поставлена под сомнение безопасность применения бета-адреноблокаторов при АГ. Несмотря на многочисленные призывы не экстраполировать тезис о нецелесообразности использования БАБ на весь класс [16], врачи продолжают обходить вниманием препараты этой группы.

Результаты проведенного исследования показали, что на фоне терапии Бисогаммой® в дозе 5 мг/сут в течение 12 нед у пациентов были достигнуты целевые значения АД, улучшился суточный профиль АД, уменьшилась активность симпатического и выросла активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. Оценка динамики лабораторных показателей позволила говорить о метаболической нейтральности бисопролола в дозе 5 мг/сут у пациентов с целым комплексом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Литература

1. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
2. Julius S., Krause L., Schork N. et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9(1): 77-84.
3. Facchini F., Chen Y., Clinkinbeard C. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-9.
4. Vertkin A.L., Arinina E.N., Morgunov L.Yu. et al. Sexual health kardiopatsienta: new insights and real help. *Meditsinskiy sovet* 2007; 1: 36-40. Russian (Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Моргунов Л.Ю. и др. Сексуальное здоровье кардиопациента: новые представления и реальная помощь. Медицинский совет 2007; 1: 36-40).
5. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
6. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Treatment of diabetes and its complications: a tutorial. Moscow: OAO Meditsina; 2005 Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебное пособие. М.: ОАО Медицина; 2005.
7. Moiseev V.S., editor. Monitoring of blood pressure: methodological aspects and clinical significance. Moscow; 1999. Russian (Моисеев В.С., редактор. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.; 1999).
8. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
9. Maggioni A.P., Sinagra G., Opasich C. et al. Betablockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89(3): 299-305.
10. Martsevich S.Yu. Beta-blockers. In: Belenkov Yu.N., Oganov R.G., editors. *Cardiology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 377-395. Russian (Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы. В: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 377-395).
11. Dianov O.A., Gnusaev S.F., Ivanov D.A. et al. Violation of the functional state of the cardiovascular system and metabolism in obese children. *Pediatrics* 2007;86(3): 32-34. Russian (Дианов О.А., Гнусаев С.Ф., Иванов Д.А. и др. Нарушение функционального состояния сердечно-сосудистой системы и метаболизма у детей с ожирением. Педиатрия 2007;86(3): 32-34).
12. Ostroumova O.D. Possible applications of highly selective b-blockers in patients with concomitant diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2004; 12: 721-725. Russian (Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных b-блокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. Русский медицинский журнал 2004; 12: 721-725).
13. Mikhaylova I.E. Bisoprolol: pharmacological properties and clinical application. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2004;4:225-231. Russian (Михайлова И.Е. Бисопролол: фармакологические свойства и клиническое применение. Русский медицинский журнал 2004;4:225-231).
14. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
15. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1552.
16. Khan N.A., McAlister F.A., Rabkin S.W. et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol* 2006;22(7):583-93.

Поступила 28.03.2011

Принята в печать 08.04.2011

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова*, И.В. Новиков

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова*, И.В. Новиков

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлены данные о частоте развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ). Описаны основные клинические проявления ХТЛГ. Освещены возможные причины и патогенетические механизмы формирования ХТЛГ, описаны маркеры неблагоприятного течения заболевания. Рассмотрены показания, результаты, ограничения к проведению хирургического лечения ХТЛГ. Приведены данные последних клинических исследований, посвященных применению бозентана, аналогов простациклина, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при этом тяжелом заболевании.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбэндартерэктомия, бозентан, аналоги простациклина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

РФК 2011;7(2):199-203

Pathogenetic mechanisms and treatment principles of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova*, I.V. Novikov

Russian State Medical University. Ostrovitjanova, 1, Moscow, 117997 Russia

Data about chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) prevalence is presented. The main CTPH clinical manifestations are described. The possible reasons and pathogenetic mechanisms of CTPH development are discussed. Features of unfavorable disease prognosis are also presented. Indications, results, limitations for CTPH surgical treatment are shown. Data of the currently completed clinical studies on bosentan, prostacyclin analogues and phosphodiesterase-5 inhibitors usage in CTPH are presented.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, thromboembolism of pulmonary artery, thromboendarterectomy, bosentan, prostacyclin analogues, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):199-203

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ntverdova@yandex.ru

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) — это заболевание, являющееся осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при котором в легочных артериях (ЛА) сохраняются организованные тромбоэмболы вследствие неполного растворения тромбов. Впервые старые плотные тромбы в легочном стволе описал немецкий клиницист Von Juirgensen в 1908 году и предположил, что значительное ограничение кровотока в легочном русле не всегда приводит к мгновенной смерти [1]. В последующем в опытах на собаках было показано, что облитерация около 60% легочного сосудистого русла может не сопровождаться падением артериального давления, а смерть наступает, когда окклюзия достигнет 90% [2]. Ljungdahl в 1928 году впервые описал пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью (ПЖСН), развившейся в отдаленные сроки после перенесенной ТЭЛА [1]. Если раньше ХТЛГ считали редким заболеванием, то в настоящее время эту патологию диагностируют все чаще. Так, по данным Dentali F. и соавт., ХТЛГ развивается у 8,8% пациентов, при этом половина из этих пациентов не имеют симптомов легочной гипертензии (ЛГ) [3]. Критериями диагностики ХТЛГ в этом исследовании было наличие у

пациентов, перенесших ТЭЛА, дефектов перфузии при скинтиграфии легких и систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 40 мм рт.ст. в покое при доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) [3].

Симптомы ЛГ хорошо известны. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на одышку, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, обмороки. При повышении СДЛА свыше 75 мм рт.ст. пациентов часто беспокоит кашель, провоцирующийся физической нагрузкой, кровохарканье. При тяжелой гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст.) появляется цианоз кожных покровов [4]. У многих пациентов ХТЛГ симптомы заболевания развиваются поздно, при этом эхокардиографическое исследование позволяет выявить нарушение функции правого желудочка (ПЖ) до манифестации всех клинических проявлений ЛГ. Ранняя диагностика такого течения заболевания еще не разработана [5]. Важным является отсутствие в анамнезе некоторых больных ХТЛГ указаний на перенесенную ТЭЛА. По данным M. Riedel и соавт., у 13 (17%) из 76 пациентов с ХТЛГ, подтвержденной ангиографией, основной жалобой была постепенно нарастающая в течение от 1 года до 9 лет одышка [6]. Клинических проявлений ТЭЛА в анамнезе у этой группы пациентов не было: пациенты не отмечали болей в грудной клетке, кровохарканья, внезапно возникшей одышки, не страдали пневмонией. Течение заболевания при этом было более тяжелым: из 13 пациентов через 2,8 лет умерли 9 (69%) больных в отличие от группы пациентов с диагностированной ранее ТЭЛА (ни один пациент из 14 не скончался от ЛГ) и рецидивирующей ТЭЛА (из 24 больных умерли 4 пациента (16%). Это, вероятнее

Сведения об авторах:

Шостак Надежда Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РГМУ

Клименко Алеся Александровна — к.м.н., доцент той же кафедры

Демидова Наталья Александровна — ассистент той же кафедры
Новиков Иван Владимирович — аспирант той же кафедры

всего, было связано с более высокими цифрами среднего давления в ЛА при катетеризации сердца ($54,5 \pm 19,3$ мм рт.ст.) в отличие от пациентов с ХТЛГ и установленной ТЭЛА в анамнезе (среднее давление в ЛА $16,1 \pm 3,5$ мм рт.ст.), а также от пациентов с рецидивирующей ТЭЛА (среднее давление в ЛА $24,9 \pm 18,8$ мм рт.ст.) [6]. Неспецифические симптомы и отсутствие указаний в анамнезе на ранее перенесенную ТЭЛА приводят к ошибкам в диагностике ХТЛГ и позднему началу лечения. У пациентов, перенесших ТЭЛА, необходимо тщательно выявлять клинические симптомы ЛГ. В случае, если во время стационарного лечения по поводу ТЭЛА у пациента были признаки дисфункции ПЖ (дилатация ПЖ (конечно-диастолический диаметр (КДД) более 30 мм или отношение КДД ПЖ к КДД ЛЖ более 1 в четырехкамерной позиции, скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки) [7] или повышение давления в ЛА, через 3–6 мес. после эпизода эмболии, необходимо провести контрольную ДЭХОКГ для исключения ЛГ. Методом выбора для скрининга больных ХТЛГ является перфузионная сцинтиграфия легких, являющаяся более чувствительным методом в диагностике этого варианта ЛГ, чем компьютерная томография (КТ) [8]. КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием при ХТЛГ позволяет выявить полную обструкцию, наличие спаек, перетяжек, интимальные нарушения в легочных артериях. Однако отсутствие изменений при КТ ангиографии не исключает наличие операбельной ХТЛГ [9]. Для окончательного установления диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента с ХТЛГ необходимо обследование больного в специализированном центре, где есть возможность проведения катетеризации полостей сердца [10]. Диагноз ХТЛГ основан на наличии прекапиллярной ЛГ (среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление > 240 дин/с/см⁵) у пациентов с множественными организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (главные, долевы, сегментарные, субсегментарные).

Патогенез ХТЛГ

Патоморфологическим субстратом ХТЛГ являются нелизованные тромбоэмболы (ТЭ), которые вызывают обструкцию артерий малого круга кровообращения различной степени выраженности. В большинстве случаев формирования ХТЛГ обструкции подвергается более 40% сосудистого русла. По мнению В.С. Савельева и соавторов, заболевание чаще развивается у пациентов с поражением ЛА крупного калибра, у которых эмболия своевременно не диагностировалась и активное лечение ее не проводилось [4]. С помощью локального тромболизиса проходимость легочного артериального русла полностью восстанавливается. Однако в некоторых случаях по невыясненным пока причинам резорбция не происходит и в ЛА эмболы превращаются в организованные сгустки. Вероятно, в этом процессе важную роль играют нарушения гемостаза, фибринолиза, рециди-

вирующие эмболии [11]. В исследовании Wolf M. и соавт. было показано, что с формированием ХТЛГ ассоциируются повышенные уровни фактора VIII, волчаночный антикоагулянт и антифосфолипидные антитела [12].

При ХТЛГ происходит ремоделирование как крупных, так и мелких ЛА. Во внутривентрикулярном сегменте ЛА, долевы и сегментарные артерии, где локализуются тромбы, исчезает интима, происходят инфильтрации и гипертрофия меди, что постепенно приводит к уменьшению их просвета [13]. Окклюзия ЛА приводит к постепенному ремоделированию правых отделов сердца и формированию ПЖСН. Появление одышки после бессимптомного периода, иногда длящегося годами, может быть связано не только с рецидивирующей ТЭЛА, но с развитием локального тромбоза [11]. Еще в 1935 г. Brenner отметил, что тромбоз мелких ЛА часто встречается у пациентов с организованными тромбами в главных ЛА, причем клинические симптомы, характерные для их окклюзии, были лишь у небольшого количества пациентов [1]. Тромбоз *in situ* вторичен, связан с малым током крови выше закупоренной ЛА, а также в артериях, не связанных с обструкцией, аналогично изменениям при идиопатической легочной гипертензии (ИЛАГ). Вследствие снижения перфузии и уменьшения сердечного выброса развивается артериальная гипоксемия, что приводит к гипервязкости крови, повреждению эндотелиальных клеток, снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простациклина, простагландина E₂ и оксида азота, а также активации симпатoadренальной системы, что приводит к дополнительному спазму легочных артериол. [4].

Маркеры неблагоприятного течения ХТЛГ

Вовлечение сосудистого эндотелия в прогрессирование ЛГ отражает эндотелин-1. Образование эндотелина-1 усиливается при воздействии на эндотелиальные клетки тромбина, вазопрессина, интерлейкина-1, ангиотензина II, а также при возникновении гипоксии [14, 15]. У больных ХТЛГ, как и у пациентов с ИЛАГ, отмечено повышение синтеза эндотелина-1 наряду с увеличением экспрессии рецепторов к эндотелину на поверхности гладкомышечных клеток в ЛА [16]. В высоких концентрациях эндотелин-1, связываясь с рецептором на поверхности гладкомышечных клеток, повышает внутриклеточную концентрацию ионов Ca²⁺, что способствует их делению, усилению сокращения, вазоконстрикции. Эндотелин-1 играет ключевую роль в ремоделировании легочных артериол и коррелирует с клинической (функциональный класс (ФК) по NYHA, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы) и гемодинамической (среднее давление в ЛА) тяжестью заболевания [17]. Уровень эндотелина-1 до тромбэндартерэктомии может использоваться как неинвазивный параметр для оценки исхода операции, так как отражает степень вторичной артериопатии, являющейся причиной резидуальной ЛГ после оперативного вмешательства у пациентов с ХТЛГ. Повышенное легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) после операции приводит к гемодинамической неста-

бильности, ПЖСН и повышению смертности пациентов [18].

Для оценки тяжести ЛГ может использоваться уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), который синтезируется преимущественно кардиомиоцитами желудочков. В исследованиях было показано, что Nt-proBNP, неактивный предшественник BNP, коррелирует с СДЛА и может помочь в установлении диагноза ХТЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА [19]. BNP помогает выявить дисфункцию ПЖ при ЛГ [20,21], имеет важное прогностическое значение в оценке развития ПЖСН и смертности пациентов с ХТЛГ [22,23].

Наряду с повышением Nt-proBNP у пациентов, страдающих ХТЛГ с нарушением функции ПЖ (фракция выброса $29 \pm 2\%$) и сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса $51 \pm 3\%$), наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей альфа, его растворимого рецептора 1 и 2, интерлейкина-6 и 10), увеличивается уровень С-реактивного белка, что отражает активацию иммунной системы, аналогично пациентам с ХСН с дисфункцией левого желудочка [24].

В последнее время активно изучается новый маркер повреждения миокарда — белок-переносчик жирных кислот, или кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты. Это цитозольный белок с небольшой молекулярной массой 15 кДа, синтезирующийся в сердце — органе, где активно происходит метаболизм жирных кислот [25]. В исследовании Haltern G. было показано, что при остром инфаркте миокарда белок, связывающий свободные жирные кислоты в добавление к сердечному тропонину Т, в первые 4 часа после появления симптомов показал высокую чувствительность в диагностике этого заболевания, особенно у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [26]. При ТЭЛА белок, связывающий свободные жирные кислоты, определенный при поступлении пациента в клинику, является сильным независимым предиктором смерти в ранние сроки и в течение 30 дней после ТЭЛА в противоположность Nt-proBNP и тропонину, которые показали не столь значительную предсказательную ценность [27]. Н-FABP является перспективным ранним индикатором дисфункции ПЖ и повреждения миокарда и у больных ХТЛГ [28]. У больных с ХТЛГ высокий уровень Н-FABP наряду с таким гемодинамическим показателем, как среднее давление в правом предсердии, ассоциировался с неблагоприятным исходом заболевания [29]. Остается открытым вопрос о влиянии лечения на уровень Н-FABP, неизвестны также количественные показатели белка при различной степени тяжести заболевания.

Лечение ХТЛГ

При лечении ХТЛГ применяется как медикаментозная терапия, так и хирургические методы лечения. Методом выбора при лечении больных ХТЛГ является тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) из ЛА. Эта операция впервые была выполнена в 1956 г. [30]. Большой вклад в разработку хирургического лечения ХТЛГ в России внесла клиника академика В.С. Савельева. Показаниями к ТЭЭ,

по данным В.С. Савельева, являются повышение давления в стволе ЛА до 50-95 мм рт.ст., наличие проксимального характера поражения легочного сосудистого русла, продолжительность заболевания не более 3 лет от момента эмболии [31]. По данным других авторов, показаниями к ТЭЭ служит наличие организованных тромбов в главных, долевых и/или проксимальном отделе сегментарных ЛА, ЛСС более 300 дин/с/см⁻⁵; ухудшение гемодинамических параметров, пропорциональное нарушению перфузии ЛА; отсутствие значимых сопутствующих заболеваний, которые могли бы стать противопоказанием к операции [10,32,33]. После хирургического лечения у пациентов наблюдается улучшение ФК ХСН по Нью-Йоркской классификации, уменьшается одышка, увеличивается продолжительность жизни [34,35]. Противопоказанием к проведению ТЭЭ является недостаточность левого желудочка [36]. Выраженная правожелудочковая сердечная недостаточность ПЖСН, пожилой возраст больных увеличивают периоперационную летальность, однако не исключают возможность проведения ТЭЭ [37]. Увеличение уровня смертности, а также формирование резидуальной послеоперационной ЛГ, когда ЛСС после ТЭЭ составляет более 500 дин/с/см⁻⁵, чаще наблюдается у пациентов с ЛСС до операции более 1000 дин/с/см⁻⁵. Уровень летальности после операции ТЭЭ ранее составлял 17-23%, однако совершенствование хирургической техники, накопленный опыт, мультидисциплинарный подход к больным, привлечение к лечебному процессу кардиологов, пульмонологов и других специалистов позволили снизить летальность в центрах, специализирующихся на лечении больных ХТЛГ, до 4-7% [38,32].

Несмотря на успехи хирургического лечения ХТЛГ, в настоящее время около 50% пациентов, имеющих симптомы ЛГ, лечатся только медикаментозно. Это связано с поражением дистального русла ЛА, а также с сопутствующими заболеваниями [11,32,39]. Кроме того, у 10% пациентов ЛГ сохраняется после ТЭЭ, что связано с вовлечением дистального легочного сосудистого русла [11,32]. Таким образом, медикаментозная терапия при ХТЛГ должна применяться при наличии противопоказаний к хирургическому лечению до оперативного лечения с целью улучшения гемодинамики и после операции в случае сохранения повышенного давления в ЛА или рецидива ЛГ после ТЭЭ [40].

Всем пациентам с ХТЛГ показана длительная антикоагулянтная терапия (обычно применяются антагонисты витамина К) с целью предотвращения рецидива ТЭЛА и тромбообразования в легочных артериях, артериолах и микроциркуляторном русле [41]. По данным Е. Мауег и соавт., антикоагулянтная терапия должна назначаться сразу после установления диагноза и продолжаться в течение всей жизни пациента [42] вне зависимости, есть у больного тромбофилические состояния или нет [43]. Целевые значения МНО при терапии варфарином должны находиться в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. В случае, когда варфарин противопоказан или оказался неэффективен в профилактике тромбозов, возможно назначение низкомолекулярных гепаринов или ин-

гибатора фактора Ха (фондапаринукс) [44]. При развитии ПЖСН больным ХТЛГ показано лечение диуретиками. В случае гипоксемии, способствующей легочной вазоконстрикции, рекомендовано применение оксигенотерапии. Вдыхание кислорода должно проводиться с целью поддержания насыщения крови кислородом более 90%. Пациентам необходимо проводить вакцинацию от гриппа, избегать тяжелых физических нагрузок [44]. Женщинам детородного возраста не рекомендована беременность, поскольку было показано, что длительно протекающие тяжелые легочные сосудистые заболевания приводят к материнской смертности в 30-50% случаев [45]. В связи с повышением риска венозного тромбоэмболизма женщинам не рекомендован прием эстроген-содержащих препаратов [46].

Учитывая схожие изменения в дистальных ЛА у больных ХТЛГ и ИЛАГ, а также некоторые общие механизмы патогенеза этих патологических состояний, у больных ХТЛГ начинают применяться группы препаратов, использующиеся для лечения ИЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина-1, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и простаноиды [33, 40, 44]. Пока исследования этих препаратов при ХТЛГ немногочисленны, большинство исследований не были рандомизированными, не контролировались плацебо и включали в себя небольшое количество пациентов с неоперабельной или резидуальной ЛГ [46-48]. В исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), включавшем 157 пациентов ХТЛГ, было показано, что у пациентов, принимавших бозентан (неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1) в течение 4 месяцев, по сравнению с группой плацебо отмечалось улучшение гемодинамических показателей (снижалось ЛСС, увеличивался сердечный индекс (СИ)). Также на фоне терапии бозентаном отмечалось снижение уровня BNP, что, возможно, было связано с уменьшением нагрузки на ПЖ [49]. Антагонисты рецепторов эндотелина-1, блокируя рецепторы на поверхности гладкомышечных клеток, способствуют вазодилатации, уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток. При ЛГ бозентан применяется в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в день с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в день. Клинические исследования проходят новые селективные антагонисты рецепторов эндотелина-1 ситаксентан, амбризентан и другие. В России бозентан зарегистрирован для лечения ИЛАГ, однако из-за высокой стоимости практически недоступен для лечения пациентов.

Эффекты ингибитора фосфодиэстеразы-5 — силденафила — связаны с накоплением внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к вазодилатации посредством увеличения высвобождения оксида азота. Препарат также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов [50]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего всего 19 пациентов ХТЛГ, применение силденафила в течение года у неоперабельных больных ХТЛГ приводило к увеличению переносимости физической нагрузки (по тесту 6-ми-

нутной ходьбы), уменьшению выраженности одышки (по шкале Борга), ЛСС и содержания BNP в крови [51]. При легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) силденафил изучен у большого числа пациентов (278 больных ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и врожденными системно-легочными шунтами). У этой группы пациентов силденафил показал свою эффективность по сравнению с плацебо. Так, у пациентов, принимающих силденафил перорально в дозе 20, 40, 80 мг в течение 12 нед, увеличивалась дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, соответственно, на 45, 46 и 50 м ($p < 0,001$ для всех сравнений), также уменьшалось среднее давление в ЛА, улучшался ФК ЛГ [52]. Управлением по контролю качества продуктов и лекарств (США) для пациентов с ЛАГ одобрена доза 20 мг, которую назначают перорально 3 раза в день. В России силденафил как препарат для лечения ЛАГ не зарегистрирован.

В настоящее время для лечения ЛАГ применяют эпопростенол, илопрост и трепростинил. Эпопростенол (простагландин I_2) является синтетической солью простаглицина. В связи с тем, что при комнатной температуре эпопростенол стабилен в течение 8 ч, препарат вводится в виде внутривенной инфузии с помощью помпы и постоянных катетеров. Простаглицин, синтезирующийся преимущественно эндотелиальными клетками, является мощным эндогенным вазодилататором. Кроме того, было показано его антиагрегационное, цитопротективное и антипролиферативное действие [53]. Отмечены также позитивные изменения гемодинамики, прямое инотропное действие на сердце. В исследовании Nagaya N. и соавт. 21-му больному ХТЛГ (III-IV ФК ХСН, ЛСС более $1200 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$, в течение в среднем 46 дней перед ТЭЭ в/в вводили эпопростенол. После лечения отмечалось улучшение гемодинамических показателей: уменьшалось ЛСС, увеличивался СИ. Выявленные изменения ассоциировались со снижением концентрации Nt-proBNP, что может являться отражением улучшения функции ПЖ [54]. Аналогичные положительные эффекты были отмечены при лечении пациентов ХТЛГ трепростинилом, аналогом эпопростенола, вводимым подкожно в течение года [55]. Результаты исследований стабильного аналога простаглицина илопроста, более сильного вазодилататора, чем эпопростенол, у пациентов ХТЛГ противоречивы. В исследовании Krug S. и соавт. на небольшой популяции пациентов ХТЛГ (20 человек) было выявлено, что показатели центральной гемодинамики до и через 20 мин после вдыхания 5 мг илопроста через небулайзер достоверно улучшаются [56]. В другом исследовании, включавшем 10 больных, илопрост, вводимый непосредственно перед операцией в дозе 33 мкг, не влиял на центральную гемодинамику, однако при ингаляции препарата после операции среднее давление в ЛА и ЛСС значимо снижалось [57]. Ингаляционный илопрост разрешен к применению во многих странах мира с целью лечения ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и неоперабельной ХТЛГ III-IV ФК. С июня 2010 года препарат разрешен к применению в РФ.

Заключение

Важно, что медикаментозная терапия, применяющаяся при ХТЛГ, не должна задерживать проведение хирургического лечения (ТЭЭ), являющегося пока наиболее эффективным [58]. При ХТЛГ фармакологические агенты (бозентан, аналоги простаглицина, антагонисты ре-

цепторов фосфодиэстеразы-5 должны быть «мостом» для проведения ТЭЭ из ЛА [33]. Для точного определения эффективности этих современных препаратов при ХТЛГ необходимо дальнейшее проведение крупных много-центровых плацебо-контролируемых исследований.

Литература

- Magidson O., Jabson G. Thrombosis of the main pulmonary arteries. *Br Heart J* 1955; 17: 207-218
- Gibson J.H. Jr., Hopkinson M., Churchill E.D. Changes in the circulation produced by gradual occlusion of the pulmonary artery. *J Clin Invest* 1932; 11(3):543-553
- Dentali F., Donadini M., Gianni M. et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009; 124(3):256-258
- Savelev V.S., editor. *Phlebology. Guide for Physicians*. M.: Meditsina; 2001. Russian (Савельев В.С., редактор. *Флебология. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2001)
- Fedullo P.F., Auger W.R., Channick R.N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995; 16:353-374
- Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism. *Chest* 1982; 81:151-158
- Grifoni S., Olivetto L., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101(24):2817-22
- Tunari N., Gibbs S.J., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48:680-684
- Galiè N., Hooper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537
- Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(7):832-849
- Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23:637-648
- Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15:395-399
- Arnoni R.T., Jatene F.B., Bernardo W.M. et al. Medial hypertrophy in patients with pulmonary embolism: anatomopathological study. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(6):660-666
- Roytberg G.E., Strutynskiy A.V. Internal medicine. Circulatory system. M.: Binom; 2003. Russian (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Бином; 2003).
- Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-237
- Bauer M., Wilkens H., Langer F. et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1034-1036
- Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:13-24
- Reesink H.J., Meijer R.C., Lutter R. et al. Hemodynamic and Clinical Correlates of Endothelin-1 in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1058-1063
- Dentali F., Donadini M., Gianni M. Brain natriuretic peptide as a preclinical marker of chronic pulmonary hypertension in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2009; 4(2): 123-128
- Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87:1402-1412
- Fijalkowska A., Kurzyńska M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5): 1313-1321
- Donadini M., Dentali F., Ageno W. Brain natriuretic peptide and preclinical chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med* 2009; 4:441-442
- Reesink H.J., Tulevski I.I., Marcus J.T. et al. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(2):537-43
- Von Haehling S., von Bardeleben R.S., Kramm T. et al. Inflammation in right ventricular dysfunction due to thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 144(2):206-11.
- Pelsters M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica Chimica Acta* 2005; 352:15-35
- Halterm G., Peiniger S., Bufe A. et al. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105(1):1-9
- Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acidbinding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28:224-229
- Orfanos S.E., Zakynthinos S. Heart biomarkers as prognostic tools for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a step forward by the fatty acid-binding protein. *Eur Respir J* 2008; 31:915-917
- Lankeit M., Dellas C., Panzenbock A. et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31:1024-1029
- Hollister L., Cull V. The syndrome of chronic thrombosis of the major pulmonary arteries. *American Journal of Medicine* 1956; 21:312-320
- Savelev V.S., Yablokov E.G., Kirienko A.I. Massive pulmonary thromboembolism. M.: Meditsina; 1990. Russian (Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная тромбоэмболия легочной артерии. М.: Медицина; 1990)
- Keogh A., Mayer E., Benza R. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S67-S77
- Wittne L.M., Auger W.R. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010; 12(2):131-141
- Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs S.R. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177:1122-1127
- Corsico A.G., D'Armini A.M., Cerveri I. et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:419-424
- Ono F., Nagaya N., Okumura H. et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123(5):1583-1588
- Lapina T.V., Vishnevskii A.A. Methods of treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2007; 4:58-61. Russian (Лопина Т.В., Вишневский А.А. Методы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2007; 4:58-61)
- Jamieson S., Kapelanski D., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1457-1464
- Bresser P., Pepke-Zaba J., Jais X. et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:594-600
- Galiè N., Palazzini M., Leci E., Manes A. Current Therapeutic Approaches to Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(6):708-724
- Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93:512-516
- Mayer E., Kramm T., Dahm M. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Acta Chirurgica Austriaca* 1999; 31:308-331
- Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sem Resp Crit Care Med*. 2009; 30:471-483
- Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24:761-781
- Reichenberger F., Voswinkel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007; 30:922-927
- Hughes R.J., Jais X., Bonderman D. et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Resp J* 2006; 28:138-143
- Cabrol S., Souza R., Jais X. et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic disease. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:357-362
- Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(1):85-91
- Jais X., D'Armini A., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2127-2134
- Wharton J., Strange J.W., Moller G.M. et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105-113
- Suntharalingam J., Treacy C., Doughty N. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134:229-236
- Badesch D.B., Hill N.S., Burgess G. et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34:2417-2422
- Jones D.A., Benjamin C.W., Linseman D.A. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48:890-896
- Nagaya N., Sasaki N., Ando M. et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:338-343
- Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5:483-489
- Krug S., Hammerschmidt S., Pankau H. et al. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76:154-159
- Kramm T., Eberle B., Krummenauer F. et al. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(3):711-718
- Kerr K.M., Rubin L.J. Epoprostenol therapy as a bridge to pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:319-320

Поступила 06.09.2010
Принята в печать 08.12.2010

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

О.В. Гайсёнок*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Внезапная сердечная смерть: этиологические аспекты у разных возрастных групп населения, факторы риска, методы профилактики

О.В. Гайсёнок*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Анализируется этиология внезапной сердечной смерти при разных заболеваниях, частота ее встречаемости в разных возрастных группах населения, факторы риска и методы профилактики.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, фибрилляция желудочков, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, врожденные аномалии сердца, факторы риска, методы профилактики.

РФК 2011;7(2):204–211

Sudden cardiac death: etiology in patients of different ages, risk factors and prevention

O.V. Gaisenok*

Joint Hospital and Polyclinic, Department of Affairs of the President of Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow 119285, Russia

Sudden cardiac death etiology in different diseases is analyzed as well as its prevalence in different ages, risk factors and prevention.

Key words: sudden cardiac death, ventricular fibrillation, ischemic heart disease, cardiomyopathy, congenital cardiac abnormalities, risk factors, prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):204–211

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: ov.g.07@bk.ru

Введение

В международной классификации болезней (МКБ-10) внезапная сердечная смерть (ВСС) размещена в разделе 2.14. Нарушения ритма сердца под кодом I46.1. Это обстоятельство объясняет её другое возможное название — внезапная аритмическая смерть, т.к. в большинстве случаев её причиной являются жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости [1].

Чаще всего ВСС возникает из-за фибрилляции желудочков (ФЖ) [2], в некоторых случаях ФЖ предшествует желудочковая тахикардия (ЖТ). Асистолия первично развивается значительно реже; со временем наступления ВСС её вероятность увеличивается, т.к. в неё трансформируется ФЖ (рис. 1-2). Брадиаритмии, как причины ВСС, встречаются редко, и чаще это отмечается у тяжелых больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Под определением «внезапная сердечная смерть» (ВСС) в настоящее время принято понимать естественную смерть, связанную с сердечными причинами, которой предшествует внезапная потеря сознания и которая наступает в пределах 1 ч от изменения состояния пациента или появления первых клинических симптомов; пациент при этом может страдать заболеванием сердца, но время и характер смерти являются неожиданными; или смерть, наступившая без свидетелей, но



Рис. 1. Фибрилляция желудочков у пациента с инфарктом миокарда: после дефибрилляции — остановка сердца, редкие идиовентрикулярные комплексы; в результате реанимационных мероприятий — восстановление электрической активности сердца: трепетание предсердий с АВ блокадой 2:1, далее — синусовый ритм с АВ блокадой 2:1, в последующем — остановка сердца

если про больного известно, что в последние сутки он чувствовал себя нормально [3].

Эпидемиология ВСС

Распространенность ВСС в США составляет от 300 000 до 400 000 случаев в год, а частота ВСС составляет от 0,36 до 1,28 на 1000 населения в год (по данным некоторых авторов, в России этот показатель составляет от 0,8 до 1,6 на 1000 человек в год, но если учесть погрешности статистики и формулировки посмертного диагноза, можно предположить, что он

Сведения об авторе:

Олег Владимирович Гайсёнок — врач-кардиолог
Объединённой больницы с поликлиникой Управления
Делами Президента РФ

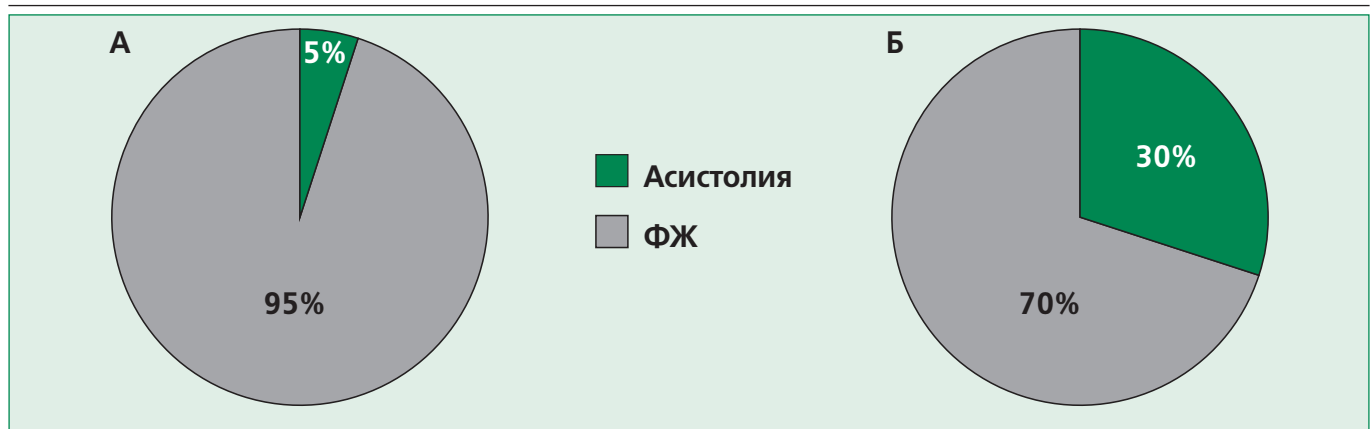


Рис. 2. Вероятность выявления на электрокардиограмме ФЖ и асистолии в зависимости от времени, прошедшего после наступления ВСС: через 4 мин (А) и через 7 мин (Б)

значительно выше [4]). Частота ВСС среди пациентов до 30 лет составляет от 1,3 до 8,5 случаев на 100 000 населения в год при выраженном преобладании лиц мужского пола [5]. У мужчин в возрасте от 60 до 69 лет, страдающих заболеванием сердца, частота ВСС возрастает и достигает 8 на 1000 человек в год [5].

Более половины смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в США приходится на ВСС, и примерно 80% случаев ВСС приходится на больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Именно ИБС является основным субстратом для развития ВСС у взрослых пациентов в отличие от молодых, у которых для развития ВСС чаще выявляются иные причины. У детей раннего возраста в качестве основных причин рассматриваются врожденные пороки сердца синего типа и миокардиты. После года к внезапной смерти чаще всего приводят стеноз устья аорты, патология сосудов легких, различные варианты тетрады Фалло, миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия [5]. В молодом возрасте в настоящее время большое внимание как причинам ВСС уделяется кардиомиопатиям и генетическим заболеваниям ионных каналов.

Ишемическая болезнь сердца

В структуре смертности от болезней системы кровообращения трудоспособного населения в России ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет 59,6% [6]. Течение ИБС может быть различным. Болезнь может начинаться остро, проявляясь так называемым острым коронарным синдромом (куда относят нестабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда). Иногда первым (и последним) проявлением болезни становится внезапная смерть. Особенно неблагоприятным является тот факт, что при ИБС смерть носит внезапный характер в 60% случаев [7]. Более тяжелое и ускоренное развитие атеросклероза, возможно, является причиной увеличения частоты ВСС в нашей стране. Одним из возможных пусковых факторов, может являться психологический стресс, приводящий через повышение актив-

ности симпатно-адреналовой системы к увеличению ЧСС, повышению риска желудочковых жизнеопасных нарушений ритма и повреждению (разрывам или надрывам) атеросклеротических бляшек с последующим острым тромбозом коронарных артерий [8,9]. По данным аутопсии, окклюзирующий тромбоз коронарных артерий обнаруживают у 15-64% внезапно умерших. Уменьшение случаев обнаружения его в последнее время, вероятно, связано с более активным использованием и распространением тромболитиков и антиагрегантов. По данным зарубежных исследований, за последние годы отмечено, что частота ВСС значительно снизилась за последние 30 лет, еще до широкого использования имплантируемых дефибрилляторов, что подчеркивает важность применения терапии, основанной на доказательствах, включая реперфузионные вмешательства и средства вторичной профилактики [10]. Однако, по данным отечественных авторов, при анализе статистических данных в Воронежской области количество случаев внезапной коронарной смерти в 2005 году увеличилось в сравнении с 2000 годом на 46,6% [11].

Даже в крупных центрах США с хорошо отлаженной работой скорой помощи процент выживших из перенесших ВСС крайне невелик. Повышения эффективности внебольничной реанимации можно добиться за счет распространения автоматических дефибрилляторов и их использования не только медиками и спасателями, но и всеми, кто оказался рядом. Такой подход активно внедряется в США. Но, в то же время, стоит справедливо заметить, что у большинства внезапно умерших летальный исход развивается дома (72%) [12], на работе либо на улице, поэтому трудно предугадать, где стоит установить автоматический дефибриллятор. Поскольку ВСС в подавляющем большинстве случаев является внегоспитальной смертью и оставляет мало времени для проведения реанимационных мероприятий, основные усилия должны быть направлены на её профилактику. Для оптимизации мер по профилактике ВСС оправданным является выделение групп вы-

Таблица 1. Стратификация риска ВСС у больных после ИМ с наличием или без сердечной недостаточности по классам доказательности [13].

Класс I	Класс IIa	Класс IIb
– ФВ ЛЖ < 40% по данным ЭХО-КГ;	– желудочковая экстрасистолия (> 20 Эк в час, > 10 парных Эк в ч);	– поздние потенциалы желудочков;
– вариабельность сердечного ритма;	– неустойчивая желудочковая тахикардия;	– альтернация зубца Т;
– чувствительность барорецепторов;	– высокая ЧСС в покое	– турбулентность сердечного ритма;
– объем ЛЖ		– проходимость инфаркт-связанной артерии
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭХО-КГ – эхокардиография, Эк – экстрасистола		

сокого риска среди пациентов.

Группу высокого риска составляют люди, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), имеющие признаки дисфункции ЛЖ, а также жизнеопасные желудочковые нарушения ритма в анамнезе (рис. 3, табл. 1).

Что касается пациентов с ИБС, с накоплением данных крупных исследований за прошедшие годы стало ясно, что антиаритмические препараты (ААП) первого класса, особенно IA и IC, не следует применять из-за негативного влияния на сократимость и способность сокращать продолжительность жизни больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью (по данным исследований CAST 1 и 2) [14,15]. Как следствие этого, из-за сокращения количества ААП, которые можно было бы использовать в медикаментозной терапии, в т.ч. и в плане профилактики ВСС, акцент был сделан в пользу бета-адреноблокаторов (БАБ) и амиодарона, которые являются на практике самыми часто назначаемыми в настоящее время [16].

Опыт применения амиодарона был суммирован в мета-анализе ATMAI, по результатам которого сделаны выводы о достоверном снижении риска внезапной арит-

мической смерти на 29% и снижении риска общей смертности на 13% (рис. 4) [17].

Как во всех профилактических мероприятиях, при профилактике ВСС выделяют первичную и вторичную профилактику. Под «первичной профилактикой» понимают меры, направленные на предупреждение устойчивой желудочковой тахикардии у больных, у которых не было эпизодов, угрожающих жизни желудочковых нарушений ритма, но риск их развития крайне высок. «Вторичная профилактика» касается больных, которые перенесли остановку сердца или гемодинамически значимую ЖТ/ФЖ, сопровождающуюся потерей сознания (табл. 2).

Что касается активных позиций имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), которые они стали занимать в сравнении с амиодароном в профилактике ВСС, стоит упомянуть результаты исследования SCD-HeFT. В нем сравнивались самые простые ИКД с амиодароном и плацебо у больных с сердечной недостаточностью II-III ФК и ФВ ЛЖ < 35%. Амиодарон не влиял на выживаемость, тогда как ИКД снижали смертность на 23% вне зависимости от наличия ИБС [19].

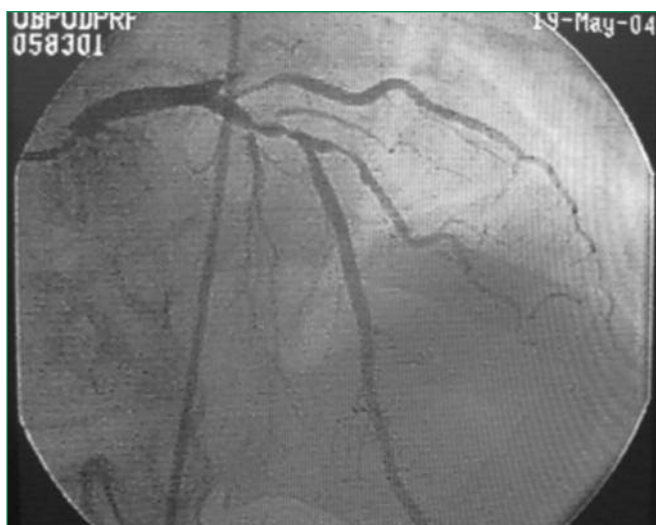


Рис. 3. Данные коронароангиографии пациента с многососудистым поражением коронарного русла, перенесшего инфаркт миокарда в анамнезе.

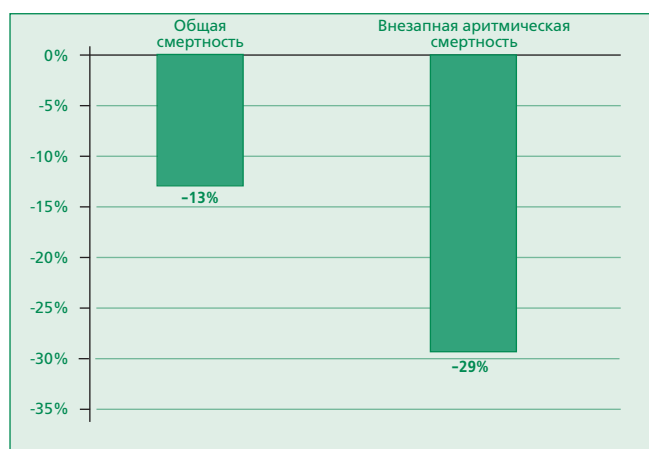


Рис. 4. Мета-анализ ATMAI: применение амиодарона у 6500 человек, имевших застойную сердечную недостаточность и/или инфаркт миокарда в анамнезе, в течение от полугода до 4,5 лет наблюдения на фоне терапии в дозах от 400 до 1000 мг/неделю [17].

Табл. 2. Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике ВСС у пациентов ИБС высокого риска по классам доказательности [18]

Первичная профилактика ВСС			
После ИМ	ИМ с дисфункцией ЛЖ	Гемодинамически переносимая ЖТ	ФВ ЛЖ < 40% + неустойчивая ЖТ + устойчивая ЖТ, индуцируемая электростимуляцией
Класс I ¹ : – БАБ; – иАПФ; – гиполипидемические средства; Класс IIa ² : – ПНЖК; – амиодарон	Класс I ¹ : – БАБ; – иАПФ; – блокаторы рецепторов альдостерона; Класс IIa ² : – амиодарон; – ИКД (если ФВ < 30%)	Класс IIa ² : – амиодарон; – БАБ; Класс IIb ³ : – ИКД; – абляция; – хирургические методы	Класс I ¹ : – ИКД
Вторичная профилактика ВСС			
ФЖ	Гемодинамически непереносимая устойчивая ЖТ		
Класс I ¹ : – ИКД.	Класс I ¹ : – ИКД; Класс IIa ² : – амиодарон; – БАБ		

ИМ – инфаркт миокарда, ЖТ – желудочковая тахикардия, БАБ – бета-адреноблокатор, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

¹Класс I – имеются лишь данные, свидетельствующие о пользе и эффективности;

²Класс IIa – имеющиеся данные противоречивы, но данные о пользе преобладают;

³Класс IIb – данные противоречивы и преобладают отрицательные результаты;

Класс III – по данным исследований или общему мнению экспертов метод исследования или вмешательство неэффективны

Кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), по данным, полученным в эпидемиологических исследованиях, встречается до 0,2% случаев. Большинство случаев ВСС составляют больные молодого возраста [20]; риск развития ВСС у детей и подростков с ГКМП в сравнении с взрослыми пациентами выше в среднем в 1,5–2 раза и составляет 4–6%. Поэтому крайне важно раннее выявление данной патологии и идентификация больных с повышенным риском ВСС. У большинства больных заболевание имеет наследственный характер, в связи с чем видится целесообразным обследование всех близких родственников. Выявлено 9 генов, мутации которых связаны с возникновением болезни. Мутация генов, обуславливающих транскрипцию тропонина Т и тяжелой цепи бета-миозина, считается связанной с наиболее высоким риском ВСС. На электрокардиограмме (ЭКГ) у пациентов с ГКМП обычно отмечается уплощение или инверсия ST-T [5].

Прогностически неблагоприятными факторами, увеличивающими риск ВСС, являются:

- диагностированная устойчивая ЖТ или ФЖ;

- семейный анамнез ВСС у близких родственников (особенно в молодом возрасте);
- необъяснимые синкопальные эпизоды;
- неустойчивая ЖТ при проведении холтеровского мониторингирования ЭКГ;
- толщина межжелудочковой перегородки более 3 см по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ);
- гипотензивная реакция при пробе с физической нагрузкой;
- определенные генетические варианты болезни;
- выявление заболевания в молодом возрасте.

Наиболее неблагоприятный прогноз следует ожидать у больных, имеющих 2 и более из перечисленных факторов [21].

Лечение таких больных предполагает возможность использования хирургических методов лечения – миотомии/миоэктомии (но в нашей стране они значительно ограничены). Наиболее эффективным методом профилактики ВСС у лиц высокого риска является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), альтернативным методом профилактики может быть назначение амиодарона. Бета-адреноблокаторы и вера-

памил уменьшают выраженность симптомов заболевания, но не влияют на прогноз.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), по данным некоторых авторов, является второй по частоте причиной ВСС у взрослого населения [22]. При ДКМП внезапно погибают около 30% больных. На высокий риск внезапной смерти указывают пароксизмы неустойчивой ЖТ, обмороки и тяжелая сердечная недостаточность. Вероятнее всего, оптимизация подходов в лечении сердечной недостаточности обусловила снижение пятилетней смертности больных с ДКМП с 70% в 80-е годы до 20% в последнее время [23]. Основными лекарственными средствами для профилактики ВСС у больных с ДКМП являются иАПФ, БАБ, блокаторы рецепторов альдостерона, а также амиодарон. Прогностически неблагоприятным признаком являются блокады проведения на различных уровнях [5]. При далеко зашедших стадиях заболевания риск ВСС от брадиаритмий, электромеханической диссоциации и эмболий повышается; эти осложнения вызывают до половины случаев ВСС у этих больных.

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия (АКМП), более известная в нашей стране под названием аритмогенная дисплазия правого желудочка, является одной из главных причин смерти у лиц молодого возраста. Внезапная смерть может быть первым её проявлением. По некоторым данным, распространенность АКМП в популяции составляет 0,01-0,1%, но выявляемость пока очень низкая. Интересным является факт, что, по данным одного исследования, наиболее частой причиной смерти тренированных спортсменов в северо-восточной Италии являлась АКМП (около 25%) [24]. Более частая встречаемость АКМП в отдельных географических регионах, вероятно, обусловлена генетическими особенностями. АКМП — это наследственное заболевание, характерным признаком которого является замещение кардиомиоцитов стенки правого желудочка соединительной или жировой тканью. Точные причины заболевания неизвестны; по-видимому, болезнь формируется в том числе и под влиянием внешних факторов (инфекционных, токсических). Для диагностики используют ЭХО-КГ и ядерно-магнитный резонанс; на ЭКГ нередко регистрируются E-волны. Группу повышенного риска ВСС составляют больные, имеющие диффузное поражение правого желудочка (особенно в сочетании с вовлечением левого желудочка), отягощенный семейный анамнез, реанимированные и пациенты с желудочковой тахикардией, провоцируемой электрокардиостимуляцией. Основным вмешательством при этой патологии, направленным на первичную и вторичную профилактику, является ИКД.

Врожденные электрофизиологические аномалии

Врожденный синдром удлинённого интервала QT — семейное заболевание, при котором выявляется патология в 5 генах (4 гена, кодирующих транспорт ионов калия, и 1 ген — транспорт ионов натрия через клеточную мембрану). Заболевание проявляется удлинением скорректированного интервала QT ($>0,45$ сек) и желудочковыми аритмиями (чаще «пируэтной» ЖТ), возникающими при нагрузке или провоцируемыми стрессом [25]. Выделяют два варианта заболевания: **синдром Романо-Уорда** — более частый с доминантным типом наследования, и **синдром Ервела-Ланге-Нильсена** — более редкий вариант с рецессивным типом наследования, сочетающийся с врожденной глухотой.

Факторами риска ВСС являются обмороки в анамнезе, желудочковая тахикардия типа «пируэт», QT интервал более 0,6 сек, возникновение симптомов заболевания в раннем детском возрасте, наличие атриовентрикулярной блокады или изменений конечной части желудочкового комплекса и женский пол.

Всем больным с удлинённым QT и членам их семей без удлинения QT (возможные носители патологического гена) рекомендуется избегать приема лекарственных средств, удлиняющих QT (или исключить их применение), препаратов, снижающих содержание калия в крови, исключить значительные физические нагрузки; а также им стоит рекомендовать прием БАБ.

Для первичной профилактики у лиц с повышенным риском ВСС препаратом первого выбора является БАБ, а при наличии нарушений функции проводящей системы сердца — в сочетании с искусственным водителем ритма сердца. Для вторичной профилактики реанимированным больным (после ЖТ, ФЖ) показаны ИКД и терапия БАБ [26].

Синдром Бругада — наследственное заболевание, вызываемое мутацией гена, регулирующего транспорт ионов натрия через клеточную мембрану. Синдром диагностируют при наличии на ЭКГ блокады правой ножки пучка Гиса (включая переходящую блокаду) и подъема сегмента ST в V_1-V_3 . Синдром Бругада характеризуется наличием у таких больных высокого риска ВСС [27]. Важным моментом в уточнении диагноза является наличие в семье случаев ВСС. Зарегистрированы случаи ВСС преимущественно среди мужчин в возрасте от 6 месяцев до 74 лет. Польза от назначения антиаритмических средств не установлена. Наоборот, с их помощью (препараты класса I) сомнительные изменения на ЭКГ трансформируются в явные. Единственным методом профилактики является ИКД.

Феномен Вольфа–Паркинсон–Уайта (Wolff-Parkinson-White; WPW) встречается в популяции сравнительно

часто — 0,1-0,3%. Риск ВСС у таких больных низкий (0,15% в 1 год). Механизм её связан с развитием фибрилляции предсердий с быстрым ответом желудочков по дополнительному пути проведения (частота сокращений желудочков в этом случае может достигать 250 в мин) и её перехода в ФЖ.

Идентифицированы маркеры, наличие которых резко увеличивает ее риск:

- короткий RR интервал у больного с фибрилляцией предсердий (<250 мс),
- короткий антероградный рефрактерный период дополнительного пути проведения возбуждения (<270 мс),
- наличие нескольких дополнительных путей,
- обмороки в анамнезе.

Синдром WPW легко выявить и устранить. Основным методом лечения больных с высоким риском ВСС при синдроме WPW является радиочастотная абляция дополнительных проводящих путей. В случае невозможности ее выполнения вторым выбором является антиаритмическая терапия (амиодарон). Препараты класса I могут быть использованы только в случае отсутствия органических поражений миокарда. Важно помнить, что при этой патологии противопоказаны сердечные гликозиды и блокаторы кальциевых каналов [13].

Катехоламин-зависимая полиморфная желудочковая тахикардия, как показали последние исследования, также обусловлена наличием мутации гена (hRyR₂). Аритмия проявляется у многих в детском возрасте. Группу повышенного риска ВСС составляют больные с отягощенным семейным анамнезом, обмороками в анамнезе, особенно в случае их возникновения в раннем детском возрасте. Использование БАБ у таких больных в недостаточной степени обеспечивает профилактику ВСС. Поэтому при наличии возможности следует имплантировать кардиовертер-дефибриллятор [28].

Миокардиты

По данным некоторых авторов, от 20 до 40% случаев ВСС в молодом возрасте представлены миокардитом. Самая частая причина миокардита — поражение вирусом Коксаки группы В [5]. При этом возможно вовлечение как проводящей системы сердца, так и непосредственно миокарда. На ЭКГ выявляются диффузное снижение вольтажа зубцов, изменения ST-T, блокада проведения или желудочковые экстрасистолы. Подтвердить диагноз позволяют ЭХО-КГ и биопсия миокарда. Более точными неинвазивными методами диагностики являются реакция торможения миграции лимфоцитов с сердечным антигеном и радиоизотопное исследование с мечеными антителами к миозину (чувствительность которого составляет 85-100%). В ос-

нове профилактики лежит лечение основного заболевания.

Аномалии коронарных артерий

Аномальное отхождение коронарных артерий является у 0,3-1,2% больных, у которых была выполнена коронарография. Наиболее часто встречается аномальное отхождение огибающей ветви из правого коронарного синуса, что не влияет на прогноз жизни; кроме того — эктопическое отхождение правой или левой коронарной артерии, соответственно, от левого или правого синуса Вальсальвы. Возникновение в молодом возрасте стенокардии напряжения, изменений на ЭКГ, обморока во время физической нагрузки и желудочковой тахикардии служат показанием для хирургической реваскуляризации (рис. 5).

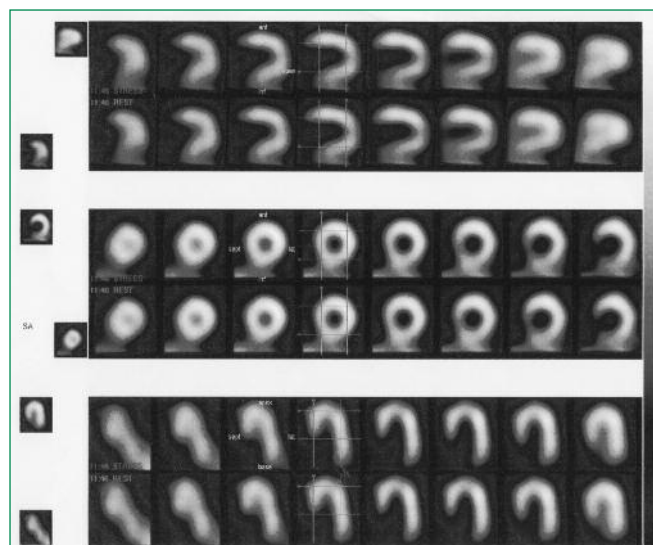


Рис. 5. Значимое нарушение перфузии до 50% в области базальных нижних и перегородочных сегментов ЛЖ при проведении сцинтиграфии миокарда при нагрузке у пациента с врожденной аномалией развития коронарных артерий — выраженной гипоплазией правой коронарной артерии (по данным КАГ)

Плохой прогноз регистрируется у тех больных, у которых коронарная артерия получает венозную кровь (из некоронарного синуса Вальсальвы, легочной артерии, особенно отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола). Большинство пациентов погибают в раннем детстве. Диагноз подтверждается данными ЭХО-КГ, МСКТ коронарных артерий и коронароангиографии (КАГ). Лечение — хирургическая реваскуляризация [29].

Миокардиальные мостики

Миокардиальные мостики не относятся к аномалиям коронарных артерий. Это пучки мышечных волокон, перекрывающие в период систолы коронарные артерии

в различных участках, что можно увидеть при ангиографии. В большинстве случаев это ветви левой коронарной артерии: диагональные ветви передней нисходящей артерии, ветви тупого края огибающей артерии. Миокардиальные мостики редко бывают значимыми, поскольку коронарный кровоток осуществляется в основном в диастолу. Миокардиальные мостики выявляются во время коронароангиографии у 0,5-4,5% больных, а у умерших после патоморфологического исследования — у 15-85%. Появление симптомов стенокардии и/или ишемии миокарда на нагрузке служит показанием для терапии БАБ. Нитраты могут ухудшать проявления ишемии миокарда. Наличие стенокардии, рефрактерной к лекарственной терапии, а тем более жизнеопасных желудочковых нарушений ритма (ЖТ, ФЖ), является показанием для хирургического вмешательства [30].

Пороки сердца

Частота внезапной смерти у больных с **первичной (идиопатической) легочной гипертензией** может достигать 40%. Смерть может быть спровоцирована общей анестезией, обезвоживанием, перенапряжением, беременностью.

Среди больных с **тетрадой Фалло**, перенесших операцию, риск внезапной смерти в возрасте от 3 мес до 20 лет составляет 6%. Ранее считалось, что для профилактики могут использоваться БАБ, амиодарон и ИКД [5]. Однако в настоящее время данных в пользу назначения антиаритмических средств для снижения риска ВСС у этой категории больных нет [31].

Приблизительно такова же частота внезапной смерти при **транспозиции магистральных сосудов**. Наиболее частая причина — дисфункция синусового узла, нарушения проводимости вплоть до полной атрио-вентрикулярной блокады.

У пациентов с **синдромом Марфана** внезапная смерть может быть связана с расслоением аорты. Чаще всего это происходит в возрасте от 30 до 40 лет. Пациенты нередко предъявляют жалобы на боли в груди. Диагностическое значение имеют ультразвуковое исследование и ядерно-магнитный резонанс. При прогрессировании патологии показано хирургическое вмешательство [5].

Аортальный стеноз (врожденный, приобретенный) длительно протекает бессимптомно, но появление симптомов (обморок, стенокардия, одышка) указывает на риск развития ВСС. Повышенный её риск имеют больные с синкопальными эпизодами, желудочковой тахикардией (в т.ч. индуцированной электрической стимуляцией), неадекватной реакцией на физическую нагрузку (обморок, головокружение, гипотония, стенокардия), а также при большой степени сте-

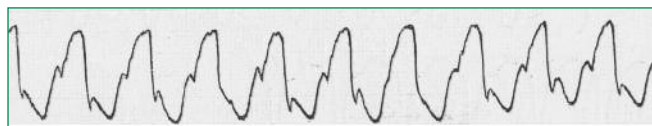


Рис. 6. Пароксизмальная желудочковая тахикардия

ноза. Основным вмешательством для первичной профилактики ВСС при аортальном стенозе является своевременное лечение данного порока сердца. Из лекарственных средств для первичной профилактики применяют амиодарон. Для вторичной профилактики показана ИКД [32].

Пролапс митрального клапана (ПМК) редко приводит к внезапной смерти. Прогностически неблагоприятными факторами являются: наличие в семье пациента случаев внезапной смерти, обмороки, патологические изменения на ЭКГ в покое, удлинение интервала QT и желудочковая экстрасистолия, эпизоды желудочковой тахикардии (рис. 6), наличие удлиненных и миксематозно перерожденных створок митрального клапана [13,33]. Среди внезапно умерших в молодом возрасте у 10% единственной патологией сердца был пролапс митрального клапана. У большинства больных пролапс митрального клапана характеризуется благоприятным течением. Его наличие учитывают только в случае хирургических вмешательств, сочетающихся с высоким риском бактериемии и вероятностью возникновения инфекционного эндокардита; что обуславливает назначение антибиотикотерапии. При наличии симптомов (сердцебиение, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха) обычно назначают БАБ. По заключению экспертов они могут быть использованы для длительного лечения больных с повышенным риском смерти. Больным, которые перенесли реанимацию из-за фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии, рекомендуется с целью вторичной профилактики ИКД [18].

Идиопатическая фибрилляция желудочков

Как собственное заболевание, идиопатическая фибрилляция желудочков была выделена в результате анализа данных Европейского регистра реанимированных больных, при обследовании которых не было выявлено никакой кардиальной патологии. Информация о них накапливалась в течение продолжительного времени. Частота таких случаев составила 1% из общего числа реанимированных. Наблюдения за ними в течение последующих 5 лет установили, что у 30% из них возникает рецидив фибрилляции желудочков. Предварительные результаты профилактики ВСС у таких больных с помощью β -блокаторов, антиаритмиков I класса не дали положительных результатов. Поэтому пока

единственным эффективным методом терапии у них является ИКД [34].

Поведенческие факторы, увеличивающие риск развития ВСС (для всех вышеуказанных категорий пациентов)

К основным факторам риска относятся [5]:

- физическое перенапряжение (профессиональные занятия спортом, служба в вооруженных силах и др.);
- употребление алкоголя и наркотиков (особенно кокаин, т.к. вызывает спазм коронарных артерий);
- некоторые лекарственные препараты (например, трициклические антидепрессанты могут приводить к блокаде проведения);

Литература

1. Shevchenko N.M., Grosu A.A. Cardiac arrhythmias. M: NPP «Kontimed»; 1992. Russian (Шевченко Н.М., Гросу А.А. Нарушения ритма сердца. М: НПП «Контимед»; 1992).
2. Bluzhas I., Staliortaitite E., Pangonite D., Kazlauskaitė D. Out-of-hospital sudden coronary death: separate acute coronary syndrome or the mode of death due to ischemic (coronary) heart disease? Kardiologija. 2003;43(7):41-48. Russian (Блужас И., Сталиорайтите Е., Пангоните Д., Сталиорайтите Е. Внезапная внебольничная коронарная смерть – отдельный независимый коронарный синдром или вид смерти от ишемической (коронарной) болезни сердца? Кардиология 2003; 7: 41-48).
3. Kim S.G., Fogoros R.N., Furman S. et al. Standardized reporting of ICD patient outcome: the report of a North American Society of Pacing and Electrophysiology Policy Conference, February 9-10, 1993. Pacing Clin Electrophysiol 1993;16(7 Pt 1):1358-62.
4. Boitsov S.A., Yakushin S.S., Nikulina N.N. The topical issues of the terminology, classification, and statistics of acute forms of ischemic heart disease. Ter Arkh. 2010;82(9):5-13. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н. Актуальные вопросы терминологии, классификации и статистического учета острых форм ишемической болезни сердца. Тер архив 2010;82(9):5-13).
5. Liberton RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. N Engl J Med 1996;334:1039-44.
6. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular disease in the Russian Federation in the second half of the century: trends and perspectives. Kardiologija 2000; 4: 4-8. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине столетия: тенденции, перспективы. Кардиология 2000; 4: 4-8).
7. Gafarov V.V., Gafarova A.V., Blaginina M.Iu. WHO Program "Register of Acute Myocardial Infarction": 25-year (1977-2001) epidemiological study of myocardial infarction in Russia. Kardiologija. 2005;45(8):48-50. Russian (Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России. Кардиология 2005; 8: 48-50).
8. Kapturskiy L.V. Sudden cardiac death (clinical morphology). M: Meditsina dlya vseh; 2000. Russian (Каптурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М: Медицина для всех; 2000).
9. Savvinova V.D., Zhdanov V.S., Galakhov I.E. Evolution of atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in practically healthy men in Moscow for a 40-year period. Kardiologija. 2005;45(6):14-8. Russian (Саввинова В.Д., Жданов В.С., Галахов И.Е. Особенности эволюции атеросклероза аорты и коронарных артерий у практически здоровых мужчин Москвы за 40-летний период. Кардиология 2005; 6: 14-18).
10. Adabag A.S., Therneau T.M., Gersh B.J. et al. Sudden Death After Myocardial Infarction. JAMA 2008; 300(17): 2022-2029.
11. Antonova A.A., Vyuzhanina O.N., Sitnikova E.A. et al. An analysis of sudden coronary death in the Voronezh region. Vestnik Voronezhskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. N.N. Burdenko 2006; 1: 3-5. Russian (Антонова А.А., Вьюжанина О.Н., Ситникова Е.А. и др. Анализ внезапной коронарной смерти в Воронежской области. Вестник Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко 2006; 1: 3-5).
12. Müller D., Agrawal R., Arntz H.R. How Sudden Is Sudden Cardiac Death? Circulation 2006;114:1146-1150.
13. Belenkov Yu.N., Oganov R.G., editors. Clinical guidelines. Cardiology. Moscow: Geotar-media; 2007. P.102-111. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Клинические рекомендации. Кардиология. М.: Геотар-медиа; 2007. С.102-111).

- анорексия либо булимия (обуславливают выраженный дисбаланс электролитов).

Заключение

Основными методами профилактики ВСС должны быть своевременное выявление заболеваний, способствующих её развитию; стратификация среди этих пациентов групп высокого риска, активное наблюдение за ними и назначение медикаментозной профилактики и имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов, соответственно, по показаниям. Как дополнительный, но не альтернативный путь может быть рассмотрена установка портативных автономных дефибрилляторов в местах большого скопления людей и активные образовательные программы.

14. Naccarelli G.V., Dougherty A.H., Wolbrette D., Wiggins S. A critical appraisal of the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). Appl Cardiopulm Pathophysiol 1991;4(1):9-16.
15. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine in survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227-233.
16. Shulutko B.I., Makarenko S.V. Standards for diagnosis and treatment of internal diseases. St. Petersburg: ELBI-Spb; 2007. S.73-83. Russian (Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. С.73-83).
17. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Lancet 1997; 350: 1417-1424.
18. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist L. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22, 1374-1450.
19. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. N Engl J Med 2005;352(3):225-37.
20. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997; 350: 127-33.
21. Elliott P.M., Poloniecki J., Dickie S. et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2212-8.
22. Zippes D.P., Wellens H.J. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98: 2334-2351.
23. Bhargava M., Schweikert R.A. Sudden cardiac death. In Griffin BP, Topol EJ, ed. Manual of cardiovascular medicine. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
24. Maron B.J., Shirani J., Poliac L.C. et al. Sudden Death in Young Competitive Athletes. JAMA 1996; 276(3): 199-204.
25. Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C. The long QT Syndrome. Cardiac electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000. P. 597-615.
26. Dorostkar P.C., Eldar M., Bellhassen B., Scheinman M.M. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. Circulation 1999; 100: 2431-6.
27. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. Circulation 1998; 97: 457-60.
28. De Paola A.A., Horowitz L.N., Margues F.B. et al. Control of multiform ventricular tachycardia by propranolol in a child with no identifiable cardiac disease and sudden death. Am Heart J 1990; 119: 1429-32.
29. Yamanaka O., Hobs R.E. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. Catheter Cardiovasc Diagn 1990; 21: 28-40.
30. Bhatt D.L., Heupler F.A. Jr. Coronary angiography. In Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Lippincott - Raven Publishers; 2002. P. 1635-1650.
31. Ellis K., Moore J.D., Moodie D.S. Tetralogy of Fallot. In Griffin BP, Topol EJ, ed. Manual of cardiovascular medicine. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. P. 647-651.
32. Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E. et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2762-70.
33. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1999; 341: 1-7.
34. Priori S.G., Grotti L. Idiopathic ventricular fibrillation. Cardiac Electrophysiology Rev 1999;3: 198-201.

Поступила 06.04.2010

Принята в печать 28.08.2010

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ПРОБЛЕМА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин

Рязанский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова
390026, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата

Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин

Рязанский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова. 390026, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

Рассмотрены основные вопросы эпидемиологии и стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Показано, что наиболее эффективным методом профилактики ВСС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Однако в связи с редким использованием в практике данной технологии основным направлением профилактики в настоящее время является лекарственная терапия. Дан обзор различных лекарственных средств. Показано, что наибольшей доказательной базой и эффективностью среди них обладают бета-блокаторы.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, бета-блокатор, стратификация риска.

РФК 2011;7(2):212-218

Sudden cardiac death: problem of risk stratification and choice of therapy

E.V. Filippov*, S.S. Yakushin

Ryazan State Medical University. Stroykova st. 96, Ryazan, 390026 Russia

The main issues of sudden cardiac death (SCD) epidemiology and risk stratification were considered. High efficacy SCD prevention with implanted cardioverter-defibrillators is shown. However they are rarely implemented in the real practice. That is why the main current approach to SCD prevention is pharmacotherapy. Overview of various drugs is given. The largest evidence base and proven efficacy have beta-blockers among all available drugs for SCD prevention.

Key words: sudden cardiac death, beta-blocker, risk stratification

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):212-218

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.philippov@gmail.com

Введение

В настоящее время внезапная сердечная смерть (ВСС) представляет одну из важнейших проблем кардиологии. Один из ведущих специалистов по изучению этой проблемы Bernard Lown писал: «Каждые девяносто секунд в течение суток от кардиологического заболевания внезапно и неожиданно умирает один человек. Внезапная смерть — наиболее катастрофическое проявление болезни сердца — приходит без предупреждения, как тать в ночи. Смерть является первым и последним признаком наличия болезни сердца у 25% жертв. В случаях, когда пациенты страдают сердечными заболеваниями, смерть наступает у 60%» [1].

Под ВСС понимают «естественную смерть от сердечных причин, проявляющуюся внезапной потерей сознания в течение одного часа от момента возникновения острых симптомов заболевания». Необходимо также подчеркнуть, что сведения о предшествующих сердечных заболеваниях могут как присутствовать, так и отсутствовать, однако наступление смерти и время ее развития являются неожиданными [2].

В настоящее время ВСС составляет 15-20% всех случаев ненасильственной смерти среди жителей эконо-

мически развитых стран. Распространенность внезапной смерти у мужчин составляет 21%, а у женщин — 14,5% [3]. В Paris Prospective Study I (1999) было показано, что большинство ВСС происходят дома (80%) и только 15% — в общественных местах; 40% смертей развивается без свидетелей [4]. Структура ВСС представлена на рис. 1.

По данным Weisfeldt M.L. и соавт. [6], среди 12 930 ВСС, произошедших вне больницы, 74% случились дома, а 26% — в общественном месте. При этом процент выживших в общественных местах составлял 34% (против 12%, если пациент перенес ВСС дома,



Рис. 1. Структура ВСС (по данным Gabriel Gregoratos, 2002) [5]

Сведения об авторах:

Филиппов Евгений Владимирович — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

$p=0,04$). Также в этом исследовании было продемонстрировано, что скорая медицинская помощь (СМП) приезжает в течение 7 мин более чем к 75% пациентов. Время приезда СМП свыше 7 мин приводит к уменьшению встречаемости фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии на 50-60% и, соответственно, к уменьшению смертности. В случаях наличия свидетеля смерти встречаемость желудочковой аритмии увеличивается. Так, у пациентов с развившейся дома ВСС встречаемость ФЖ составила 25% при приезде СМП, 35% — при наличии свидетеля смерти, 36% — в случае применения дефибриллятора. Если ВСС развивалась в общественном месте, ФЖ встречалась значительно чаще и составляла 38%, 60% и 79%, соответственно [6].

Главным этиологическим фактором ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС), вклад которой в развитие этого грозного осложнения составляет 75-80%. Согласно результатам исследований последних лет, показано, что около 60% случаев ИБС клинически проявляются острым коронарным синдромом, еще в 24% случаев развивается стабильная стенокардия, в остальных 16% — ВСС [7]. Второе место среди причин ВСС занимают дилатационная кардиомиопатия и хроническая сердечная недостаточность (11-14% всех случаев). Вместе эти заболевания дают более 90% всех внезапных смертей в мире. Остальные заболевания вносят значительно меньший вклад в развитие ВСС.

Стратификация риска ВСС

Стратификация риска определяет стратегию профилактики ВСС. В большинстве исследований по ВСС приводятся следующие факторы риска, характерные для ИБС:

1. Табакокурение, по данным Framingham Study, повышает риск ВСС в зависимости от возраста в 2-3 раза. Поэтому прекращение курения — одно из главных условий в профилактике ВСС [8].

2. Чрезмерное употребление алкоголя (более 40 г/сут в пересчете на этанол) также увеличивает относительный риск ВСС в 3 раза, что может быть связано с развитием у пациентов феномена «праздничного сердца» и желудочковых аритмий, что, в свою очередь, приводит к ВСС. По данным Ганелиной И.Е. и соавт., у 46,7% пациентов до 49 лет, умерших внезапно, выявлялся алкоголь в крови [9].

3. Выявлена взаимосвязь гипертонической болезни и сахарного диабета с ВСС. Случаи ВСС увеличивались с развитием у пациентов гипертрофии левого желудочка. Отягощенная наследственность по ВСС также является фактором риска. По данным Paris Prospective Study I, риск ВСС для детей, рожденных от отца и матери, имеющих в анамнезе остановку сердца, составлял 9,44 (рис. 2) [4].

4. Важное влияние на развитие ВСС также оказывают психосоциальные факторы. Показано, что пациенты с

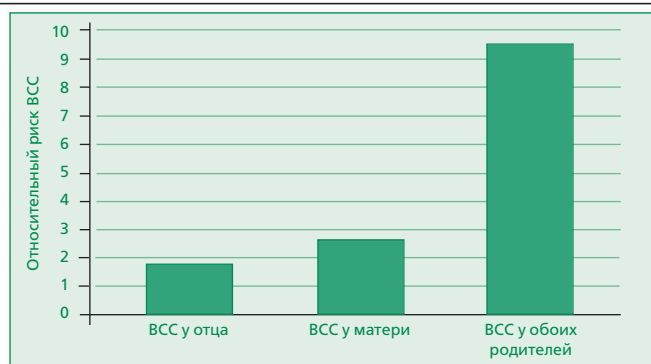


Рис. 2. Наследственный риск ВСС (по данным Paris Prospective Study I, 1999) [4]

низким уровнем образования, неквалифицированные рабочие имеют более высокий риск ВСС. Это, видимо, связано с большим распространением в этой группе традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Тревожно-депрессивные расстройства также повышают риск ВСС за счет активации симпатической нервной системы и развития нарушений variability сердечного ритма (ВСР). В ряде работ было показано, что назначение антидепрессантов этой группе пациентов улучшает показатели ВСР [10].

5. Низкая физическая активность и частота сердечных сокращений более 70 уд/мин могут ассоциироваться с увеличением риска ВСС. Однако данные по этим факторам риска остаются противоречивыми [10].

Тем не менее, все вышеперечисленные факторы риска имеют низкую предсказательную ценность и не могут использоваться в стратификации ВСС, но влияние на них позволяет снизить риск ВСС.

Поскольку подавляющее большинство пациентов с ВСС имели в анамнезе ИБС и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН), то прогнозирование внезапной смерти у этой популяции имеет первоочередное значение. В табл. 1 представлены рекомендации по диагностике и стратификации ВСС у пациентов с ИБС.

По данным исследований Болдуевой С.А., наиболее информативными показателями относительного риска ВСС являются поздние потенциалы желудочков, ФВ левого желудочка, значимые желудочковые аритмии, перенесенный инфаркт миокарда, гипотензия при ортостатических пробах (табл. 2). Предсказательная точность этих факторов составила 99,2%, положительная предсказательная ценность — 78,8% [12].

Профилактика ВСС с помощью имплантируемых устройств

Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в профилактике ВСС основано на преимущественно аритмическом механизме развития ВСС (до 90%), когда остановка кровообращения является следствием внезапно развившейся фибрилляции желудочков или ЖТ. Функциональные возможности со-

Табл. 1. Стратификация риска ВСС у пациентов с доказанной ИБС (адаптировано из [10, 11])

Класс рекомендаций	Методы диагностики	Уровень доказательности
I	ЭКГ	A
	Холтеровское мониторирование ЭКГ	A
	Длительная регистрация ЭКГ с помощью имплантируемых устройств	B
	Коронароангиография при полиморфной ЖТ и подозрении на острую ишемию	C
	ЭФИ при подозрении на ЖТ	B
	ЭФИ при тахикардии с широкими комплексами	C
IIa	ЭФИ при ФВ левого желудочка менее 40% и неустойчивой ЖТ	B
	Альтернация зубца Т	A
	МРТ, КТ при неинформативности ЭхоКГ	B
	Коронароангиография у пациентов с ЖТ/ФЖ для исключения значимого поражения артерий	C
IIb	ЭКГ высокого разрешения (поздние потенциалы желудочков)	B
	ВСП	B
	Турбулентность синусового ритма	B
	Барорефлекторная чувствительность	B

ЭФИ – электрофизиологическое исследование, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФВ – фракция выброса, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ВСП – вариабельность сердечного ритма

Табл. 2. Наиболее информативные показатели в стратификации риска ВСС (по [12] в модификации авторов)

Показатель	Относительный риск	95% ДИ	p
Поздние потенциалы желудочков	22,8	3,2-84,5	0,033
ФВ левого желудочка	4,7	1,5-15,4	0,038
Желудочковые аритмии	3,2	1,7-13,7	0,001
Перенесенный инфаркт миокарда	2,6	1,1-4,8	0,043
Гипотензия при ортостатических пробах	1,9	1,1-3,6	0,028

ДИ – доверительный интервал

временных ИКД позволяют прерывать подобные аритмии в подавляющем большинстве случаев. Восстановление синусового ритма происходит с помощью нанесения электрического разряда. Выраженное снижение ВСС и улучшение прогноза у разных категорий пациентов позволило рекомендовать такие устройства к применению в клинической практике. На основании обширной доказательной базы ИКД имеется и высокий класс показаний к их установке (табл. 3). ИКД сегодня следует

Табл. 3. Показания и рекомендации для использования ИКД (адаптировано из [13])

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	
I	ИКД показана выжившим после ВСС вследствие развития желудочковой аритмии, если доказано, что ее причина не носила обратимый характер	A
	ИКД показана пациентам со структурной патологией сердца и спонтанной устойчивой ЖТ	B
	ИКД показана пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%) и ХСН II-III ФК по NYHA вследствие перенесенного ОИМ (не менее чем 40 дней назад)	A
	ИКД показана пациентам с ДКМП и дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%) и ХСН II-III ФК по NYHA	B
	ИКД показана пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ<30%) и ХСН I ФК по NYHA вследствие перенесенного ОИМ (не менее чем 40 дней назад)	B
	ИКД показана пациентам с неустойчивой ЖТ и с дисфункцией ЛЖ (ФВ<40%) и индуцируемой устойчивой ЖТ или ФЖ при проведении ЭФИ	B
IIa	Имплантацию ИКД можно считать обоснованной для пациентов с рецидивирующими устойчивыми ЖТ вследствие инфаркта миокарда с нормальной функцией ЛЖ	C
	Имплантацию ИКД можно считать обоснованной для пациентов с обмороками неясного генеза, значимой дисфункцией ЛЖ и ДКМП	C
IIb	ИКД может рассматриваться в качестве средства профилактики ВСС у пациентов с неишемическими заболеваниями сердца, дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%), имеющих ХСН I ФК по NYHA	C
III	ИКД не показана пациентам, прогнозируемый срок жизни которых не превышает 1 года, даже если они имеют показания, соответствующие классам I, IIa и IIb	C

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ – левый желудочек,
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС, а также как средство лечения неустрашимых желудочковых аритмий.

Несмотря на значительную эффективность ИКД, его применение ограничено высокой стоимостью. Согласно данным EHRA White Book Data, количество имплантаций ИКД в мире не превышало 74 устройств на одну страну. Таким образом, реальным методом профилактики ВСС остается лекарственная терапия [14].

Табл. 4. Влияние бета-блокаторов на профилактику общей смертности и ВСС (адаптировано из [15])

Исследование/препарат	Количество пациентов	Период наблюдения	Конечные точки	p	Снижение относительного риска
CIBIS/бисопролол	641	1,9 года	ОС	0,22	21%
			ВСС	нд	11%
CIBIS II/бисопролол	2647	1,3 года	ОС	<0,0001	32%
			ВСС	0,0011	43%
MERIT-HF/метопролол XL	3991	1 год	ОС	0,00009	32%
			ВСС	0,0002	39%
BEST/буциндопол	2708	2,0 года	ОС	0,10	8%
			ВСС	0,21	11%
CAPRICORN/карведилол	1959	1,3 года	ОС	0,031	22%
			ВСС	0,098	26%
COPERNICUS/карведилол	2289	10,4 мес.	ОС	0,0014	33%
COMET/ карведилол и метопролол	1511	58 мес.	ОС	0,002	14%

ОС – общая смертность, нд – недостаточно, p – уровень достоверности различий

Бета-блокаторы в профилактике ВСС

Профилактика ВСС – это, прежде всего, профилактика ИБС и ХСН. Вероятность смертельного исхода, в том числе и внезапного, будет зависеть от выраженности поражения коронарного русла, нарушения функции левого желудочка, явлений сердечной недостаточности, наличия жизнеугрожающих аритмий. Поэтому стратегическим направлением в профилактике ВСС являются ранняя диагностика заболевания сердца, адекватное лечение данного заболевания и его осложнений. В настоящее время известно, что целый ряд лекарственных препаратов, использующихся в клинической практике, обладает способностью снижать риск ВСС. К таким препаратам относят бета-блокаторы (БАБ), статины, ингибиторы АПФ, ацетилсалициловую кислоту, антагонисты альдостерона и некоторые другие.

Бета-блокаторы являются эффективными препаратами в подавлении желудочковой эктопической активности и снижении риска ВСС у целого ряда пациентов с органической патологией сердца независимо от наличия или отсутствия ХСН. Эта группа препаратов является более безопасной по сравнению с другими антиаритмическими препаратами и может использоваться у подавляющего большинства пациентов с высоким риском ВСС. В среднем БАБ снижают риск смерти, инфаркта миокарда и ВСС на 25% [15].

Механизм действия БАБ включает в себя адренергическую блокаду рецепторов, подавление симпатической активности, влияние на частоту сердечных сокращений и возможное ингибирование рианодиновых рецепторов, ответственных за увеличение концентрации внутриклеточного кальция. Более того, БАБ могут снижать уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона, блокируя β_1 -адренорецепторы клеток юкстагломерулярного аппарата [16]. Улучшение функции и

структуры левого желудочка, связанной с уменьшением его размеров и увеличением фракции выброса, также играет важную роль в профилактике аритмических событий. Все эти эффекты характерны для БАБ без внутренней симпатомиметической активности.

Бета-блокаторы изучаются в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с 60-х гг. прошлого века. Большинство РКИ было выполнено еще до внедрения в широкую клиническую практику ангиопластики, стентирования, тромболизиса, аспирина, ингибиторов АПФ и статинов. Однако, основываясь на современных данных, принято считать, что БАБ оказывают свой эффект независимо от того, использовался ли тромболизис, статины и др. [17]. Влияние БАБ на общую смертность и ВСС показано в табл. 4.

Одним из первых исследований, продемонстрировавших снижение смертности у пациентов с ХСН, было РКИ The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy, где было показано, что снижение риска смерти и потребности в трансплантации сердца составило 34% ($p=0,058$) [18]. Исследование CIBIS проводилось на похожей группе пациентов и показало незначимое снижение смертности у пациентов в группе бисопролола [19]. Однако повторное РКИ CIBIS II с большим количеством пациентов продемонстрировало достоверное снижение общей смертности и ВСС у пациентов с симптомами ХСН и ФВ менее 35% независимо от тяжести и этиологии ХСН [20]. В РКИ MERIT-HF метопролола сукцинат добавлялся к стандартной терапии, что также привело к снижению смертности от ВСС у пациентов с ХСН II-IV ФК и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% [21].

Исследование COMET, которое проводилось у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ менее 35%, сравнивало эффективность карведилола и метопролола тартрата. В исследование были включены 3 029 пациентов, период

наблюдения составил в среднем 1,4 года, и было показано, что снижение смертности в группе карведилола было на 17% больше (33,9% против 39,5%, $p=0,0017$). Однако при сравнении ЧСС в двух группах больных было установлено, что дозы метопролола в этом РКИ (в среднем 85 мг/сут) были неадекватные. Очевидно, что такие низкие дозы не могли обеспечить хорошую адренергическую блокаду. Дальнейшее наблюдение более 24 месяцев показало значительное увеличение ВСС, что, по мнению авторов, ассоциировалось с отменой БАБ [22].

Следующей вехой в изучении БАБ были исследования у пациентов с тяжелой ХСН (IV ФК и ФВ ЛЖ менее 25%), где также было продемонстрировано уменьшение случаев ВСС (COPERNICUS) при приеме карведилола [23]. В РКИ BEST исследователи тоже предполагали получить снижение смертности у пациентов с застойной ХСН. Однако исследование было остановлено досрочно в связи с неэффективностью буциндолола (недостовверное снижение смертности) [15].

Эффективность селективных БАБ у пациентов с ИБС была показана в 1983 г. в Гетеборгском исследовании. В исследование были включены 1 395 пациентов с острым инфарктом миокарда. Пациентам назначался метопролол 15 мг внутривенно, затем 200 мг/сут перорально. За 90 дней снижение сердечно-сосудистой смертности составило 36% ($p<0,03$) [24]. Способность селективных БАБ уменьшать риск ВСС у пациентов с острым инфарктом миокарда была продемонстрирована в 1985 г. в похожем исследовании MIAMI (5 778 пациентов). Пациентам с инфарктом миокарда (с симптомами не более 24 ч) после госпитализации внутривенно вводили 15 мг метопролола, затем они продолжали его прием перорально 200 мг/сут. Было продемонстрировано, что риск смерти у пациентов в группе БАБ снижался на 29%. Риск фибрилляции желудочков также снижался в течение 6-15 дн (24 эпизода против 54 эпизодов в группе плацебо) [25].

Целью всех дальнейших исследований было продемонстрировать снижение общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В РКИ Stockholm Metoprolol Study (1985) метопролол давался пациентам в течение 3 лет после перенесенного инфаркта миокарда. Часть пациентов наблюдалась и после завершения исследования. Было показано, что в течение трех лет снижение общей смертности составило 34%, от ИБС — 23%, случаев ВСС на 59% [26]. Huikuri H.V. и соавт. в РКИ MRFIT, включившем 700 пациентов с острым инфарктом миокарда показали, что длительная терапия селективными БАБ (43 ± 15 мес) может приводить к снижению общей смертности и ВСС. Дополнительный анализ исследования выявил, что 95% пациентов в течение 2 лет продолжали принимать БАБ, и за это время

количество ВСС было минимальным. Отмена БАБ, по мнению авторов, привела к драматическому увеличению ВСС в последующем [27].

Следующим этапом было изучение эффектов селективных БАБ у пациентов после острого инфаркта миокарда, осложненного систолической дисфункцией левого желудочка. Так, РКИ CAPRICORN продемонстрировало снижение ВСС в среднем на 26% у этой группы пациентов. То же было показано и в ряде других исследований [28,29].

Однако в исследовании MUSTT [30] при оценке эффективности БАБ, антиаритмиков и ИКД у пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ менее 40% и нестойкой ЖТ было выявлено, что группа пациентов, находившихся на БАБ, ассоциировалась со снижением общей смертности (50% против 66% у пациентов без БАБ, $p=0,0001$), однако значимого снижения ВСС достигнуто не было ($p=0,2344$). Снижение риска аритмических событий также было недостоверно и составило от 12 до 19%. Также при анализе группы с ИКД было установлено, что в группе пациентов, получавших БАБ, смертность составила 23% против 27% в группе без БАБ ($p=0,30$). Такой результат был связан с небольшим количеством пациентов, что ограничило мощность исследования [30].

Несколько мета-анализов показали, что терапия БАБ ассоциируется со значимым снижением общей смертности и у пациентов с застойной ХСН. В мета-анализе 18 РКИ у пациентов с ХСН было продемонстрировано, что снижение риска смерти составило 32%, а снижение риска смерти и госпитализации — 37%. В другом мета-анализе, включившем уже 31 исследование, в 13 РКИ было показано снижение ВСС на 51%. Было также выявлено положительное влияние данной группы препаратов при длительном наблюдении на пациентов с разными профилями риска. Причем чем выше был риск ВСС, тем более эффективными оказывались БАБ [31-34].

Все это с 2001 г. позволило включить БАБ в рекомендации по первичной и вторичной профилактике ВСС и присвоить им I класс показаний [11].

Среди всех селективных БАБ по их способности влиять на прогноз и ВСС у пациентов с ИБС на первое место в настоящее время выходят метопролол и карведилол. Причем из них самую большую доказательную базу имеет метопролол. Этот препарат обладает липофильными свойствами, что позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер и поддерживать высокий парасимпатический тонус [16,35]. Также для него характерны и все остальные эффекты селективных БАБ.

Однако после появления новой пеллетной формы метопролола с замедленным высвобождением в виде другой соли (метопролола сукцинат) вопрос, какая из солей метопролола лучше в предотвращении неблагоприятных исходов ИБС (в том числе ВСС), вновь был открыт.

В двух РКИ по оценке эффективности метопролола

Табл. 5. Результаты исследования COMMIT [37]

Конечная точка	Метопролол сулцинат	Плацебо	p
Смерть, повторный инфаркт, остановка сердца	9,5	9,9	>0,1
Все случаи смерти	7,7	7,8	>0,1
Повторный инфаркт	2,0	2,5	0,002
Остановка сердца	5,5	5,8	>0,1
Кардиогенный шок	5,0	3,9	<0,00001

сулцината у пациентов с ХСН II-IV ФК были получены противоречивые данные. Если в MERIT-HF данный БАБ достоверно снижал общую смертность (34%, $p=0,00009$) и ВСС (41%, $p=0,0002$), то в исследовании RESOLVD этого продемонстрировано не было [21,36].

Учитывая данные, полученные в исследованиях с метопролола тартратом на пациентах с острым инфарктом миокарда, была сделана попытка показать такую же эффективность и у метопролола сулцината. РКИ COMMIT/CCS-2, куда были включены более 45 000 пациентов, было призвано показать снижение смертности при приеме этого препарата. Однако не было получено значимых различий между группой метопролола и плацебо (табл. 5) [37].

При сравнении влияния метопролола тартрата и сулцината на прогноз пациентов с ИБС было показано, что клиническая эффективность метопролола не зависит от его соли. Они в равной степени снижают смертность, риск ВСС и частоту повторных инфарктов [36].

При сравнении таблетной формы с контролируемым высвобождением (Эгилок Ретард, Egis) и простой лекарственной формы метопролола тартрата (Эгилок, Egis) выбор должен быть основан на фармакокинетике препаратов. Форма с замедленным (контролируемым) высвобождением (Эгилок Ретард) обеспечивает постепенное увеличение плазменных концентраций свободного метопролола и более высокие концентрации через 24 ч после приема, за счет чего может назначаться один раз в день. Простая лекарственная форма (Эгилок) требует двукратного дозирования в течение сут. Известно, что прием селективных БАБ 24-часового действия приводит к стабильной блокаде кардиотоксических эффектов катехоламинов, чего может не наблюдаться на препаратах 12-часового действия. Однако в ряде исследований была показана сравнимая эффективность как 12-часового, так и 24-часового действия препаратов при условии их правильного приема [36].

Другие лекарственные препараты в профилактике ВСС

Применение ингибиторов АПФ у пациентов после инфаркта миокарда с/без признаков ХСН привело к снижению ВСС до 30-54%. Вторая не менее эффективно уменьшающая частоту ВСС группа препаратов — бло-

каторы рецепторов альдостерона. Исследование RALES продемонстрировало снижение относительного риска ВСС на 30%. Эти результаты были получены в достаточно большом исследовании, охватившем 6 632 пациентов с дисфункцией левого желудочка, выживших после острого инфаркта миокарда. В этом крупномасштабном рандомизированном исследовании применение блокатора альдостерона эплеренона способствовало снижению смертности от всех причин, которая была первичной конечной точкой исследования (относительный риск 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96; $p=0,008$). Смертность от ВСС при приеме эплеренона также значительно уменьшилась (относительный риск 0,79; 95% ДИ 0,64-0,97; $p=0,03$). Наконец, по данным нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований, препараты, снижающие концентрацию липидов, могут уменьшить не только общую смертность, но и частоту ВСС у пациентов с ишемией [15].

Антиаритмические препараты (кроме БАБ) не являются, в силу ряда причин, средствами первичной профилактики ВСС (табл. 6), однако их назначение может быть полезно с целью вторичной профилактики, например, у пациентов со значимыми желудочковыми аритмиями. В таких ситуациях выбор среди данной группы препаратов бу-

Табл. 6. Антиаритмические препараты в первичной профилактике ВСС (адаптировано из [39])

Антиаритмик	Количество пациентов	Относительный риск смерти	p
Антагонисты натриевых каналов у пациентов после инфаркта миокарда			
Класс IA	6582	1,19 (0,99-1,44)	0,07
Класс IB	14033	1,06 (0,89-1,26)	0,50
Класс IC	2538	1,31 (0,95-1,79)	0,0006
Флекаинид	1455	3,6 (1,7-8,5)	0,0006
III класс антиаритмиков			
Амиодарон	6500	0,87 (0,78-0,99)	0,03
-	-	0,71 (0,59-0,85)	0,0003
Соталол	3121	1,065 (1,15-2,36)	<0,006
-	-	1,77 (1,15-2,74)	0,0008
Дофетилид	1518	0,95 (0,81-1,11)	>0,05
ОИМ — острый инфаркт миокарда			

дет ограничен только соталолом и амиодароном, причем эффективность амиодарона будет значительно усиливаться при одновременном приеме с БАБ [38].

Заключение

Профилактика ВСС — это, прежде всего, профилактика ИБС и ХСН. В настоящее время существует эффективный метод предотвращения ВСС и улучшения прогноза пациентов, такой как имплантация ИКД. Однако ИКД на современном этапе недоступен многим пациентам с высоким риском, поэтому лекарственная терапия остается главной в лечении этой группы пациентов. Среди всех препаратов БАБ обеспечивают наиболее значимый эффект (снижение риска ВСС составляет в среднем 25% у различных групп пациентов) и имеют наибольшую доказательную базу. Более того, назначение других препаратов к БАБ еще больше снижает

риск ВСС. Таким образом, в профилактике ВСС у пациентов с ИБС и ХСН должны использоваться все группы препаратов, обладающие доказанной эффективностью.

Внедрение всех методов профилактики и прогнозирования ВСС привело к тому, что выживаемость пациентов высокого риска выросла. Bernard Lown писал: «Раньше кардиолог редко встречал пациента с желудочковой тахикардией, а теперь это обычное явление. Если раньше больной, как правило, не выживал после двух или трех приступов желудочковой тахикардии, то теперь есть пациенты, которые перенесли сотни таких приступов. Появилась и расширилась целая область аритмологии с инновационными технологиями для диагностики и лечения. Спасено бесчисленное количество жизней. Я поражен, как быстро, будто за день, это все распространилось по всему миру и стало повсюду общепринятым лечением».

Литература

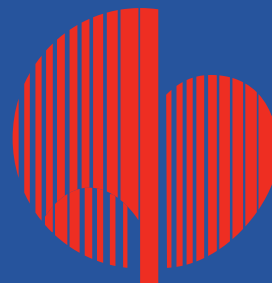
- Lown B. The lost art of healing. Boston: Houghton Mifflin Company; 1996.
- Libby P, Bonow R.O., Zipes D.P., Mann D.L. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- de Vreede-Swagemakers J.J., Gorgels A.P., Dubois-Arbouw W.J., et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1500-05.
- Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99(15):1978-83.
- Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
- Weisfeldt M.L., Everson-Stewart S., Sitlani C. et al. Ventricular Tachyarrhythmias after Cardiac Arrest in Public versus at Home. *N Engl J Med* 2011;364:313-21.
- Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kisilitsina O.N. Randomized clinical trials for the prevention of sudden cardiac death: principles and totals. *Annali Aritmologii* 2010;2:5-14. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. Рандомизированные клинические исследования по профилактике внезапной сердечной смерти: принципы и итоговые показатели. *Анналы Аритмологии* 2010;2:5-14).
- Oganov R.G., Shal'nova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular disease. М.: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009).
- Ganelina I.E., Churina S.K. Professional composition of patients with myocardial infarction and sudden death from coronary heart disease aged 49 years. *Sovetskaya Meditsina* 1986;4:65-70. Russian (Ганелина И.Е., Чурина С.К. Профессиональный состав больных инфарктом миокарда и умерших внезапно от ИБС в возрасте до 49 лет. *Советская Медицина* 1986;4:65-70).
- Ardashev A.V., editor. Clinical arrhythmology. Moscow: Medpraktika-M; 2009. Russian (Ардашев А.В., редактор. Клиническая аритмология. М.: Медпрактика-М; 2009).
- Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-e484.
- Boldueva S.A., Shabrov A.V., Leonova I.A. et al. Clinical and psychological factors affecting sudden death risk in myocardial infarction patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;7:33-37. Russian (Бондужева С.А., Шабров А.В., Леонова И.А. и др. Клинико-психологические факторы, влияющие на риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;7:33-37).
- Committee of Experts on SARC. Arrhythmia: Clinical guidelines for the electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Комитет экспертов ВНОА. Аритмология: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2010).
- Brugada J., Vardas P., Wolpert C. The EHRA White Book 2009. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. France: ESC; 2009.
- Capucci A., editor. Sudden Cardiac Death. Italy: Informa UK Ltd; 2007.
- Reiken S., Wehrens X.H., Vest J.A. et al. Beta-Blockers Restore Calcium Release Channel Function and Improve Cardiac Muscle Performance in Human Heart Failure. *Circulation* 2003;107:2459-66.
- Committee of Experts on SCRF. National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. М.: 2009. Available on: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Russian (Комитет экспертов ВНОК. Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: 2009. Доступно на: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>).
- 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1998;351 (9110):1180-81.
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-73.
- CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
- Wollert K.C., Drexler H. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the beta-blocker world? *Circulation* 2002;106:2164-66.
- Hjalmarson A., Herlitz J., Holmberg S. et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(6Pt2):126-32.
- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6(3):199-226.
- Olsson G., Rehnqvist N., Sjögren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(6):1428-37.
- Heikki V., Huikuri, Tapanainen J.M. et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652-58.
- The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Nuttall S.L., Toescu V., Kendall M.J. Beta Blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction [Letter]. *BMJ* 2000;320(7234):581.
- Wyse D.G., Talajic M., Hafley G.E., et al. Singh for the MUSTT Investigators Antiarrhythmic drug therapy in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT): drug testing and as-treated analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:344-51.
- Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184-91.
- Brophy J.M., Joseph L., Rouleau J.L. β -blockers in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.
- Lee S., Spencer A. Beta-blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction: a meta-analysis. *J Fam Pract* 2001;50:499-504.
- Cleophas T.J., Zwinderman A.H. Beta-blockers and heart failure: meta-analysis of mortality trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:383-88.
- Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80(9B):351-391.
- Kuleshova E.V. What does provide a clinical efficacy of metoprolol? *Rational Pharmacother Card* 2010;6(3):370-375. Russian (Кулешова Э.В. Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола? *РФК* 2010;6(3):370-75).
- COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- Bunin Yu.A. The possibilities of antiarrhythmic therapy in primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias. *Rational Pharmacother Card* 2010;6(6):870-875. Russian (Бунин Ю.А. Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями. *РФК* 2010;6(6):870-75).
- Priori S.G., Zipes D.P. Sudden cardiac death. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2006.

Поступила 28.03.2011

Принята в печать 28.03.2011

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

Российский кардиологический
научно-производственный комплекс



«ИННОВАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ»

www.cardioweb.ru

*Всероссийская научно-
практическая конференция
(ежегодная сессия Российского
кардиологического
научно-производственного
комплекса)*

**7-8 июня 2011 года
Москва**





Положа руку на сердце



КАРДИОМАГНИЛ®

Уникальная низкодозовая комбинация
АСК и гидроксида магния для первичной
и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксида магния в России
- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ ЛЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНЫМ?

И.В. Зотова*, Д.А. Затеищikov

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации.
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, дом 21

Особенности анти тромботической терапии у больных с артериальной гипертензией. Можно ли сделать лечение безопасным?

И.В. Зотова*, Д.А. Затеищikov

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, дом 21

Наличие артериальной гипертензии (АГ) является веским основанием для постановки вопроса о необходимости применения анти тромботических препаратов. Вместе с этим, повышение артериального давления ассоциировано с увеличением риска развития геморрагических осложнений. Обсуждают возможные способы минимизации геморрагического риска у различных групп больных АГ, которые нуждаются в приеме анти тромботических препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ацетилсалициловая кислота, варфарин, атеротромбоз.

РФК 2011;7(2):219–226

Peculiar properties of antithrombotic therapy in patients with arterial hypertension. Is it possible to do the treatment safe?

I.V. Zotova*, D.A. Zateyshchikov

Teaching and Research Medical Center, Department of Affairs of the President of Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

Arterial hypertension (HT) is a reason for raising a question about need for antithrombotic therapy. At the same time, increased blood pressure associated with an increased risk of hemorrhagic complications. Possible ways to minimize the hemorrhagic risk in different groups of hypertensive patients who need in antithrombotic therapy are discussed.

Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, acetylsalicylic acid, warfarin, atherothrombosis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):219–226

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): irinazotova@bk.ru

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в современном мире крайне высока. По данным ВОЗ, повышение артериального давления (АД) является наиболее важной обратимой причиной преждевременной смерти во всем мире [1]. В патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ часто лежат тромбозы и тромбозмболии. В настоящее время доказано, что применение анти тромботических препаратов у больных АГ эффективно предотвращает развитие ССО. К сожалению, анти тромботическая терапия сопровождается некоторым увеличением риска развития кровотечений. Более того, сам факт наличия у больного АГ может повышать геморрагический риск. Таким образом, АГ, с одной стороны, повышает риск развития тромботических и тромбозмобических осложнений, а с другой — увеличивает риски анти тромботического лечения. В статье обсуждаются возможные пути решения данной проблемы.

Тактика анти тромботической терапии у больных с АГ без фибрилляции предсердий

Больные без клинических признаков атеросклероза.

Целесообразность назначения анти тромботических препаратов пациентам с АГ, не имеющим клинических признаков атеросклероза, вызывает оживленную дискуссию. С одной стороны, повышение АД является одним из основных факторов риска геморрагического инсульта и этот риск еще больше повышается на фоне приема анти тромботических препаратов. С другой стороны, в ряде крупных рандомизированных исследований по первичной профилактике установлено, что прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) сопровождается снижением риска развития ССО.

В крупном проспективном международном исследовании HOT, в которое были включены более 19 000 больных, специально анализировали эффективность и безопасность назначения ацетилсалициловой кислоты у больных АГ. Было убедительно показано, что эффективность АСК (75 мг в день) зависит от степени исходного повышения АД. Наибольшее снижение сердечно-сосудистого риска зарегистрировано у больных с тяжелой АГ [2]. Результаты этого фундаментального исследования легли в основу современных рекомендаций по лечению больных АГ.

Сведения об авторах:

Зотова Ирина Вячеславовна — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и общей терапии УНМЦ УД П РФ

Затеищikov Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор той же кафедры

Согласно национальным рекомендациям по ведению больных с АГ, низкие дозы АСК (75-150 мг в день) для первичной профилактики показаны пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня креатинина или с очень высоким риском развития ССО. Критериями очень высокого риска являются сочетание АГ 3 степени (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.) с одним и более факторами риска, сочетание АГ 3 степени с сахарным диабетом или поражением органов-мишеней, а также сочетание АГ (любая степень повышения АД) с ассоциированными клиническими состояниями. Согласно этому документу, для минимизации риска развития геморрагического инсульта начинать терапию АСК можно только при адекватном контроле АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) [3].

Удобная схема оценки баланса пользы и риска от терапии АСК у больных АГ, не имеющих клинических признаков атеросклероза, предложена коллегами из Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям [4]. В основу этих рекомендаций положены результаты нескольких мета-анализов. Один из них включал данные о 51 342 женщинах и 44 114 мужчинах, принимавших АСК в дозах от 75 до 500 мг в день [5]. Установлено, что эффективность АСК различается в зависимости от пола. Прием АСК у женщин сопровождался статистически достоверным снижением риска развития инсульта (отношение шансов [ОШ] 0,76; доверительный интервал [ДИ] 0,63-0,93), при этом не выявлено влияния терапии АСК на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистую смертность. Прием АСК у мужчин сопровождался статистически достоверным снижением риска развития инфаркта миокарда (ОШ 0,68; ДИ 0,54-0,86) и не выявлено влияния на риск развития инсульта и сердечно-сосудистую смертность. Прием АСК не оказывал влияния на общую смертность ни у женщин, ни у мужчин. Согласно данным этого мета-анализа, прием АСК сопровождался увеличением риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и у мужчин (ОШ 1,72; ДИ 1,35-2,20)

и у женщин (ОШ 1,68; ДИ 1,13-2,52). А риск развития геморрагического инсульта достоверно повышался только у мужчин (ОШ 1,69; ДИ 1,04-2,73). Причины половых различий в эффективности и безопасности терапии АСК до сих пор неясны. Возможным объяснением могут служить различия по частоте инфарктов и инсультов у мужчин и женщин, особенности метаболизма АСК, а также большая встречаемость резистентности к АСК среди женщин.

Исходя из этих данных, согласно рекомендациям Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям [4], перед принятием решения о целесообразности терапии АСК у женщин необходимо оценить риск развития инсульта и серьезных кровотечений (в основном из желудочно-кишечного тракта), а у мужчин — риск развития инфаркта миокарда и суммарный риск ЖКК и геморрагического инсульта. Для оценки риска развития инфаркта миокарда и инсульта предложено использовать принятые стратификационные схемы [6,7], разработанные на основании данных Фремингемского исследования.

Установлено, что с увеличением возраста больного существенно возрастает геморрагический риск. В табл. 1 представлены данные о количестве геморрагических осложнений у мужчин разного возраста, принимающих АСК, и ожидаемое число предотвращенных инфарктов миокарда. Геморрагический риск рассчитан на основании анализа данных о больных, не принимающих постоянно другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), не имеющих симптомов поражения желудка и язвенной болезни в анамнезе.

Из этой таблицы видно, что у мужчин 45-59 лет целесообразно назначать АСК, если 10-летний риск ИБС $\geq 4\%$, так как в этом случае мы ожидаем предотвращения 12,8 инфарктов на 1000 пролеченных больных, а суммарный риск развития ЖКК и геморрагического инсульта в этой возрастной группе составляет 9 случаев на 1000 пролеченных больных. Аналогично для мужчин 60-69 лет и 70-79 лет польза терапии АСК пре-

Таблица 1. Эффективность терапии АСК и риск развития геморрагических осложнений у мужчин [по 8]

Ожидаемое число кровотечений на 1000 пролеченных больных, n			
	Возраст 45-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
ЖКК	8	24	36
Геморрагический инсульт	1	1	1
Ожидаемое число предотвращенных инфарктов миокарда на 1000 больных, n			
10-летний риск ИБС	Возраст 45-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
1-3%	3,2-9,6	3,2-9,6	3,2-9,6
4-8%	12,8-25,6	12,8-25,6	12,8-25,6
9-11%	28,8-35,2	28,8-35,2	28,8-35,2
12-20%	38,4-64	38,4-64	38,4-64
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение			

Таблица 2. Эффективность терапии АСК и риск развития геморрагических осложнений у женщин [по 8]

Ожидаемое число кровотечений на 1000 пролеченных больных, n			
	Возраст 45-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
ЖКК	4	12	18
Ожидаемое число предотвращенных инсультов на 1000 больных, n			
10-летний риск инсульта	Возраст 55-59 лет	Возраст 60-69 лет	Возраст 70-79 лет
1-2%	1,7-3,4	1,7-3,4	1,7-3,4
3-7%	5,1-11,9	5,1-11,9	5,1-11,9
8-10%	13,6-17	13,6-17	13,6-17
11-20%	18,7-34	18,7-34	18,7-34
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение			

вышает риск осложнений, если 10-летний риск ИБС составляет $\geq 9\%$ и $\geq 12\%$, соответственно. В настоящее время нет достаточного количества данных для принятия обоснованного решения о назначении АСК мужчинам в возрасте 80 лет и старше. Мужчинам моложе 45 лет не рекомендовано назначать АСК с целью первичной профилактики.

В табл. 2 представлены данные по эффективности и безопасности приема АСК у женщин. Геморрагический риск также рассчитан на основании анализа данных о больных, не принимающих постоянно другие НПВС, не имеющих симптомов поражения желудка и язвенной болезни в анамнезе. Польза от такой терапии превышает риск осложнений при 10-летнем риске инсульта $\geq 3\%$ у женщин в возрасте 55-59 лет, $\geq 8\%$ в возрасте 60-69 лет, и $\geq 11\%$ в возрасте 70-79 лет. Женщинам моложе 55 лет не рекомендовано назначать АСК с целью первичной профилактики. Для решения вопроса о целесообразности такой терапии у женщин ≥ 80 лет нет достаточного числа данных.

Больные с клиническими проявлениями атеросклероза.

У больных АГ, имеющих клинические признаки атеросклероза, показания к антитромботической терапии определяются типом атеросклеротического поражения (ИБС, периферический атеросклероз, перенесенный инсульт и т.д.) и течением заболевания (наличие обострения, например острый коронарный синдром (ОКС), инсульт и прочие или стабильные проявления атеросклероза). В данной статье мы не будем подробно описывать режимы антитромботического лечения у таких больных. Данная информация представлена в Национальных рекомендациях по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и Национальных рекомендациях по лечению больных с ОКС [4,9]. Следует отметить только одно основное положение: у всех больных АГ, независимо от типа атеросклеротического поражения, а соответственно, независимо от типа и режима антитромботического лечения, для снижения риска развития ге-

моррагического инсульта антитромботическую терапию следует начинать после стабилизации уровня АД.

Способы минимизации риска развития геморрагических осложнений.

Основным антитромботическим препаратом, назначаемым больным АГ без фибрилляции предсердий (ФП) с целью первичной или вторичной профилактики, является АСК. Среди серьезных кровотечений, ассоциированных с терапией АСК, ведущее место занимают ЖКК и геморрагический инсульт. Очевидна нецелесообразность использования АСК для предотвращения ишемического инсульта, если цена этого лечения – развитие геморрагического инсульта. Также в целом ряде мета-анализов, включающих более 30 000 больных, доказана роль кровотечений как фактора риска смерти у пациентов с ОКС [10]. В настоящее время нет универсальной шкалы комплексной оценки геморрагического риска у больных АГ. Однако не вызывает сомнений утверждение, что адекватный контроль АД позволяет снизить этот риск. Подтверждение этому факту получено в результате анализа данных крупного американского регистра по острому коронарному синдрому CRUSADE [11]. Разработанная авторами шкала оценки риска развития кровотечений включает уровень систолического артериального давления (табл. 3).

По сумме баллов риск оценивается как очень низкий (≤ 20 баллов по шкале, что соответствовало частоте крупных кровотечений во время госпитализации, равной 3,1%), низкий (21-30 баллов, частота крупных кровотечений во время госпитализации 5,5%), умеренный (31-40 баллов, частота кровотечений 8,6%), высокий (41-50 баллов, частота кровотечений 11,9%) и очень высокий (>50 баллов, частота кровотечений 19,5%). Таким образом, адекватный контроль АД у больных позволяет снизить геморрагический риск. Шкала GRUSADE дает возможность сделать и еще один важный вывод. С точки зрения риска кровотечения, слишком интенсивное снижение АД даже более опасно (!), чем повышение давления >180 мм рт.ст. Иначе говоря, воз-

Таблица 3. Шкала оценки геморрагического риска у больных с острым коронарным синдромом (данные регистра CRUSADE [11])

Показатель	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	<31	9
	31-33,9	7
	34-36,9	3
	37-39,9	2
	≥40	0
Клиренс креатинина	≤15	39
	>15-30	35
	>30-60	28
	>60-90	17
	>90-120	7
	>120	0
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	≤70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
	111-120	10
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	Да	7
Сосудистые заболевания в анамнезе (периферический атеросклероз, НМК)	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	≤90	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
	>201	5

НМК — нарушение мозгового кровообращения

действуя на АД при ОКС, надо постараться не пересердствовать.

Вторым важнейшим способом снижения риска кровотечений у больных АГ является использование минимальных доз АСК. Хорошо доказанным является тот факт, что использование так называемых низких доз АСК (75-162 мг в день) не уступает в эффективности и значительно превышает по безопасности режим приема высоких доз АСК [12]. Однако прием АСК даже в низких дозах увеличивает риск поражения желудочно-кишечного тракта и развития кровотечений в 2-4 раза по сравнению с плацебо. При этом применение кишечнорастворимых форм АСК не способно уменьшить число таких осложнений. Единственным эф-

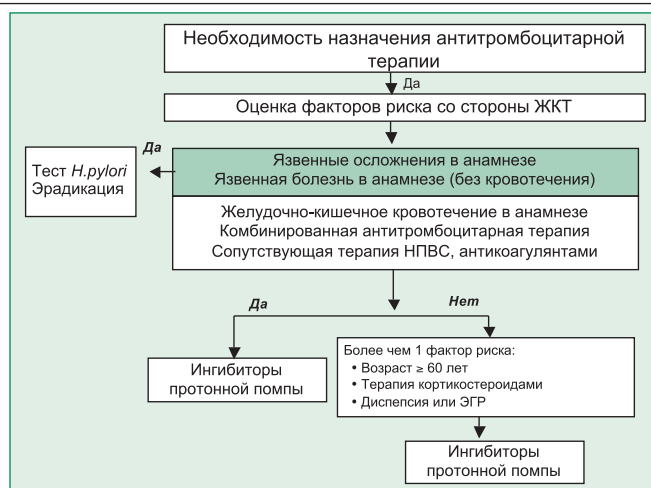


Рисунок 1. Показания для назначения ингибиторов протонной помпы [по 15]

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ЭГР — эзофаго-гастральный рефлюкс

фективным средством снижения риска является использование минимальных из этих низких доз. Например, у пожилых больных прием АСК в дозах 75, 150 и 300 мг сопровождался увеличением риска ЖКК в 2,3, 3,2 и 3,9 раз, соответственно, при этом доза 75 мг не уступала по эффективности большим дозам АСК [13]. Полученные к настоящему моменту данные говорят о том, что для длительного лечения больных с АГ с целью первичной или вторичной профилактики (но вне периода обострения) целесообразно выбирать дозу АСК от 75 до 81 мг в день. Такой режим дозирования позволяет минимизировать геморрагический риск без потери эффективности [14]. В настоящий момент на российском фармацевтическом рынке только один препарат АСК, кардиомагнил (75 мг), содержит дозу, рекомендованную для лечения стабильных пациентов.

В целом ряде клинических ситуаций, помимо использования минимальной из эффективных доз АСК (75 мг в день), требуется дополнительный прием гастропротекторов (ингибиторов протонного насоса) [14]. Показания для назначения препаратов этой группы отражены на рис. 1. Если показанием для назначения ингибиторов протонной помпы является двойная анти-тромбоцитарная терапия (АСК+клопидогрел), предпочтение следует отдавать пантопразолу. Это связано с тем, что наиболее широко применяемый в нашей стране омепразол уменьшает эффективность клопидогрела за счет фармакодинамических взаимодействий.

Тактика антитромботической терапии у пациентов с АГ и ФП

Сочетание АГ с ФП значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Риск смерти при ФП в 2 раза выше, чем при сохраняющемся синус-

Таблица 4. Шкала CHA₂DS₂-VASc (модифицированная бирмингемская схема)

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Предшествующие инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболии	2
Инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

совом ритме. Около 20% всех ишемических инсультов является осложнением ФП [16]. Назначение анти-тромботических препаратов позволяет значительно снизить риск развития ТЭО. Наиболее эффективными препаратами являются непрямые антикоагулянты, в нашей стране в основном используется варфарин. По данным многочисленных исследований, назначение варфарина позволяет уменьшить относительный риск развития ТЭО у больных с ФП в среднем на 62%, в то время как прием антиагрегантных препаратов снижает риск развития ТЭО только на 22% [17]. Однако, как уже говорилось ранее, наличие у больного АГ приводит к некоторому повышению риска кровотечений и, в первую очередь, риска развития геморрагического инсульта. Поэтому принципиальным вопросом, требующим решения у больного с АГ и ФП, является индивидуальная сравнительная оценка рисков развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Форма ФП (постоянная, персистирующая или пароксизмальная) не оказывает влияния на выбор тактики антитромботической терапии.

Оценка риска развития ТЭО

Шкала CHADS₂. Для оценки риска развития ТЭО в настоящее время особенно популярна шкала CHADS₂, которая объединяет результаты крупных когортных исследований AFI и SPAF и оценивает риск в баллах. Преимущества данной шкалы заключаются в простоте и удобстве ее использования. Аббревиатура шкалы складывается из первых букв английских слов, обозначающих факторы риска (Congestive heart failure – застойная сердечная недостаточность; Hypertension – артериальная гипертензия; Age>75 – старческий возраст; Diabetes – сахарный диабет; prior Stroke/transient ischemic attack – инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе). При этом 2 балла приходятся на перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую

атаку и по 1 баллу на каждый из остальных признаков [18,19]. Если сумма баллов ≥2, пациенту должен быть назначен варфарин в дозе, достаточной для поддержания МНО от 2,0 до 3,0 (группа высокого риска), если 1 балл (группа промежуточного риска) – возможен выбор между антиагрегантами и антикоагулянтами. В группе промежуточного риска попадает значительное число больных, при этом однозначных рекомендаций по антитромботической терапии для данной группы не существует. Многие кардиологи выступают за рутинное использование варфарина в группе промежуточного риска, в то время как другие поддерживают избирательное применение антикоагулянтов в этой группе, придавая значение индивидуальному риску кровотечений и желанию больного. Интересный анализ провели Gorin и соавт. [20]. Среди 1012 больных с ФП и суммой баллов по шкале CHADS₂, равной 1 (промежуточный риск), варфарин был назначен 59,9% больных. Срок наблюдения составил 2 года. За это время у 1,9% больных развился инсульт, 10,4% умерли от различных причин. Постоянный прием варфарина оказался независимым фактором благоприятного прогноза (ОШ=0,42; ДИ 0,29-0,6; p<0,0001), при этом назначение антиагрегантов у аналогичных больных не оказывало влияния на прогноз.

Шкала CHA₂DS₂-VASc (модифицированная бирмингемская схема 2009 г.) [21]. Аббревиатура шкалы сформирована из первых букв английских слов, обозначающих факторы риска (табл. 4): Congestive heart failure/LV dysfunction – застойная сердечная недостаточность/систолическая дисфункция ЛЖ, Hypertension – артериальная гипертензия, Age≥75 – старческий возраст, Diabetes mellitus – сахарный диабет, Stroke/TIA/TE – инсульт/транзиторная ишемическая атака/периферические эмболии в анамнезе, Vascular disease – инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз аорты, периферический атеросклероз сосудов ног, Age 65-74 – возраст от 65 до 74 лет, Sex – пол (женский).

Факторы риска разделены на два типа. Определенные факторы риска (по 2 балла) – инсульт, транзиторная ишемическая атака или периферические тромбоэмболии в анамнезе и возраст ≥75 лет. Второй тип – комбинируемые факторы риска (по 1 баллу) – АГ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, возраст 65-74 года, женский пол, поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты). Риск развития инсульта повышается при увеличении суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Так, если сумма баллов равна 1, то риск инсульта составляет 1,3% в год, при 2 баллах – 2,2% в год, а при 9 баллах – 15,2%.

Если сумма баллов составляет 2 и более, необходимо назначение варфарина (целевое МНО 2,0-3,0).

Таблица 5. Шкала расчета риска кровотечения HEMORR₂HAGES

Количество баллов	Факторы риска	Определение
1	Заболевания печени	Цирроз печени, уровни АЛТ или АСТ ≥ 2 ВГН, уровень альбумина < 3,6 г/л
1	Заболевания почек	Скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин
1	Употребление алкоголя	Алкогольная зависимость, алкогольное поражение печени, госпитализации по поводу заболеваний, связанных с алкоголем
1	Новообразования	Наличие опухолей с признаками метастазирования
1	Старческий возраст	> 75 лет
1	Снижение числа тромбоцитов	Количество тромбоцитов < 75 000
1	Нарушения функции тромбоцитов	Регулярный прием антитромботических препаратов или НПВС (за исключением ингибиторов циклооксигеназы-2), заболевания крови в анамнезе
1	Нервные и психические заболевания	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, заболевания, приводящие к частым падениям
1	Инсульт	Ишемический инсульт или инфаркт мозга в анамнезе, подтвержденный инструментально
1	Артериальная гипертензия, не поддающаяся лечению	Уровень систолического АД > 160 мм рт.ст.
1	Анемия	Гематокрит < 30% или гемоглобин < 100 г/л
1	Генетические факторы	Носительство аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3
2	Повторные кровотечения	Госпитализации по поводу кровотечений в анамнезе

ВГН — верхняя граница нормы

Если риск промежуточный (1 балл), врач может выбрать между назначением варфарина и АСК, однако предпочтение следует отдавать варфарину. При низком риске (0 баллов) возможен выбор между назначением АСК или отказом от антитромботической терапии, причем предпочтение следует отдавать отказу от терапии.

Использование шкалы CHA₂DS₂-VASc позволяет с большей долей определенности оценить риск тромбоэмболических осложнений у больных из группы промежуточного риска. Так, при анализе подгруппы из 1084 больных с применением шкалы CHADS₂ в группу промежуточного риска попадали 61,9% больных, а при использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc только 15,1%. Модифицированная бирмингемская шкала вошла в официальные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с ФП в качестве основной шкалы для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений [22].

Как видно из приведенных схем, АГ является одним из ключевых оснований для назначения варфарина.

Оценка риска геморрагических осложнений

Коллективом из Вашингтонского университета предложена шкала риска геморрагического инсульта — HEMORR₂HAGES [23]. Шкала HEMORR₂HAGES составлена на основании анализа результатов Национального регистра по ФП (NRAF). По данным этого же регистра

составлена и шкала риска ишемического инсульта CHADS₂, обсужденная выше. Количество баллов для каждого фактора риска представлено в табл. 5.

Риск геморрагических осложнений существенно возрастал при увеличении количества баллов всего на одну единицу: 1 балл — 2,2% в год, 2 балла — 4,4% в год, 5 баллов и более — 12,3% в год.

Позднее, на основании анализа данных того же регистра больных (NRAF), разработана еще одна шкала оценки риска геморрагических осложнений у больных, получающих антитромботическую терапию по поводу ФП, — HAS-BLED [24]. Данная шкала выгодно отличается от HEMORR₂HAGES своей простотой. Каждый фактор дает 1 балл, за исключением некоторых (табл. 6). Максимальная сумма баллов — 9.

Согласно шкале HAS-BLED, как и HEMORR₂HAGES, риск геморрагических осложнений существенно возрастает при увеличении количества баллов: 1 балл — 1,02% в год, 2 балла — 1,88% в год, 3 балла — 3,74% в год, 4 балла — 8,7% в год, 5 баллов и более — 12,5% в год. Предсказательная ценность этих двух шкал у больных, принимающих непрямые антикоагулянты, оказалась сходной. Шкала HAS-BLED вошла в официальные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с ФП (2010) в качестве основной шкалы для оценки риска развития геморрагических осложнений на фоне терапии антикоагулянтами [22].

Таблица 6. Шкала расчета риска кровотечения HAS-BLED

Количество баллов	Факторы риска	Определение
1	Артериальная гипертензия, не поддающаяся лечению	Систолическое АД > 160 мм рт.ст.
1 или 2 (по 1 баллу за нарушение функции печени и почек)	Заболевания печени и почек	Цирроз печени, повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН в сочетании с повышением активности АсАТ, АлАТ или ЩФ > 3 ВГН, потребность в гемодиализе, трансплантация почки в анамнезе, уровень креатинина ≥ 200 мкмоль/л
1	Инсульт	Ишемический инсульт или инфаркт мозга в анамнезе, подтвержденный инструментально
1	Кровотечения	Наличие в анамнезе кровотечений, геморрагических диатезов или анемии
1	Нецелевое МНО	Поддержание целевого МНО в течение менее чем 60% времени лечения антикоагулянтами
1	Пожилый возраст	> 65 лет
1 или 2 (по 1 баллу за алкоголь и лекарственные средства)	Прием алкоголя или лекарственных средств	Злоупотребление алкоголем (≥ 8 стандартных порций алкоголя в неделю) или прием антиагрегантов, НПВС
ВГН — верхняя граница нормы, МНО — международное нормализованное отношение		

Баланс рисков тромбоэмболический и геморрагических осложнений

На первый взгляд кажется, что для принятия решения о целесообразности применения варфарина или АСК больному с АГ и ФП, можно рассчитать риск тромбоэмболических осложнений и сравнить его с риском кровотечений. К сожалению, несмотря на логичность данного утверждения, все не так просто. Нет убедительных доказательств, что прямое сравнение (больше — меньше) рассчитанных по таблицам рисков может быть обоснованием для назначения или не назначения варфарина. Можно только утверждать, что при высоком риске развития кровотечений следует соблюдать повышенные меры безопасности при назначении варфарина больным с АГ (более частый контроль МНО, использование низких начальных доз и обязательный строгий контроль адекватности гипотензивной терапии!). Но нет достаточного числа данных о том, что в такой ситуации целесообразно воздерживаться от назначения варфарина.

Таким образом, показанием к терапии варфарином (с поддержанием целевого МНО от 2,0 до 3,0) у больного с АГ и ФП является наличие любого из факторов риска, входящих в шкалу CHA₂DS₂-VASc. Высокий риск кровотечений, рассчитанный по шкале HAS-BLED (3 и более балла), не является достаточным основанием для отказа от назначения варфарина. Для минимизации геморрагического риска следует убрать все модифицируемые факторы риска — прежде всего, добиться адекватного контроля АД.

Если у больного с АГ и ФП нет ни одного дополни-

тельного фактора риска, можно назначить варфарин или АСК (75–325 мг). Среди врачей бытует ошибочное мнение о том, что, если у больного повышен геморрагический риск, однозначно лучше назначить антиагрегантные препараты вместо варфарина. При прямом сопоставлении комбинации из двух антиагрегантов (АСК и клопидогрел) с варфарином последний, будучи существенно более эффективным профилактическим средством в отношении инсультов, не проиграл и по частоте геморрагий. Кроме того, показано, что, например, у больных старческого возраста назначение АСК сопровождается даже большим(!) числом осложнений, чем назначение непрямых антикоагулянтов. Таким образом, при выборе антитромботического препарата у больного с АГ и ФП, не имеющего других факторов риска, следует предпочесть варфарин во всех случаях, за исключением ситуаций, связанных с невозможностью контроля и поддержания целевого МНО. Если все же выбор сделан в пользу назначения АСК, требуется использовать минимальные из эффективных доз АСК (75 мг в день).

Наличие или отсутствие у больного с АГ и ФП клинических признаков атеросклероза при стабильном течении последнего не должно оказывать влияния на выбор антитромботического препарата. В настоящее время не находит достаточных оснований распространенная практика совместного назначения варфарина и АСК больным с ФП и стабильной ИБС [25]. Более того, согласно данным исследования Amadeus, прием двойной антитромботической терапии (сочетание антикоагулянтного и антиагрегантного препаратов) сопровождался

более чем двукратным увеличением риска развития тяжелых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими только антикоагулянты [26]. Принципиальным является тот факт, что двойная антитромботическая терапия у стабильных больных с АГ и ФП не имеет преимуществ перед приемом только антикоагулянтов по эффективности предотвращения развития ТЭО.

Заключение

Итак, АГ сопровождается повышенным риском как тромбозов и тромбоэмболий, так и кровотечений. Ре-

шение о проведении антитромботической терапии у больного АГ должно основываться на индивидуальной оценке баланса указанных рисков. Учитывая исходно повышенный геморрагический риск у таких больных, определяемый наличием самой АГ, необходимо использовать весь комплекс мер по минимизации риска кровотечения. Прежде всего — тщательный контроль АД, использование самых низких из доказанно эффективных доз антитромботических препаратов, отказ (по возможности) или уменьшение продолжительности двойной антитромботической терапии, использование со-временных гастропротекторов.

Литература

1. Mackay J., Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva: WHO; 2004.
2. Zanchetti A., Hansson L., Dahlo F.B. et al. HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301-7
3. Oganov R.G., editor. National clinical guidelines. 2nd ed. M.: Silitseya-Poligraf; 2009. Russian (Оранов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. 2-е изд. М.: Силицея-Полиграф; 2009).
4. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:396-404
5. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:306-13.
6. Coronary Heart Disease Risk Calculator. Available on: <http://www.mcw.edu/calculators/Coronary-HeartDiseaseRisk.htm>.
7. Framingham Stroke Risk. Available on: <http://www.westernstroke.org/PersonalStrokeRisk1.xls>.
8. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150(6):396-404.
9. National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(6) suppl 6:1-20. Russian (Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6) Приложение 6:1-20).
10. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774-782.
11. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119:1873-1882.
12. 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.
13. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310:827-30.
14. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Col Cardiol* 2008; 52(18): 1502-1517.
15. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11):2890-907.
16. Bogousslavsky J., Cachin C., Regli F. et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: the lausanne stroke registry. *Neurology* 1991; 41: 855-9.
17. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-67.
18. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-2870.
19. van Walraven W.C., Hart R.G., Wells G.A. 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; 163:936-943.
20. Gorin L., Fauchier L., Nonin E. et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1. *Thromb Haemost* 2010; 103(3):833-840.
21. Lip G., Nieuwlaet R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-272.
22. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-2429.
23. Gage B.F. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713-719.
24. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-1100.
25. Lip G.Y. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008; 336:614-615.
26. Lane D.A., Kamphuisen P.W., Minini P. et al. Bleeding risk in atrial fibrillation patients: The Amadeus study. *Chest* 2011; 10:1378-1383.

Поступила 01.04.2011
Принята в печать 11.04.2011

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АМЛОДИПИН И НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ S-АМЛОДИПИНА

М.В. Леонова*

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S-амлодипина

М.В. Леонова

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлены современные научные данные о механизме действия антагониста кальция амлодипина, его плеiotропном эффекте (влияние на функцию эндотелия) и антиатерогенном действии. Амлодипин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и внеклеточного матрикса, а также улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции оксида азота (NO) в эндотелии. Приведены результаты экспериментальных исследований о роли S- и R-изомеров амлодипина в гемодинамическом и плеiotропном эффектах. S-изомер является фармакологически активным блокатором кальциевых каналов L-типа, R-изомер отвечает за высвобождение NO. Разработаны препараты на основе S-амлодипина. Показана биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг, соответственно. По результатам фармакодинамического исследования средние значения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений достоверно не различались при использовании 5 мг S-амлодипина и 10 мг амлодипина. S-амлодипин показал лучшую переносимость и меньшую частоту развития отеков голеней. Вместе с тем, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования по изучению влияния S-амлодипина на твердые конечные точки.

Ключевые слова: амлодипин, изомеры, дисфункция эндотелия, атеросклероз.

РФК 2011;7(2):227-230

Contemporary sight at amlodipine and new drugs of S-amlodipine

M.V. Leonova*

Russian State Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Contemporary scientific data about mode of action of calcium channel blocker — amlodipine, its pleiotropic effect (influence on endothelial function and antiatherogenic action) is presented. Amlodipine reduces proliferation of vascular smooth muscle cells and extracellular matrix, improves the vasodilating function of endothelial cells although they have no L-type calcium channels. It puts into action through stimulation of nitric oxide (NO) secretion in endothelium. Results of experimental studies on the role of S- and R-isomers of amlodipine in hemodynamic and pleiotropic effects are presented. S-isomer is pharmacologically active blocker of L-type calcium channel while the R-isomer is responsible for NO release. Drugs based on S-amlodipine have been developed. Bioequivalence of the S-amlodipine and amlodipine in doses of 5 and 10 mg, respectively, is shown. Mean values of systolic and diastolic blood pressure, heart rate were not different significantly according to pharmacodynamic studies of S-amlodipine 5 mg and amlodipine 10 mg. S-amlodipine demonstrated better tolerability and lower incidence of ankle edema than amlodipine. Further long-term studies on S-amlodipine effect on hard endpoints are needed.

Key words: amlodipine, isomers, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):227-230

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anti23@mail.ru

Введение

Среди современных кардиоваскулярных средств значительное место для лечения как артериальной гипертензии (АГ), так и ишемической болезни сердца (ИБС) занимают препараты амлодипина. Основная заслуга в этом принадлежит Норваску® (амлодипина бесилат, Pfizer). По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, доля амлодипина в структуре антигипертензивных препаратов (АГП), которые принимают пациенты с АГ, достигает 15% [1].

Амлодипин остается одним из наиболее активно изучаемых кардиоваскулярных препаратов в клинических исследованиях (КИ), что отражено в табл. 1. В крупных КИ у пациентов с АГ и ИБС амлодипин доказал благоприятное влияние на частоту исходов: снижение риска развития инфарктов миокарда, инсультов, смертности, а также наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного у больных с коронарным и каротидным атеросклерозом.

Плейотропные эффекты амлодипина

Особое внимание в КИ уделено изучению плеiotропных эффектов Норваска®, прежде всего антиате-

рогенного эффекта — влияния на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [10]. Антиатерогенное действие препарата связано, прежде всего, с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток. В результате концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 000 раз выше, чем во внеклеточном пространстве. Это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего ГМК [11]. Высокая концентрация амлодипина в мембранах уменьшает агрегацию липопротеинов низкой плотности с мембранными липидами клеток [12], что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемые с атеросклерозом. В экспериментальных условиях высоколипофильный амлодипин ингибировал пероксидацию липидов, что было связано с донацией протонов к липидным молекулам и не зависело от влияния на кальциевые каналы [13]. В этом проявляется атеропротективное и антиоксидантное действие амлодипина, которое нашло подтверждение в исследованиях *in vivo*, а в последующем в крупных КИ.

Амлодипин улучшает вазодилатирующую функцию клеток эндотелия, несмотря на отсутствие в них каль-

Сведения об авторе:

Леонова Марина Васильевна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РГМУ

Таблица 1. Результаты крупных КИ, в которых изучался амлодипин

Название КИ	Цель и конечные точки	Характеристика исследования	Основные результаты
TOMHS [2]	Сравнение 5 классов АГП; гипотензивный эффект, влияние на ГЛЖ при АГ	N=902; 4,4 года; сравнение с иАПФ, БАБ, Д, АБ	ДДАД=-12,2 мм рт.ст., Δ массы миокарда=-11,5%; приверженность 83%
ALLHAT [3]	Сравнение 4 классов АГП; частота нефатального ОИМ и смерти от ИБС	N=33357; 5 лет; сравнение с иАПФ, Д, АБ	Амлодипин не повышает риск ОИМ, смертности и других сердечно-сосудистых исходов
VALUE [4]	Сравнение СС заболеваемости и смертности при АГ	N=15245; 6 лет; сравнение валсартана и амлодипина	Амлодипин снижал риск ОИМ на 19%, не повышал риск смертности и других исходов
ASCOT [5]	Сравнение частоты нефатального ОИМ и смерти от ИБС	N=19342; 5 лет; амлодипин+периндоприл в сравнении с ателололом+тиазидом	Амлодипин+периндоприл снижали риск ОИМ и смерти от ИБС на 10%, а в комбинации с аторвастатином на 48%
ACCOMPLISH [6]	Снижение СС заболеваемости и смертности на фоне комбинированной терапии при ИСАГ	N=11508; 3 года; амлодипин+беназеприл в сравнении с беназеприл + ГХТ	Амлодипин+беназеприл снижали риск СС исходов на 20%
PREVENT [7]	Влияние амлодипина на ТИМ каротидных артерий при ИБС	N=825; 3 года; плацебо-контроль	Снижение риска смерти и СС осложнений (на 18%), регресс ТИМ каротидных сосудов
CAPARES [8]	Влияние амлодипина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики при ИБС	N=635; 4 мес; плацебо-контроль	Снижение риска СС осложнений и реваскуляризации на 49%, не влиял на частоту рестенозов
CAMELOT-NORMALISE [9]	Влияние ГП на сердечно-сосудистые исходы у больных ИБС	N=1991; 2 года; сравнение амлодипина с эналаприлом	Амлодипин снижал риск СС осложнений на 31%, риск реваскуляризации на 27%; достоверно уменьшал размер объема атеромы в коронарных сосудах

АГП – антигипертензивный препарат, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, иАПФ – ингибитор АПФ, БАБ – бета-адреноблокатор, АБ – альфа-адреноблокатор, Д – тиазидный диуретик, СС – сердечно-сосудистый, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, ТИМ – толщина интима-медиа

циевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции NO и восстановление баланса между ангиотензином II (АТII) и NO, который нарушается при включении холестерина в эндотелий. У амлодипина данный эффект реализуется через локальную кининовую систему сосудов и активацию B₂-кининовых рецепторов [14,15].

Изомеры амлодипина

Как известно, амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров, при этом S-изомер является фармакологически активным блокатором L-типа кальциевых каналов [16]. Долгое время считалось, что R-изомер амлодипина не взаимодействует с кальциевыми каналами и поэтому не обладает биологической активностью. Однако в исследовании X.-P. Zhang было установлено, что именно R-изомер отвечает за высвобождение NO, тогда как S-изомер такой активностью вовсе не обладает [17]. Причем исследования по изучению возможных рецепторных механизмов действия R-изомера амлодипина показали, что они реализуются через ангиотензиновые рецепторы AT₂ и AT₄ [18]. Именно восстановление продукции NO в эндотелии сосудов лежит в основе увеличения доставки кислорода миокарду.

Уточнение механизмов влияния амлодипина на вы-

свобождение NO имеет большое значение для обоснования возможностей комбинации с другими препаратами, модулирующими продукцию NO (статины, ингибиторами АПФ). Так, статины способствуют активации эндотелиальной NO-синтазы, и амлодипин действует синергично, стимулируя продукцию NO. Амлодипин и ингибиторы АПФ приводят к наибольшему NO-зависимому снижению недостатка в кислороде в миокарде у экспериментальных животных, леченных статинами [19]. Синергизм NO-зависимых механизмов действия амлодипина и ингибиторов АПФ объясняется эффектом блокирования деградации кининов ингибиторами АПФ и стимуляцией амлодипином образования кининов через калликреиновый путь [14].

В условиях атерогенеза ГМК могут быть вовлечены в пролиферацию, секрецию матричного компонента и формирование неоинтимы. ГМК содержат большое число кальциевых каналов, что определяет их высокую чувствительность к антагонистам кальция. Антагонисты кальция благодаря поддержанию гомеостаза внутриклеточного кальция способны влиять на пролиферацию и миграцию ГМК, что также является частью антиатерогенного эффекта [20]. Амлодипин *in vitro* является мощным ингибитором пролиферации и миграции ГМК сосудов; данный механизм может быть связан с влиянием на экспрессию генов роста, поддерживающих баланс

факторов пролиферации [21], а также с модулированием активности металлопротеиназ [22].

Многие лекарственные препараты имеют изомеры. Изомеры, имея различия в пространственной конфигурации, могут по-разному вступать во взаимодействие с рецепторами, тем самым отличаться аффинностью и проявлять разные фармакологические свойства и активность. Выделение отдельных изомеров для создания ЛС в отдельных случаях способствует улучшению эффективности и переносимости.

Как упоминалось выше, амлодипин также состоит из S- и R-изомеров, основное фармакологическое и гипотензивное действие осуществляет S-изомер, связывающийся с кальциевыми каналами. Это послужило основанием к разработке лекарственной формы S-изомера — S-амлодипин гентизат (в Индии она представлена торговой формой Azomex, в Корее — Nixad).

К настоящему времени проведен ряд КИ, посвященных изучению фармакодинамики и фармакокинетики препарата S-амлодипина, а также биоэквивалентности с амлодипином.

В двух исследованиях изучалась биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг, соответственно [23,24]. Основные фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми между исследуемыми препаратами: $C_{\max}$ (максимальная концентрация) 3,0 и 3,1 нг/мл, AUC (площадь под фармакокинетической кривой) 151,4 и 139,7 нг×ч/мл, $T_{1/2}$ (время полувыведения) 55 и 53,3 ч, соответственно [24].

В небольшом Корейском исследовании проводилось сравнение фармакокинетики и фармакодинамики S-амлодипин гентизата и амлодипина бесилата после однократного приема в дозах 5 и 10 мг у здоровых добровольцев (число пациентов 24 и 24, соответственно) [25]. Фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми: $C_{\max}$ 2,6 и 2,74 нг/мл, $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации) 10 и 8 ч, $T_{1/2}$ 62,8 и 77,6 ч, AUC 129,7 и 129,0 нг×ч/мл, соответственно. Таким образом, была показана биоэквивалентность двух препаратов амлодипина. По результатам фармакодинамического исследования, средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС достоверно не различались, показатели сердечного выброса и периферического сопротивления сосудов также не различались в группах, получавших 5 мг S-амлодипина и 10 мг амлодипина. Различий в переносимости препаратов после однократного приема также не было отмечено: побочные эффекты отмечались в 45,8% и 37,5% в группах добровольцев в исследовании биоэквивалентности, 12,5% и 20,8% — в фармакодинамическом исследовании, соответственно, для S-амлодипина и амлодипина.

В нескольких сравнительных КИ у пациентов с АГ (число пациентов от 24 до 200) применение 2,5 мг S-ам-

лодипина и 5 мг амлодипина сопровождалось значительным снижением АД после 6 нед лечения, но различий по выраженности гипотензивного эффекта между препаратами выявлено не было [26].

Наиболее крупные постмаркетинговые КИ по оценке эффективности и безопасности S-амлодипина были проведены в Индии (исследование SESA I (Safety and Efficacy of S-Amlodipine; n=1859) и SESA II (n=2230)). Их результаты упоминаются в публикации Н.Р. Thacker [26]. В публикации детально приводятся результаты оценки гипотензивного эффекта S-амлодипина лишь в небольших подгруппах больных. Так, в подгруппе больных с АГ исследования SESA I (n=90) снижение САД через 4 нед лечения составило 21,5 мм рт.ст., в том числе у больных с 1 и 2 стадией АГ — 15,2 и 30,9 мм рт.ст., соответственно; число респондеров — 73%. В подгруппе больных с АГ исследования SESA II (n=339) снижение САД через 4 нед лечения S-амлодипином в дозе 2,5-5 мг составило 37,7 мм рт.ст., снижение ДАД — 17,8 мм рт.ст.; число респондеров — 94%.

Результаты по переносимости S-амлодипина представлены в публикации Н.Р. Thacker по суммарному числу пациентов, участвовавших в разных КИ (n=4089): общая частота побочных эффектов составила менее 2%. Отдельно анализировалась частота развития отеков голеней на фоне приема S-амлодипина, она составила 1,39% [18] против известных данных для амлодипина — 1,7-3,2%.

Заключение

Опубликованные данные по изучению эффективности и переносимости препарата S-амлодипина могут представлять серьезную основу для дискуссии. Во-первых, сравнение эффективности S-амлодипина и амлодипина проводилось, в основном, по оценке гипотензивного эффекта в краткосрочных КИ (не более 6 нед); исследований более долгосрочных, позволяющих оценивать органопротективные эффекты и отдаленные конечные точки, не было. Вместе с тем, для Норваска® уже имеются доказательства благоприятного влияния на исходы у больных с АГ и ИБС, достижение которых не может быть объяснено только гипотензивным эффектом препарата. Показано, что амлодипин производства Pfizer имеет ряд плейотропных эффектов, которые не связаны с гипотензивным действием и опосредуются не только через кальциевые каналы, особенно это относится к влиянию на дисфункцию эндотелия и антиатерогенному действию препарата. Наиболее важные эндотелиальные плейотропные эффекты (продукция NO) реализуются через R-изомер амлодипина. Во-вторых, значительное уменьшение частоты развития отеков голеней у пациентов, принимающих S-амлодипин, дополнительно свидетельствует в пользу роли R-изомера амлодипина в вазодилатирующих эффектах. Таким об-

разом, устранение R-изомера из лекарственной формы амлодипина, вероятно, будет приводить к утрате способности амлодипина замедлять прогрессирование атеросклероза. Установить клиническую ценность S-ам-

лодипина в эпоху «доказательной медицины» могут только долгосрочные КИ по изучению твердых конечных точек.

Литература

- Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteynberg L.L. et al. Analysis of pharmacotherapy of hypertension on the results of the study PIFAGOR III (survey of patients with hypertension). *Farmateka* 2010; 13: 87-95. Russian (Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). *Фарматека* 2010; 13: 87-95).
- Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995;91(3):698-706.
- Wright J.T. Jr., Harris-Haywood S., Pressel S. et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168(2):207-17.
- Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24(11):2163-8.
- Collier D.J., Poulter N.R., Dahlöf B. et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens* 2011;29(3):583-91.
- Weder A.B. ACCOMPLISH trial findings: combination benazepril-amlodipine or hydrochlorothiazide is effective for treating hypertension. *Commentary. Postgrad Med* 2009;121(2):199-201.
- Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circulation* 2000;102(13):1503-10.
- Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REstenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 200;35(3):592-9.
- Brener S.J., Ivanc T.B., Poliszczuk R. et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J* 2006;152(6):1059-63.
- Hernandez R.H., Armas-Hernandez M.J., Zafar H.I., Armas-Padilla M.C. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10(6): 409-414.
- Mason R.P., Rhodes DG, Herbert LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. *J Med Chem* 1991; 34(3): 869-877.
- Phillips J.E., Mason R.P. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis* 2003; 168(2): 239-244.
- Mason R.P., Walter M.F., Trumbore M.W. et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(1): 275-281.
- Zhang X.-P., Xu X., Nasjletti A., Hintze T.H. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 195-202.
- Xu B., X-h L., Lin G. et al. Amlodipine, but not verapamil or nifedipine, dilates rabbit femoral artery largely through a nitric oxide and kinin-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 2002; 36: 375-382.
- Goldmann S., Stoltefuss J., Born L. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (-)-S: a correction. *J Med Chem* 1992; 35: 3341-3344.
- Zhang X.-P., Loke K.E., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 208-214.
- Zhang X.-P., Mital S., Hintze T.H. Angiotensin AT2 and AT4 receptor blockade prevents amlodipine and its R-enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production (Abstract). *Circulation* 2001; 104(suppl II): II-33.
- Mital S., Magnuson A., Loke K.E. et al. Simvastatin acts synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 248-254.
- Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2155-2163.
- Stepien O., Gogusev J., Zhu D.-L. et al. Amlodipine inhibition of serum-, thrombin-, or fibroblast growth factor-induced vascular smooth-muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 786-793.
- Roth M., Eickelberg O., Köhler E. et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 5478-5482.
- Luksa J., Josic D., Kremser M. et al. Pharmacokinetic behaviour of R-(+)- and S-(-)-amlodipine after single enantiomer administration. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1997; 703: 185-193.
- Park J.Y., Kim K.A., Park P.W. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study. *Clin Ther* 2006; 28:1837-1847.
- Kim B.-H., Kim J.-R., Kim M.-G. et al. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlodipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy Korean male volunteers: two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, single-dose crossover studies. *Clin Ther* 2010; 32 (1): 193-205.
- Thacker H.P. S-amlodipine – the 2007 clinical review. *J Indian Med Assoc* 2007; 105(4): 180-180-2, 184, 186 passim.

Поступила 25.02.2011

Принята в печать 01.03.2011

ЛИПРИМАР®. ПЯТНАДЦАТЬ ЛЕТ УБЕДИТЕЛЬНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

А.В. Сусеков*, Н.В. Хохлова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а

Липримар®. Пятнадцать лет убедительных доказательств

А.В. Сусеков*, Н.В. Хохлова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а

Приводятся доказательства по применению статинов в кардиологии. Отдельно рассматривается гипополипидемическая эффективность atorvastatin, продемонстрированная в сравнительных исследованиях. Также приводятся клинические исследования эффективности и безопасности atorvastatin в различных группах больных.

Ключевые слова: статины, atorvastatin, атеросклероз, клинические исследования.

РФК 2011;7(2):231-240

Liprimar®. Fifteen years of evidence

A.V. Susekov*, N.V. Khokhlova

Institute for Cardiology named after A.L. Mjasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The evidences for statin use in cardiology are presented. Especially hypolipidemic efficacy of atorvastatin is demonstrated in according to comparative studies. Results of clinical studies on atorvastatin efficacy and safety in different groups of patients are also presented.

Key words: statins, atorvastatin, atherosclerosis, clinical trials.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):231-240

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): asus99@mail.ru

Введение

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт, инсульт, ишемия нижних конечностей) являются важной медико-социальной проблемой развитых и развивающихся стран, включая Российскую Федерацию. По данным эпидемиологических исследований, сердечно-сосудистая смертность в РФ остается высокой и составляет около 800 случаев на 100 000 населения. Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) в суточных дозах 20-40 мг в соответствии с международными и российскими рекомендациями — обязательный компонент первичной и вторичной профилактики больных с ИБС и атеросклерозом [1, 2]. В 2004 году по результатам крупных исследований со статинами HPS, PROVE-TIMI 22, ASCOT-LLA, PROVE-IT было опубликовано дополнение к американским рекомендациям NCEP ATP III 2001 г. [3]. В них американские эксперты выделили группу очень высокого риска осложнений атеросклероза, например, пациенты с плохо контролируемыми факторами риска, с острым коронарным синдромом (ОКС), для которых были предложены две стратегии по снижению уровня «плохого» холестерина. Первый (традиционный) подход — это достижение (и поддержание) уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) до 2 ммоль/л, альтернативная стратегия. В случаях, когда достичь целевого уровня ЛНП не представляется возможным, ЛНП-холестерина не менее чем на 30-40%

от исходных значений. Позднее, в 2007 г., международные эксперты США и Европы пришли к единому мнению, что целевые уровни ХС ЛНП у больных очень высокого риска осложнений атеросклероза не должны превышать 1,8 (в США) и 2,0 ммоль/л (Европейские страны) [4].

Достаточно быстрая «эволюция» клинических рекомендаций за последнее десятилетие; выход в 2009 году радикальных Канадских рекомендаций [5] и мировые тенденции к снижению целевых уровней липидов; правило «чем меньше ХС ЛНП, тем лучше» неразрывно связаны с результатами контролируемых клинических исследований с применением правастатина, симвастатина и atorvastatin, проведенных за последние 15-20 лет [6-26].

Большое значение среди многочисленных исследований со статинами имеют плацебо-контролируемые и сравнительные исследования с оригинальным atorvastatinом — Липримар®, Пфайзер, США. Настоящий литературный обзор посвящен обсуждению результатов и ключевых исследований с оригинальным atorvastatinом, проведенных во всем мире с 1995 г. Авторы также предпримут попытку позиционирования этого статина для повседневной клинической практики в свете рекомендаций ВНОК в свете «Заключения Экспертного Совета ВНОК, Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), Российского Общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике» (9 ноября 2010 г., Москва) [27]. Особое внимание в этой статье будет уделено принципам и алгоритмам интенсивной («агрессивной») липидснижающей терапии, в формировании которых

Сведения об авторах:

Сусеков Андрей Владимирович — д.м.н., в.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК

Хохлова Надежда Владимировна — аспирант того же отдела

существенная роль принадлежит первым контролируемым исследованиям с оригинальным аторвастатином 80 мг/сут [7-10,12,16-19].

Гиполипидемическая эффективность аторвастатина, сравнительные исследования

Аторвастатин (Липримар®) — полностью синтетический статин третьей генерации — самый назначаемый статин в мире, наиболее изучен из всего класса ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы. Первая статья о хорошем эффекте на липиды аторвастатина 10-80 мг в сутки появилась в 1995 г. [22]. В начале прошлого десятилетия был опубликован ряд статей, посвященных результатам сравнительных и титрационных исследований ACCESS, ASSET, CHALLENGE, CURVES, NASDAC, Pediatric Study и др. [6,26,28-31].

К примеру, в рандомизированном исследовании CURVES [6] сравнивалась гиполипидемическая эффективность оригинального аторвастатина 10, 20, 40 и 80 мг/сут с эффективностью ловастатина (20,40,80 мг/сут), симвастатина (10,20,40 мг/сут), правастатина (10,20 и 40 мг/сут) и флувастатина (20 и 40 мг/сут) у 534 пациентов 18-80 лет с первичной гиперхолестеринемией. В CURVES за 8 нед наблюдения лечение аторвастатином было связано с большим снижением уровня ХС ЛНП в миллиграмм-эквивалентных дозах, чем лечение другими статинами. Лечение всеми статинами переносилось хорошо.

Изучению сравнительной эффективности аторвастатина с другими ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (кроме розувастатина, не зарегистрированного на тот момент) были посвящены еще несколько исследований, включая ACCESS (достижение целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III) [17], ASSEST [18] (изучение эффективности и безопасности аторвастатина 10-80 мг/сут); CHALLENGE (сравнение гиполипидемической эффективности аторвастатина и симвастатина в дозах 10 и 20 и 80 и 80 мг/сут, соответственно) [19] и NASDAC (гиполипидемическая эффективность стартовых доз аторвастатина 10-80 мг без титрации в течении 8 нед) [32].

В исследование CHALLENGE вошли 1 732 пациента из 60 центров в возрасте 18-80 лет, которые были рандомизированы на прием аторвастатина и симвастатина в начальных (10 мг и 20 мг/сут, соответственно) и максимальных дозах — по 80 мг/сут. В исследовании изучалась динамика уровня ХС ЛНП через 6 нед лечения. У пациентов, принимавших оригинальный аторвастатин 10 мг/сут, значительно снизился уровень ХС ЛНП по сравнению с пациентами, принимавшими симвастатин 20 мг/сут (на 37,1% по сравнению с 35,4%, $p < 0,025$, соответственно). При приеме аторвастатина 80 мг/сут и симвастатина 80 мг/сут было отмечено до-

стоверное снижение уровня ХС ЛНП на 53,4% и 46,7%, соответственно. В этом исследовании лечение всеми статинами способствовало достоверному дозозависимому снижению уровня ТГ по сравнению с исходными значениями, $p < 0,001$ [7].

В другом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании NASDAC сравнивались эффективность и безопасность применения аторвастатина в стартовых дозах 10, 20, 40, 80 мг/сут, без титрации. В нем участвовали 919 больных с дислипидемией из 51 центра США. Больные были рандомизированы на 4 группы лечения оригинальным аторвастатином: 10мг, 20мг, 40мг, и 80 мг/сут. На 8-й неделе терапии снижение уровня ХС ЛНП в этих группах составило 35,7%, 42,2%, 48,6% и 52,2%, соответственно, $p < 0,01$. На всех дозах максимальное снижение уровня ХС ЛНП было отмечено к 4-й нед лечения, которое продолжилось до 8-й нед.

По-видимому, при оценке влияния статинов на показатели общего холестерина, ТГ и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) более корректно ссылаться не на отдельные исследования, а на результаты мета-анализов [33]. В частности, в работе M.R. Law et al (мета-анализ 164 рандомизированных исследований, 38 303 больных) указано, что средний процент снижения уровня ХС ЛНП от исходных значений при лечении аторвастатином 5 мг/сут составил 31%, 10 мг/сут — 37%, 20 мг/сут — 43%, 40 мг/сут — 49% и 80 мг/сут — 55%, розувастатина 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг — 38%, 43%, 48%, 53% и 58%, соответственно [33]. Таким образом, явных преимуществ в относительном снижении ХС-ЛНП между двумя синтетическими статинами (аторвастатин и розувастатин) получено не было.

Вместе с тем, специалисты в области гиполипидемической терапии при определении доза-эквивалентности статинов в большей степени ориентируются на показатель IC_{50} , который характеризует количество статина, необходимого для ингибирования 50% активности ГМГ-Ко-А редуктазы в клеточной культуре (табл. 1) [34,35].

Ретроспективный анализ исследования STELLAR

Таблица 1. Гиполипидемическая эффективность разных статинов в соответствии с коэффициентом IC_{50}

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины)	IC_{50} , нМ	Доза-эквивалентность в соответствии с IC_{50}
Правастатин	44	130 мг
Флувастатин	28	80 мг
Симвастатин	11	31 мг
Аторвастатин	8,2	23 мг
Розувастатин	3,5	10 мг

[24] продемонстрировал, что индивидуальный гиполипидемический ответ на стартовую дозу статина может сильно варьировать: при лечении 10 мг аторвастатина снижение уровня ХС ЛНП составило от 5% до почти 60% [36]. Это обстоятельство наряду с тенденциями в снижении целевых уровней липидов у больных с ИБС является одним из веских обоснований повышения доз статинов в клинической практике. Для аторвастатина такой новой стартовой дозой может быть 20 мг/сут. Известно, что в условиях повседневной клинической практики гиполипидемическая эффективность статинов несколько ниже, чем в специально организованных рандомизированных исследованиях. По результатам вторичного анализа базы данных VOYAGER (n=32 258), снижение уровня ХС ЛНП при лечении розувастатином 5-40 мг/сут было в диапазоне 39-55%, у больных, принимавших оригинальный аторвастатин 10-80 мг/сут, — 36-50% [37].

О влиянии терапии аторвастатином на другие параметры липидного спектра (ТГ и ХС-ЛВП) можно судить по результатам классических сравнительных исследований, прежде всего STELLAR и CURVES [6, 24]. В исследовании STELLAR в миллиграмм-эквивалентных дозах снижение уровня ТГ у больных, принимавших розувастатин 10-40 мг/сут и аторвастатин 10-80 мг/сут, было практически одинаковым (табл. 2). Ранее было показано, что влияние статинов на уровень ТГ зависит от их исходного уровня и не носит дозозависимого характера [38].

Основной гиполипидемический эффект статинов — снижение уровня «плохого» холестерина. Повышение уровня ХС ЛВП на фоне такого лечения — весьма желательный эффект статинов. По данным ретроспективного анализа регрессионных исследований с использованием внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ), снижение ХС ЛНП и повышение уровня ХС ЛВП повышает шансы на обратное развитие (регрессию) атеросклероза [39]. Влияние статинов на уровень ХС ЛВП носит, по-видимому, вторичный характер и может быть обусловлено либо относительным повышением «хорошего» ХС при снижении уровня ХС ЛНП, либо ингибированием белка, переносящего эфиры холестерина. В клинических исследованиях была продемонстрирована возможность оригинального аторвастатина в повышении уровня ХС ЛВП на 7-10% [40]. Впрочем, в ра-

нее упоминавшемся мета-анализе (164 исследований) [33] влияние всех статинов на повышение уровня ХС ЛВП в среднем составило 0,08 ммоль/л в абсолютном исчислении (около 8%), и этот эффект не зависел от дозы препарата.

В исследовании ACTFAST изучалось достижение целевых уровней ХС ЛНП на разных дозах оригинального аторвастатина 10-80 мг/сут у 2117 больных ИБС и высокого риска [41]. Было установлено, что у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛВП (<1,03 ммоль/л) отмечается достоверное повышение уровня этого класса липопротеинов на 7% (10 мг/сут), 7,2% (20 мг/сут), 8,7% (40 мг/сут) и на 8,1% (80 мг/сут), в то время как у лиц с нормальным или повышенным уровнем ХС ЛВП такого эффекта не наблюдается. В часто цитируемом сравнительном исследовании CURVES [6], где сравнивалось влияние статинов на липидный спектр, средние исходные показатели ХС ЛВП были существенно выше нормы (1,28-1,37 ммоль/л), соответственно, влияние монотерапии аторвастатином 10-80 мг/сут на этот показатель было весьма умеренным, в среднем около 5%. В мета-анализе, посвященном роли ХС ЛВП в снижении смертности, указано, что статины в среднем повышают уровень ХС ЛВП на 1,6% (62 исследования, 157 151 пациент) [42].

По данным литературы, уровень ХС ЛВП не совсем точно отражает состояние обратного транспорта ХС у человека и функционирование ЛВП, лучше использовать уровень антиатерогенного белка Апо-А-1 [40]. Кроме того, исследования с первыми ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС (СЕТР), — торсетрапиба, показало, что повышение уровня ХС ЛВП может повлиять негативно [43]. В настоящее время идут клинические исследования с СЕТР-ингибиторами нового поколения — ацетрапибом и дальсетрапибом. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Клинические исследования аторвастатина в различных группах больных

Аторвастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Эффективность аторвастатина в первичной профилактике была доказана в нескольких крупных рандомизированных исследованиях.

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) — мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 2838 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и наличием не менее одного фактора риска ИБС (артериальная гипертензия (АГ), курение, альбуминурия, ретинопатия). При соответствии критериям включения па-

Таблица 2. Влияние терапии розувастатином и аторвастатином на уровни ТГ [24]

Доза	Розувастатин	Аторвастатин
10 мг	-20%	-20%
20 мг	-24%	-23%
40 мг	-26%	-27%
80 мг	-	-28%

циенты были рандомизированы в группы atorvastatina 10 мг/сут или плацебо. Необходимо отметить, что в исследование включались пациенты с исходно невысоким уровнем ХС ЛНП (4,14 ммоль/л и менее).

Исследование прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с явным преимуществом оригинального atorvastatina.

У 75% пациентов на фоне приема atorvastatina удалось добиться снижения уровня ХС ЛНП более чем на 2,71 ммоль/л. В группе atorvastatina отмечалось снижение уровня ХС ЛНП на 40% в сравнении с группой плацебо, уровня триглицеридов на 21%, соответственно. Содержание ХС ЛВП почти не менялось и оставалось одинаковым в обеих группах.

Применение оригинального atorvastatina сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки. В группе atorvastatina относительный риск инсультов был ниже на 48%, частота ОКС — на 36%, частота реваскуляризации — на 31%.

Таким образом, положительное влияние atorvastatina у пациентов с СД2 и факторами риска ИБС проявляется не только при повышенном уровне ХС ЛНП, но и при уровне ХС ЛНП, еще недавно считавшемся целевым.

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm). В исследовании приняли участие 19 342 пациента в возрасте от 40 до 79 лет с гипертонической болезнью, а также еще несколькими факторами риска. Уровень холестерина при включении составлял 6,5 ммоль/л или менее. Пациенты были рандомизированы в группу atorvastatina 10 мг или группу плацебо. Исследование прекращено через 3,3 года (планируемая продолжительность 5 лет).

Выводы: через 1 год приема препарата уровень общего холестерина снизился на 1,3 ммоль/л, а через 3 года — еще на 1,1 ммоль/л. За время наблюдения частота наступления первичной конечной точки фатального/нефатального инфаркта миокарда снизилась на 36% ($p=0,0005$), число реваскуляризаций — на 21%, частота инсультов — на 27%, смерти от любой причины — на 13%. В обеих группах исследования не зафиксировано различий по частоте наступления серьезных побочных эффектов, а также значимого повышения уровня ферментов печени.

DALI (The Diabetes Atorvastatin Lipid) — двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование. Как известно, характерной особенностью липидного спектра пациентов с сахарным диабетом 2 типа является гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС ЛВП. В этом небольшом исследовании проверялась гипотеза, что снижение уровня триглицеридов у больных с сахарным диабетом 2 типа может быть эффективным методом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у

данной когорты пациентов. В исследование включены 217 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и уровнем триглицеридов от 1,5 до 6,0 ммоль/л. Пациенты рандомизированы в группы atorvastatina 80 мг/сут и 10 мг/сут.

Выводы: в обеих группах — atorvastatina 80 мг/сут и 10 мг/сут отмечалось значительное снижение уровня триглицеридов крови (на 35% и 25%, соответственно, $p<0,001$). В группе atorvastatina 80 мг/сут отмечалось увеличение уровня ХС ЛВП на 5%. Побочные эффекты приема препарата были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, назначение atorvastatina ведет к значимому снижению уровня триглицеридов крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Применение atorvastatina у пациентов с острым коронарным синдромом

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) оценивался эффект назначения 80 мг atorvastatina за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством и 40 мг периоперационно, по сравнению с плацебо у 171 пациента с ОКС без подъема сегмента ST/нестабильной стенокардией. Конечной точкой являлось развитие инфаркта миокарда, смерть, необходимость в повторном эндоваскулярном вмешательстве в течение 30 дн после завершения исследования. Первичная конечная точка наступила в 5% и 17% в группе atorvastatina и плацебо, соответственно ($p=0,01$). В большей степени эта разница наблюдалась за счет уменьшения случаев развития инфаркта миокарда (5% против 15% в группах atorvastatina и плацебо, соответственно). Таким образом, назначение высоких доз оригинального atorvastatina перед ранним инвазивным вмешательством приводит к уменьшению риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 88% (ОШ 0,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,50; $p=0,004$) и, следовательно, может улучшать клинический исход у пациентов с ОКС.

В рандомизированное двойное слепое исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) включали пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, $n=3086$). Пациенты были рандомизированы в группу atorvastatina 80 мг или плацебо в первые 24-96 ч после госпитализации. Первичными конечными точками являлись смерть, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации. При анализе результатов ис-

следования в группе atorvastatina отмечалось снижение частоты наступления первичной конечной точки на 16%. Таким образом, интенсивная терапия atorvastатином, начатая через 24-96 ч после госпитализации у пациентов с ОКС, уменьшала частоту повторных ишемических событий в течение последующих 16 нед, в основном за счет уменьшения случаев повторной госпитализации.

PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators). В исследование включены 4 162 пациента с ОКС, которые были рандомизированы в группы atorvastatina 80 мг/сут и правастатина 40 мг/сут в течение 10 дн после манифестации ОКС. При анализе проведенного исследования выявлено, что частота наступления первичной конечной точки (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт) в группе atorvastatina была на 16% меньше, чем в группе правастатина. За время наблюдения в группе правастатина средний уровень ХС ЛНП составил 2,46 ммоль/л и 1,6 ммоль/л в группе atorvastatina ($p<0,001$). Таким образом, оригинальный atorvastатин является более эффективным липидснижающим препаратом в уменьшении риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС.

Применение atorvastatina при хронической ИБС

Пациенты с хронической ишемической болезнью сердца, согласно международным и российским рекомендациям, должны обязательно получать статины в дозах, обеспечивающих достижение и поддержание уровня ХС-ЛНП не более 2 ммоль/л. В мировой научной литературе достаточно данных по хорошей гиполипидемической эффективности, переносимости и снижению СС осложнений при лечении оригинальным atorvastатином у данной категории пациентов [16,44]. Основной целью исследования ALLIANCE была оценка влияния достижения целевого уровня ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (NCEP ATP III) при «агрессивной» липидснижающей терапии atorvastатином (титрация дозы atorvastatina от 10 мг до 80 мг) по сравнению со стандартным лечением 2 442 больных с документированной ИБС и гиперлипидемией, перенесших в предшествующие 3 мес острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию или операцию аорто-коронарного шунтирования или ближайшие 6 мес коронарную ангиопластику. Условием включения больных в исследование был уровень ХС ЛНП от 130 мг/дл (3,36 ммоль/л) до 250 мг/дл (6,46 ммоль/л) при отсутствии гиполипидемического лечения, и от 110 мг/дл (2,84 ммоль/л) до 200 мг/дл (5,17 ммоль/л) у уже получавших гиполипидемические препараты. Первичной конечной точкой исследования было время до первого сер-

дечно-сосудистого события. Среднее снижение уровня ХС-ЛНП на фоне терапии atorvastатином было 34,3%, при стандартном лечении — 23,3% ($p<0,0001$). Преимущество «агрессивного» подхода, согласно результатам исследования ALLIANCE, выражалось в 17% снижении частоты кардиоваскулярных осложнений по сравнению с контрольной группой. Средняя доза atorvastatina в группе агрессивной липидснижающей терапии составила 40,5 мг/сут [43].

В другом открытом рандомизированном исследовании, GREACE, изучалась гиполипидемическая эффективность atorvastatina в возрастающих дозах (10-80 мг/сут, средняя доза atorvastatina составила 24 мг/сут) в сравнении с обычной терапией на повторные осложнения у больных с документированной ИБС [45]. В ходе 3-месячного наблюдения в исследовании GREACE уровень ХС ЛНП в группе активного лечения atorvastатином был 2,6 ммоль/л, в группе больных, получающих обычную терапию, — 4,4 ммоль/л. «Агрессивная» терапия оригинальным atorvastатином сопровождалась существенным улучшением прогноза — снижением общей смертности на 43%, смертности от ИБС — на 47%, случаев нестабильной стенокардии на 52% [16].

Результат самого крупного исследования TNT (Treating to New Target), в которое включены 10 001 пациентов с документированной стабильной ИБС с применением atorvastatina, было опубликовано в 2005 г. [21]. Больные с ИБС были рандомизированы в группы atorvastatina 80 мг и 10 мг. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия после остановки сердца, а также фатальный или нефатальный инсульт. В группе atorvastatina 80 мг риск основных сердечно-сосудистых событий (СС: смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, фатальный и нефатальный инсульт) был на 22% ниже чем в группе 10 мг (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69-0,89; $p<0,001$), при этом между обеими группами не отмечалось значимой разницы в смертности по общим причинам.

В проспективном рандомизированном открытом сле-пом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС ЛНП на фоне длительной терапии будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным инфарктом миокарда ($n=8888$). Первичной конечной точкой являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в группы atorvastatina 80 мг/сут и симvastatina 20 мг/сут. При анализе в группе atorvastatina частота наступления

смерти от сердечно-сосудистых причин и острого инфаркта миокарда была ниже на 11% (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,78-1,01; $p=0,07$) в сравнении с группой симва-статина.

В группе аторвастатина выявлено достоверное снижение количества нефатальных инфарктов миокарда и вторичных комбинированных конечных точек (любые сердечно-сосудистые события).

Таким образом, результаты исследований ALLIANCE, GREACE, TNT, IDEAL доказывают эффективность Липримара при лечении больных со стабильной ИБС, что также подтверждает опыт многолетнего клинического применения.

Сравнение эффективности аторвастатина 80 мг/сут с результатами операцией реваскуляризации коронарных артерий

В исследовании AVERT (Atorvastatin versus Revascularization Treatment study) проведено сравнение между интенсивной терапией аторвастатином 80 мг/сут и ангиопластикой коронарных артерий в сочетании с рутинной клинической практикой ($n=341$). У пациентов в группе аторвастатина частота повторных ишемических событий составила 13%, в то время как в группе ангиопластики – 21%. В группе аторвастатина достижение целевых значений ХС ЛНП отмечалось в 46% случаев, в то время как в группе ангиопластики – только в 18% случаев. Пациенты, получавшие аторвастатин, имели более продолжительное время до наступления первого ишемического события. Из результатов исследования следует, что интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут не менее эффективна в профилактике ишемических событий, чем ангиопластика коронарных артерий в сочетании с рутинной клинической практикой. Однако необходимо учитывать, что исходно пациенты из исследования AVERT имели бессимптомную стенокардию I и II класса по Канадской классификации и по результатам тредмил-теста могли завершить нагрузку в течение 4 мин без признаков ишемии по ЭКГ. Таким образом, результаты исследования AVERT, скорее, не сравнивают два метода лечения стенокардии (как позднее было показано в исследовании COURAGE), а демонстрируют возможности агрессивной липидснижающей терапии аторвастатином 80 мг/сут при начальных проявлениях ИБС.

Аторвастатин в терапии инсульта/транзиторной ишемической атаки

В исследовании SPARCL принимал участие 4731 пациент с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в течение 6 мес до начала исследования и без документированной ИБС. Пациенты были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут или плацебо. Первичной конечной точкой являлся фатальный

или нефатальный инсульт. По результатам исследования, абсолютное уменьшение 5-летнего риска сердечно-сосудистых событий составило 3,5%. Отмечалось снижение частоты ишемических инсультов (11,2% и 13,1% в группе аторвастатина и плацебо, соответственно), а также небольшое увеличение частоты геморрагических инсультов (55 и 33 случая в группе аторвастатина и плацебо, соответственно). Таким образом, применение высоких доз аторвастатина значительно уменьшает частоту развития повторных ишемических инсультов и сердечно-сосудистых событий у пациентов после перенесенного инсульта или ТИА.

Таким образом, выгодные преимущества аторвастатина (Липримар®) – «критическая масса» результатов исследований, проведенных в специальных популяциях – АГ, СД2, ОКС, семейная гиперлипидемия (ГЛП) и т.д. Ретроспективные анализы этих исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость этого аторвастатина у больных с пограничными гиперфермемиями (вторичный анализ исследования GREACE), а также в подгруппе больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) из исследования TNT [21].

Безопасность терапии аторвастатином

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы – наиболее хорошо изученный класс препаратов, и дискуссии по безопасности этого класса уже давно закрыты. Вместе с тем, по данным различных наблюдательных исследований и анкетирования, многие российские врачи не назначают статины именно по соображениям безопасности. Аторвастатин – наиболее хорошо изученный статин, о чем свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных исследований, ретроспективные анализы баз данных пациентов и мета-анализы [6-42]. С. Newman et al. в 2006 году опубликовали результаты по безопасности лечения аторвастатином 10-80 мг/сут, по данным 49 клинических исследований у 14 236 пациентов [46]. В этом мета-анализе 30% пациентов получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут более 1 года, и более 34% – в дозе 10 мг/сут. Частота побочных эффектов была сопоставимой в подгруппах больных, получавших аторвастатин 10 и 80 мг/сут (табл. 3). Частота отмены аторвастатина из-за побочных эффектов, связанных с лечением, была редка и для группы больных, получавших 10 мг/сут, составила 2,4%, для 80 мг/сут – 1,8%, в группе плацебо частота прекращения лечения по той же причине составила – 1,2%. Частота серьезных, нефатальных побочных эффектов для этих групп составила, соответственно, 6,2%, 8% и 5,6%, статистической разницы между группами отмечено не было. В табл. 3 представлена частота побочных эффектов в группах больных, получавших плацебо, и аторвастатин в дозах 10 и 80 мг в сутки, соответственно.

Таблица 3. Частота побочных эффектов, связанных с терапией atorvastatinом 10 и 80 мг/сут. Адаптировано с изменениями [47]

	Плацебо (n=2180)	Аторвастатин 10 мг/сут (n=7285)	Аторвастатин 80 мг/сут (n=4798)
Желудочно-кишечный тракт	87 (4,0%)	367 (5,1%)	298 (6,2%)
Повышение АСТ или АЛТ >3 норм	3 (0,17%)	8 (0,11%)	26 (0,6%)
Нервная система	34 (1,6%)	144 (2,0%)	72 (1,5%)
Кожа	17 (0,8%)	101 (1,4%)	39 (0,8%)
Скелетно-мышечная система	26 (1,2%)	170 (2,3%)	129 (2,7%)
Миалгия	27 (1,24%)	207 (2,85%)	128 (2,67%)
Повышение КФК >10 норм		0	2 (0,06%)

Как представлено в табл. 3, самыми частыми не-серьезными побочными эффектами при лечении 10 и 80 мг аторвастатина были проблемы со стороны желудочно-кишечной системы, причем одинаково редко на дозе 10 и 80 мг/сут. Миалгии наблюдались крайне редко во всех трех группах; повышение активности КФК более 10 ВПН было лишь у двух пациентов (0,06%) на дозе аторвастатина 80 мг/сут. Безопасность лечения аторвастатином в суточной дозе 80 мг была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях с «твердыми» конечными точками MIRACL, PROVE-TIMI 22, IDEAL, TNT и т.д.) [8, 17, 19, 21]. В этих исследованиях участвовали более 17000 пациентов, период активного лечения варьировал от 16 нед до 4,8 лет. Наиболее часто встречавшийся побочный эффект терапии статинами, миопатия, варьировал от 0% в MIRACL и AVERT до 4,8% в исследовании TNT (табл. 4).

Максимальная доза аторвастатина, которая применялась у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, составила 160 мг (13 пациентов, титрация 40-80-160 мг в сутки), продолжительность лечения - 4 нед. Средние значения активности ферментов печени и КФК у этих пациентов на фоне лечения (исходно-4 нед) аторвастатином 160 мг/сут составили: 18,4-31,5 Е/л (АЛТ); 20,7-33,1 Е/л (АСТ), 25,4 Е/л и 116,6 Е/л, соответственно.

Аторвастатин преимущественно метаболизируется в печени через систему цитохромов P450 3A4 и экскретируется с желчью. Только 2% аторвастатина и его метаболитов экскретируется с почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов с хронической почечной недостаточностью, включая тех, у кого скорость клубочковой фильтрации не превышает 30 мл/мин/1,75 м². Безопасность и хорошая переносимость лечения оригинальным аторвастатином были продемонстрированы в исследованиях, в которых участвовали пациенты с прогрессирующей диабетической ретинопатией (PLANET I) и прогрессирующей ХПН недиабетической этиологии (PLANET II). В исследовании PLANET I к 52-й нед тера-

пии в группе больных на терапии аторвастатином было отмечено достоверное снижение степени экскреции альбумина на 17,7%, при лечении розувастатином 20/40 мг/сут — на 16%. В группе сравнения (розувастатин 10 мг) снижения экскреции альбумина отмечено не было. Кроме того, при лечении розувастатином 10 мг/сут снижение скорости клубочковой фильтрации составило 3,7 мл/мин, на дозе 20/40 мг/сут — 7,2 мл/мин ($p < 0,01$). В исследовании PLANET II к 52-й нед наблюдения у пациентов с умеренной ГЛП и умеренной протеинурией при лечении высокими дозами розувастатина 20/40 мг/сут скорость клубочковой фильтрации снижалась (-3,3 мл/мин) больше, чем при лечении высокими дозами аторвастатина 40/80 мг/сут. С учетом особенностей фармакокинетики и результатов опубликованных исследований у больных с умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации не более 30 мл/мин/1,75 м², аторвастатин 20-80 мг/сут имеет определенные преимущества по сравнению с другими статинами, особенно с розувастатином 40 мг/сут.

Таким образом, к настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения и достаточно научных данных, подтверждающих хорошую переносимость и безопасность приема оригинального аторвастатина по всему диапазону доз от 10- и 80 мг/сут. В повседневной клинической практике в основном используются дозы 10, 20 и 40 мг/сут. Частота отмены аторвастатина из-за побочных эффектов при применении указанных доз не превышает 2%; серьезных побочных эффектов, связанных с лечением — 0,5%, а повышение активности АЛТ/ АСТ >3 норм и КФК >10 норм встречается не чаще 0,6% и 0,06%, соответственно. С учетом того, что в мировой клинической практике доказан хороший профиль переносимости и безопасности высоких доз оригинального аторвастатина (80-160 мг/сут), врачи в повседневной клинической практике должны более широко и решительно назначать Липримар® в дозах 20 и 40 мг/сут.

Таблица 4. Клинические исследования аторвастатина 80 мг/сут: эффективность и частота мышечных осложнений

Исследование	Группы больных	Первичная КТ*	Осложнения в группах аторвастатина 80 мг/сут	
				Частота, %
MIRACL [25] N=3086; 16 нед	Больные ОКС	- 16% (p=0,048)	Миопатии Рабдомиолиз	0 0
AVERT [23] N=341; 18 мес	Стабильная ИБС	- 36% (p=0,048)	Миопатии Рабдомиолиз	0 0
ASAP [11] N=325; 2 г	Семейная ГЛП	- 4% (p=0,0017)	Миопатии Рабдомиолиз	10 0
REVERSAL [31] N=654; 18 мес	Стабильная ИБС	- 0,4% (p=0,02)	Миопатии Рабдомиолиз	2,8 0
PROVE-IT [48] N=4162; 36 мес	Больные ОКС	- 16% (p=0,005)	Миопатии Рабдомиолиз	3,3 0
TNT [21] N=10001; 4,9 лет	Стабильная ИБС	- 22% (p<0,001)	Миопатии Рабдомиолиз	4,8 0,04
IDEAL [17] N=8888; 4,8 лет	Больные после ИМ	- 11% (p=0,07)	Миопатия Рабдомиолиз Миопатия с $\uparrow$ КФК > 10 норм	симвастатин/аторвастатин 0,25/0,14 0,07/0,05 0/0

*— **MIRACLE**=комбинированная конечная точка (КТ): смерть+нефатальный ИМ+сердечно-сосудистая реанимация+повторная миокардиальная ишемия, требующая госпитализации). **AVERT**= комбинированная КТ, частота ишемических событий. **ASAP**=изменения толщины комплекса интима-медия. **REVERSAL**= процент изменения объема коронарной бляшки, определяемой методом внутрикоронарного ультразвука. **PROVE-IT**=комбинированная КТ (смерть от любой причины+инфаркт миокарда+нестабильная стенокардия+реваскуляризации миокарда+инсульт). **TNT**=Первое большое сердечно-сосудистое событие (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, сердечно-сосудистая реанимация, фатальный или нефатальный инсульт). **IDEAL** = первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца)

Доказательная база Липримара® и ее роль в формировании и эволюции международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза

Как хорошо известно, впервые возможность достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности на терапии статинами была продемонстрирована в исследовании 4S в 1994 г. [9]. С тех пор было запланировано и проведено большое количество клинических исследований статинов с «твердыми» конечными точками. За последние пятнадцать лет результаты этих исследований существенно повлияли на формирование и «эволюцию» международных рекомендаций по ведению больных с дислипидемиями и атеросклерозом [1]. В конце семидесятых годов прошлого столетия результаты исследований Framingham Study, MRFIT, LRC-CPPT, Coronary Drug Project, Helsinki Heart Study, CLAS способствовали выходу первой американской Образовательной Программы по Холестерину (NCEP ATP I), которая рекомендовала контроль уровня ХС ЛНП как основную цель терапии. Результаты ангиографических регрессионных исследований первых статинов и их комбинации с ионно-обменными смолами, а также результаты первых по этим исследованиям мета-анализов I. Holme привели к выходу второго пересмотра NCEP ATP II [49]. И, наконец, результаты классических исследований 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID,

AFCAPS/TEXCAPS и других проектов легли в основу рекомендаций NCEP ATP III [1], которыми успешно пользуются врачи многих стран. Параллельно или несколько позднее публиковались Европейские рекомендации по профилактике и лечению больных с атеросклерозом 1994 г., 1998 г., 2003 и 2007 гг. [50]. В 2007 г. европейские и американские эксперты пришли к единому мнению, что уровень холестерина низкой плотности (ХС ЛНП) у больных ИБС и пациентов очень высокого риска (ИБС и более 2 больших факторов риска атеросклероза) не должен превышать 2,0 ммоль/л.

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования с аторвастатином 10 и 80 мг/сут сыграли особую роль в формировании и развитии международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. С конца 90-х гг. во всем мире была запланирована и осуществлена международная программа клинических исследований по повышению суточных доз статинов в клинической практике. К этому времени появились первые публикации по эффективности и безопасности лечения аторвастатином и симвастатином в дозах 80-160 мг/сут. Из наиболее цитируемых исследований с использованием 80 мг аторвастатина в первую очередь следует отметить MIRACL и PROVE-IT TIMI 22 (у больных с ОКС) [8, 19], исследование SPARCL [18] (больные после инсульта/ТИА без ИБС), а также исследование AVERT (аторвастатин 80 мг/сут как альтернатива ангиопластике) [10]. В боль-

шинстве исследований с аторвастатином 80 мг/сут был достигнут уровень ХС ЛНП в диапазоне 1,88 ммоль/л (SPARCL) — 2,08 ммоль/л (IDEAL). По сравнению со стандартным лечением, дополнительное снижение СС осложнений в исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут составило 11-22%, подтверждая известное правило «Чем меньше уровень холестерина у больных с ИБС, тем лучше».

В начале ноября 2010 г. в Москве состоялся Совет Экспертов ВНОК, НОА, РосОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Основные положения работы Экспертного Совета изложены в «Заключении Экспертов» [27]. Ведущие российские эксперты были единодушны во мнении, что для больных высокого и очень высокого риска (ИБС, ОКС, перенесенный ИМ, ишемический инсульт, ТИА, семейной ГЛП и др.) адекватная доза аторвастатина должна быть не менее 80 мг/сут на неопределенно долгое время с целью снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Целевые значения ХС — ниже 2,0 ммоль/л. Больным с неосложненной стабильной формой ИБС была рекомендована доза аторвастатина 40 мг/сут на максимально длительный срок. В первичной профилактике лицам без ИБС, но с высоким СС риском и пациентам с ИБС и низким уровнем ХС ЛНП (<2,0 ммоль/л) была рекомендована стартовая доза аторвастатина 20 мг/сут. Отдельно эксперты выделили пул пациентов, которым показана операция по реваскуляризации миокарда. При подготовке к операциям следует рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства — в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений. Также отмечено, что всем пациентам высокого риска при подготовке к операциям, в т.ч. вне сердечно-сосудистой системы, следует назначить от 20 до 80 мг/сут периперационно (не менее чем за мес до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде. В ходе дискуссии эксперты также пришли к выводу, что, несмотря на то, что доказательная база аторвастатина 10-80 мг способствовала снижению целевых уровней липидов и формированию современных рекомендаций, необходимо повышение суточных доз аторвастатина в повседневной практике.

Заключение

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины), со слов знаменитого американского кардиолога E. Braunwald, входят в десятку самых значительных открытий в современной кардиологии. Статины сегодня являются «золотым» стандартом в первичной и вторичной профи-

лактике атеросклероза. Сегодня препаратами этого класса лечатся более 25 миллионов человек во всем мире. Статины — самый исследованный класс сердечно-сосудистых средств: доказательная база по гиполипидемической эффективности, хорошей переносимости, снижению сердечно-сосудистой и общей смертности была получена в течение последних 30 лет у более чем 100 000 пациентов. По снижению сердечно-сосудистого риска и осложнений атеросклероза этот класс препаратов имеет самую высокую степень доказательности (Класс I, уровень A). Основная доказательная база на статинах была получена в плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях с «твердыми» конечными точками с симвастатином, правастатином и аторвастатином (см. выше).

Аторвастатин (Липримар®) — современный синтетический ингибитор ГМГ-Ко-А редуктазы, самый значимый статин в мире, хорошо изучен в клинических исследованиях в самых различных популяциях больных (первичная и вторичная профилактика, лица высокого СС риска с СД2Т, АГ, после перенесенного инсульта/ТИА, со стабильной ИБС и т.д.). Особое значение для повседневной практики имеют результаты по снижению осложнений и смертности, полученные в исследованиях MIRACL, PROVE-IT-TIMI 22 у больных с острым коронарным синдромом. Программа повышения доз в клинической практике, исследования с аторвастатином 80 мг/сут явились катализатором для широкого распространения концепции «агрессивного» снижения липидов и гипотезы «Чем меньше уровни ХС-ЛНП, тем лучше». В результате этих исследований были получены обоснования современных целевых уровней ХС ЛНП для различных популяций пациентов. С учетом того, что новых целевых уровней ХС ЛНП достигают только 25-30% больных с ИБС, назрела объективная необходимость повышения стартовых доз статинов, более широкого использования синтетических ингибиторов ГМГ-КО-А редуктазы (аторвастатин, розувастатин) и комбинированной гиполипидемической терапии.

В 2011 г. планируется выход новых Европейских и американских рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. Не исключено, что в них жесткие целевые уровни (ХС ЛНП <2 ммоль/л) будут рекомендованы уже для всех больных с документированной ИБС. Внедрение принципов доказательной медицины, сокращение барьеров между современными рекомендациями и повседневной клинической практикой в начале нового десятилетия — это не только насущная необходимость, но, пожалуй, единственная возможность снизить высокую сердечно-сосудистую смертность в нашей стране.

Литература

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6 (6) Prilozhenie 3: 1-35. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6) Приложение 3: 1-35).
- Grundt S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32
- Fourth Joint Task Force of the European Society of cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- Genest J., McPherson R., Frohlich J. et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79.
- Jones P, Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D., for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiology* 1998;81(5):582-587.
- Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9
- McCormick L.S., Black D.M., Waters D. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). *Am J Cardiol* 1997;80:1130-3.
- Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81
- Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B. et al. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F-44F
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96
- The Effect of Aggressive Versus Standard Lipid Lowering by Atorvastatin on Diabetic Dyslipidemia The DALI Study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001; 24:1335-1341,
- Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110:1061-1068.
- Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart- disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 627-637
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445
- Amarengo P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 3: 291(9):1071-80.
- LaRosa J.C., Grundt S.M., Waters D.D. et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
- Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.H. et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15:678-682.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294(19):2437-2445
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). *Am J Cardiol* 2003;92(2):152-60
- Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.H. et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15:678-682.
- Andrews T.C., Ballantyne C.V., Hsia J.A. et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*; 111(3);185-91.
- Conclusion Expert Society of Cardiology of the Russian Federation, Russian National Society of Atherosclerosis, Russian Society cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention to optimize statin therapy in clinical practice. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7 (1) :107-109 Russian (Заключение экспертов ВНОК, НОА, РОСОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике. РФК 2011; 7(1):107-109)
- Karalis D.G., Ross A.M., Vacari R.M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;89(6): 667-71.
- Jones P.H., McKenney J.M., Karalis D.G. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Evid Based Cardiovasc Med* 2005; 9(2):98-101.
- Schrott H., Fereshetian A.G., Knopp R.H. et al. A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998; 3(2):119-124.
- Michael J., Haller I., Jennifer M. et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A Pilot Study to Determine the Effect of Atorvastatin on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2009; 22: 65-68
- Pfizer Inc. Data on file. New York, NY; 2002.
- Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-372.
- McTaggart F., Buckert L., Davidson R. et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiology* 2001; 87 (Suppl): 288-328
- Holdgate G.A., Ward W.H., McTaggart F. Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochem Soc Trans* 2003; 31(Pt 3):528-31.
- Pedro-Botet J., Schaefer E.J., Bakker-Arkema R.G. et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001;158(1):183-93.
- Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K. et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51(6):1546-53
- Stein E.A. Adult treatment panel III and the management of dyslipidemia risk factors. *Postgrad Med* 2002;112(4 Suppl):12-7.
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297(5):499-508
- Insull W., Kafonek S., Goldner D., Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87:554-559
- Martineau P., Gaw A., de Teresa E. et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis*. 2007 Mar;191(1):135-46.
- Briel M., Ferreira-Gonzalez I., You J.J. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338: b92.
- Forrest M.J., Bloomfield D., Briscoe R.J. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *British Journal of Pharmacology* 2008; 154: 1465-1473
- Mullins C.D., Rattinger G.B., Kuznik A., Koren M.J. Cost-Effectiveness of Intensive Atorvastatin Treatment in High-Risk Patients Compared with Usual Care in a Postgeneric Statin Market: Economic Analysis of the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) Study. *Clin Ther* 2008;30: 2204-2216
- Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-228
- Newman C., Tsai J., Szarek M. et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006; 97:61-67.
- Rozhkova T.A., Susekov A.V., Solov'eva E. et al. Efficacy and tolerability of statins in patients with primary hyperlipidemias. *Kardiologiya* 2005;45(9):32-4. Russian (Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. Кардиология 2005;45(9):32-34).
- Waters D. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiology* 2005;96 [suppl] 69F-75F.
- Kanamitsu M., Ebisuzaki W., Woolen J. et al. NCEP-DEO AMIP-II Reanalysis (R-2). *Bull of the Atmos Met Soc* 2002; 83: 1631-1643.
- Di Pasquale G. Presentation: European practice guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008;9(1):9-10.

Поступила 28.02.2011

Принята в печать 07.04.2011

ЧТО ТАКОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА (ДЖЕНЕРИКА) И КАК ЕЕ ДОКАЗАТЬ

Н.П. Кутишенко¹, С.Ю. Марцевич^{1,2*}, И.В. Вашурина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый московский государственный медицинский МГМУ им. И.М.Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать

Н.П. Кутишенко¹, С.Ю. Марцевич^{1,2*}, И.В. Вашурина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый московский государственный медицинский МГМУ им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обсуждается проблема применения дженерических препаратов в клинической практике и подтверждения их терапевтической эквивалентности. Разъясняется значимость исследований по биоэквивалентности дженерических препаратов, а также данные международной практики и нормативные акты, регулирующие эту область.

Ключевые слова: дженерический препарат, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность.

РФК 2011;7(2):241-245

What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it

N.P. Kutishenko¹, S.Yu. Martsevich^{1,2*}, I.V. Vashurina¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The problem of generic drugs use in clinical practice and confirmation of their therapeutic equivalence is discussed. The significance of studies on generic drugs bioequivalence, as well as details of international practice and regulations in this area is explained.

Key words: generic drugs, bioequivalence, therapeutic equivalence.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):241-245

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Введение

Проблема эффективности и безопасности препаратов-копий (воспроизведенных препаратов, дженериков) продолжает беспокоить ученых, врачей, общественность. К ней постоянно обращаются на научных конференциях и симпозиумах, в средствах массовой информации [1,2], ей посвящаются специальные научные исследования, в которых иногда участвуют тысячи больных, например исследование ОРИГИНАЛ (Оценка эффективности перевода с Индапамидов Генериков На Арифон ретард у пациентов с Артериальной гипертензией) [3]. И все это несмотря на то, что научная часть этой проблемы в основном уже давно решена в многочисленных исследованиях, а ее практическая часть нашла отражение в целом ряде нормативных документов, о которых речь пойдет ниже. Характерно, что в зарубежной научной литературе сейчас крайне редко появляются публикации, посвященные

сравнительной оценке оригинальных препаратов и дженериков, хотя совсем недавно таких публикаций было значительно больше [4].

Безусловно, определенные неясности в отношении эффективности и безопасности некоторых дженериков остаются, однако они, по нашему мнению, отражают, в первую очередь, проблемы с соблюдением тех необходимых условий, которые, по современным представлениям, обеспечивают терапевтическую эквивалентность препарата-дженерика.

Цель данной публикации как раз и заключается в том, чтобы напомнить об основных принципах оценки терапевтической эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Что такое дженерик (воспроизведенный препарат)

Как это ни покажется странным, но единого определения понятия «дженерик» до сих пор не существует: ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), FDA (Food and Drug Administration), EMEA (European Medicines Agency), министерства здравоохранения различных стран предлагают свои определения для воспроизведенного препарата, а также критерии, на основании которых дженерик можно считать терапевтически эквивалентным оригинальному препарату. В целом эти критерии совпадают, однако есть определенные различия в оценке значимости и необходимости

Сведения об авторах:

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Вашурина Ирина Витальевна — аспирант отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

проведения исследований по терапевтической эквивалентности для доказательства соответствия дженерика оригинальному препарату как по эффективности, так и по безопасности.

Без сомнения, наиболее четкая, продуманная и научно обоснованная система оценки эквивалентности дженериков, отраженная в документах FDA, на сегодняшний день существует в США. В соответствии с определением FDA, терапевтическая эквивалентность устанавливается в ходе исследований фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности. Если сомнений в эквивалентности нет, то препарату присваивается соответствующий код, начинающийся с буквы «А», что также означает, что он может рассматриваться как возможный референсный препарат (т.е. препарат сравнения). Если данные биоэквивалентности не исключают потенциальных сомнений в отношении терапевтической эквивалентности фармацевтически эквивалентных препаратов или изучение биоэквивалентности не проводилось (например, для препаратов местного действия), то код оценки терапевтической эквивалентности начинается с буквы «В». Большинство дженериков в соответствии с данной системой кодировки, как правило, получают код «АВ» — это означает, что различия между препаратами потенциально возможны, но эквивалентность подтверждается результатами адекватно выполненных *in vitro* или/и *in vivo* исследований. Следует отметить, что проведение специальных клинических исследований, подтверждающих терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и дженерика, не предполагается [5].

ВОЗ определяет терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и дженерика (мультиисточниковый фармацевтический продукт) несколько иначе. В соответствии с требованиями ВОЗ, два фармацевтических продукта считаются терапевтически эквивалентными в том случае, если они фармацевтически эквивалентны (или являются фармацевтически альтернативными) и после введения в одинаковой молярной дозе их эффект в отношении эффективности и безопасности совершенно одинаков при одинаковом способе назначения и при одинаковых показаниях. Это должно быть продемонстрировано с помощью соответствующих исследований биоэквивалентности, таких как фармакокинетические, фармакодинамические, клинические или в исследованиях *in vitro* [6].

С точки зрения EMEA (European Medicines Agency), исследования по биоэквивалентности необходимы не только для того, чтобы продемонстрировать сходство между дженериком и оригинальным препаратом по основным фармакокинетическим показателям. Такие исследования предоставляют реальную возможность переноса данных об эффективности и безопасности, полученных для оригинального препарата, на дженерик,

при этом проведение исследований терапевтической эквивалентности не предполагается (исключение — биологические лекарственные препараты) [7].

Российский Федеральный закон (ФЗ) «Об обращении лекарственных средств» вводит понятие воспроизведенного лекарственного средства, однако входит в некоторое противоречие с документами других стран. В соответствии с ФЗ РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «при проведении процедуры экспертизы воспроизведенных лекарственных средств (к ним как раз и относятся дженерики) должна быть представлена информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности». Если говорить об исследованиях терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, то под этим термином понимается вид клинического исследования, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении [8].

Относительно вопроса о подтверждении терапевтической эквивалентности сложились определенные противоречия с правилами FDA, также отсутствуют документы, определяющие порядок проведения и критерии оценки результатов таких клинических испытаний. Если обратиться к проверенным временем правилам FDA по определению терапевтической эквивалентности, то для этого должны быть в обязательном порядке соблюдены пять условий: 1) препараты должны быть признаны эффективными и безопасными; 2) они должны быть фармацевтически эквивалентными, включая соответствие по количеству активных ингредиентов, их чистоте, качеству, идентичности; 3) соответствовать стандартам биоэквивалентности при участии в исследовании не менее 24-36 добровольцев; 4) правильно промаркированы и, что не менее важно, 5) произведены в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice) [5].

Значимость исследований по терапевтической эквивалентности

Однако, несмотря на важность показателей биоэквивалентности при регистрации дженерика, результаты клинических исследований для доказательства эквивалентности сохраняют определенную значимость. В большей мере это касается аналогов фармацевтических средств биологического происхождения (т.н. биосимиляров или биодженериков). Для них исследования терапевтической эквивалентности — одно из усло-

вий регистрации. В скором времени такие препараты все чаще будут появляться на фармацевтическом рынке, поскольку сроки действия патентов на ряд оригинальных биопрепаратов (в т.ч. на низкомолекулярные гепараины) заканчиваются. В связи с этим некоторые компании, производящие или выпускающие препараты-дженерики, приступили к разработке производства биосимиляров, несмотря на то, что химическая структура и технология получения биосимиляров значительно сложнее, чем традиционных химических лекарственных средств. Поскольку биосимиляры имеют сложную трехмерную пространственную структуру, их количественное содержание в биологических жидкостях точно охарактеризовать достаточно трудно, поэтому принято считать, что для таких препаратов обычных исследований биоэквивалентности явно недостаточно. Это заставляет регуляторные органы требовать от производителей биосимиляров проведения как доклинических (токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических), так и клинических исследований (полного представления данных по эффективности и безопасности препарата), а также данных по изучению иммуногенности [9]. К препаратам биологического происхождения относятся гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, моноклональные антитела, ферменты, вакцины и препараты, созданные на базе клеток и тканей и т.д.

«Дженериковая замена»

Необходимо отметить, что различия в лечебном эффекте оригинальных лекарств и дженериков или различных дженериков между собой, в принципе, допускаются рядом международных документов. Достаточно давно был введен термин «дженериковая замена», под которой понимают отпуск лекарственного препарата, коммерческое название которого отличается от выписанного врачом, а химический состав и дозировка действующего начала идентична. В документах Всемирной Медицинской Ассамблеи делается предупреждение, что при отпуске препаратов, не полностью идентичных по химическому составу, биологическому действию или терапевтической эффективности, пациент может столкнуться с неадекватным эффектом, т.е. с побочными реакциями или с недостаточной лечебной эффективностью. В этом документе обращается особое внимание на то, что государственные службы контроля должны информировать врачей о степени химической, биологической и терапевтической идентичности препаратов, выпускаемых одним или разными производителями, а службы контроля качества, существующие на предприятиях-производителях лекарств, обязаны следить за неуклонным соответствием выпускаемых препаратов стандартам химических и биологических свойств [10].

Возникает вопрос: почему, несмотря на установившиеся методы контроля дженериков, на рынок нередко попадают такие из них, которые явно не полностью соответствуют оригинальным препаратам ни по эффективности, ни по безопасности, а иногда и по тому, и по другому показателю [4]? Такая ситуация, к сожалению, достаточно типична для нашей страны [11-14]. Окончательного ответа на этот вопрос пока нет, но, думается, главное заключается в нарушении тех самых принципов доклинической оценки дженериков, о которых было сказано выше. Хорошо известно, что в России стандарт GMP до сих пор не соблюдается при производстве большей части препаратов, выпускаемых в нашей стране (считается, что переход всех российских производителей лекарств на стандарт качества GMP должен произойти только к январю 2014 года), и уже одно это создает весомую причину для получения не соответствующих по качеству дженериков.

На что должен ориентироваться практический врач при выборе воспроизведенных препаратов

Возникает и более простой вопрос: что делать практическим врачам при выборе лекарственных препаратов, особенно в тех случаях, когда эта терапия является длительной и от качества которой может зависеть судьба больного, например, при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у кардиологических больных высокого риска? С одной стороны, все нормативные документы, а также экономическая целесообразность заставляют врача воспользоваться, в первую очередь, именно дженериком (если он зарегистрирован). С другой стороны, ряд четко спланированных клинических исследований (неконтролируемые исследования не в счет) свидетельствует о том, что далеко не все дженерики являются полноценными копиями. Этими фактами умело пользуются фармацевтические компании, утверждающие, что все дженерики — препараты неполноценные и, используя их, врач заведомо идет на назначение менее эффективной терапии [3].

Большинство российских специалистов, признавая изложенные выше факты, делают вывод о необходимости проведения прямых сравнительных исследований по изучению терапевтической эквивалентности с теми дженериками, которые уже зарегистрированы и чаще всего назначаются в клинике. Отделом профилактической фармакологии ФГУ ГНИЦ ПМ предпринята попытка создания реестра клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России [15].

Для решения более общего вопроса, относящегося к повседневной клинической практике и касающегося эффективности и безопасности не отдельных препа-

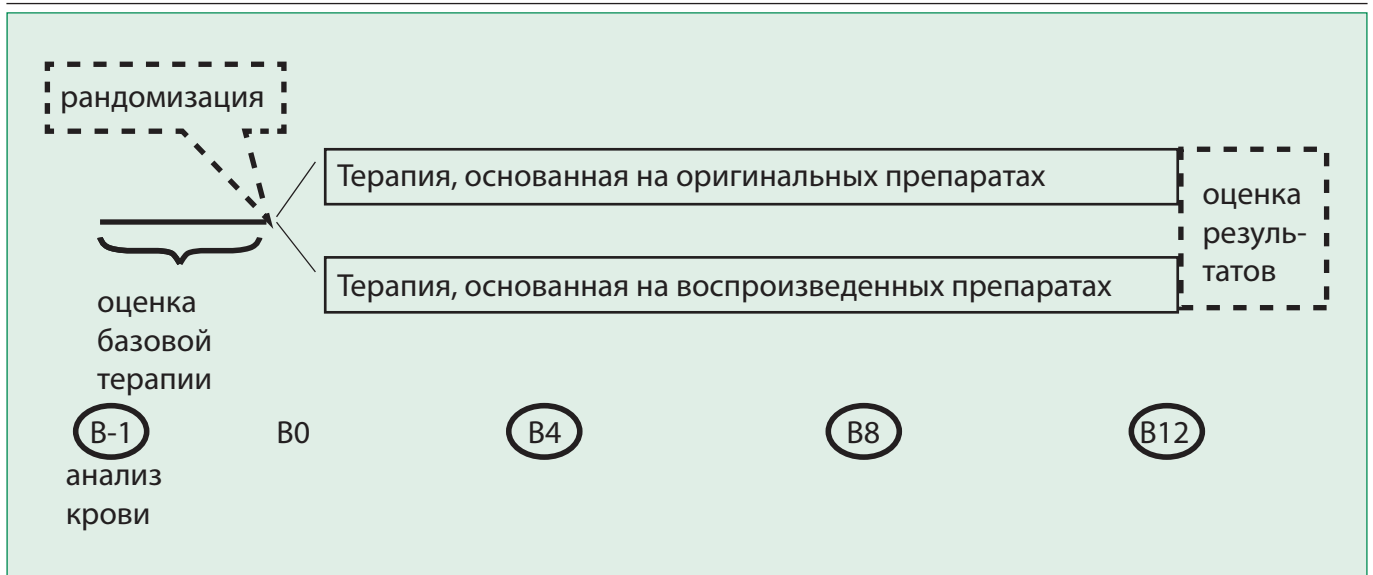


Рис. 1. Схема исследования

ратов-дженериков, а оценивающего весь комплекс имеющихся на сегодняшний день методов длительного медикаментозного лечения пациентов со стабильной стенокардией, Секцией рациональной фармакотерапии ВНОК подготовлен проект исследования КАРДИОКАНОН. Цель исследования — добиться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца с помощью комплексной терапии, основанной на оригинальных или воспроизведенных препаратах. Данное проспективное исследование будет проводиться открытым сравнительным рандомизированным методом, протокол исследования спланирован в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», 2008 г. [16] и получил одобрение локального независимого этического комитета.

В соответствии с протоколом планируется сформировать две группы пациентов (всего 120 человек). 1-я группа (60 человек) — пациенты, получающие терапию для лечения стабильной стенокардии, основанную на оригинальных препаратах; 2-я группа (60 человек) — пациенты, получающие терапию, основанную на воспроизведенных препаратах производства компании ЗАО «Канонфарма продакшн», рандомизация будет проводиться методом случайных чисел (рис. 1).

Для выполнения поставленной задачи будут использоваться оригинальные препараты, необходимые как для улучшения прогноза основного заболевания, так и для снятия его симптомов, а также аналогичные воспроизведенные препараты российской фармацевтической компании-производителя ЗАО «Канонфарма продакшн»: антитромбоцитарные (аспирин и/или клопидогрел); ингибиторы АПФ (эналаприл); бета-адреноблокаторы (бисопролол); гиполипидемические

(аторвастатин), антагонисты кальция (амлодипин), препараты метаболического действия (триметазидин) и диуретики (индапамид ретард). Ранее проведенные исследования биоэквивалентности препаратов компании ЗАО «Канонфарма продакшн», которые будут применяться в данном исследовании, продемонстрировали высокую степень соответствия оригинальным препаратам. В ходе исследования эффективность комплексной терапии будет определяться частотой достижения целевых показателей артериального давления ($AD < 130/80$ мм рт.ст.), частотой сердечных сокращений ($ЧСС = 55-60$ в мин в покое или до 50 в мин при удовлетворительной переносимости приема бета-адреноблокаторов), достижением целевых цифр холестерина липопротеидов низкой плотности ($ХС ЛПНП < 70$ мг% или 1,8 ммоль/л). Конечно, на такой эффект можно рассчитывать только при назначении качественных лекарственных препаратов.

Заключение

Таким образом, с одной стороны, нет никаких оснований сомневаться в том, что создание дженерика — полной копии оригинального препарата — дело абсолютно возможное. Однако те или иные отклонения при разработке и производстве дженерика могут отразиться на его качестве. В идеале эти отклонения должны фиксироваться всей системой доклинического контроля, однако на практике, по-видимому, не всегда эта система четко соблюдается, что и приводит к появлению не полностью эквивалентных дженериков. В таких случаях единственным способом подтверждения качества дженерика является проведение методически грамотно спланированных сравнительных клинических испытаний изучения терапевтической эквивалентности. С другой стороны, с дженериками, подтвердившими

свое полное соответствие оригинальным препаратам по показателям биоэквивалентности и производящимися в соответствии со стандартом GMP, вполне реально проведение исследований по оценке комплексного фар-

макологического воздействия на снижение риска ССО в сравнении с оригинальными препаратами. Результаты таких исследований позволят более точно ответить на вопрос о рациональности данного вмешательства.

Литература

1. Martsevich S.Yu. Copies of the drugs, as well as copies of the art, are different. AIF-Zdorov'e 2010; 26: 3. Russian (Марцевич С.Ю. Копии лекарств, как и копии в искусстве, бывают разными. АИФ-Здоровье 2010; 26: 3).
2. Martsevich S.Yu. Pills for a replacement. What makes cheaper drugs from expensive. AIF-Zdorov'e 2011; 8: 35. Russian (Марцевич С.Ю. Таблетки на замену. Чем отличаются дешевые лекарства от дорогих. АИФ-Здоровье 2011; 8: 35).
3. Karpov Yu.A., Nedogoda S.V., Kislyak O.A. et al. The ORIGINAL program – main result. Kardiologia 2011; 3: 36-41. Russian (Карпов Ю.А., Недогода С.В., Кисляк О.А., и др. Основные результаты программы ОРИГИНАЛ. Кардиология 2011; 3: 36-41).
4. Johnston A., Staylas P., Stergiou G. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. Br J Clin Pharmacol 70: 3; 320-334.
5. Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2010. Available on: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf>
6. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. Working document QAS/04.109/Rev. Geneva: WHO; 2005. Available on: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_109Rev1_Waive_in_vivo_bioequiv.pdf
7. Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 London: EMEA; 2008. on: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
8. Federal Law of 12 April 2010 N 61-FZ "On the circulation of drugs." Available on: <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=105700>. Russian (Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". Доступно на: <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=105700>).
9. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. London: EMEA; 2006. Available on: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf
10. World Medical Association Statement on Generic Drug Substitution Adopted by the 41st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989 and rescinded at the WMA General Assembly, Santiago 2005. Available on: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/20archives/d9/index.html>
11. National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Available on: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Russian Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступно на: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>
12. Yakusevich V.V. Qualitative drug: what should it look like? Rational Pharmacother Cardiol 2006; 4: 41-46. Russian (Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006; 4: 41-46).
13. Revel'skiy I.A. Way of comparative physiological assessment of pharmaceutical substances and preparations on their basis. Vestnik Roszdravнадзора 2009; 4: 48-51. Russian (Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51).
14. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interchangeability. Vestnik Roszdravнадзора 2009; 4: 48-51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51).
15. Registry of clinical controlled randomized studies performed with generics in Russia. Available on: http://cardiodrug.ru/?page_id=572. Russian (Регистр клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России. Доступно на: http://cardiodrug.ru/?page_id=572)
16. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) suppl 4: 1-45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1-45).

Поступила 29.03.2011

Принята в печать 07.04.2011

ВЛИЯНИЕ N-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

S. Nodari¹, M. Triggiani¹, U. Campia³, A. Manerba¹, G. Milesi¹, B.M. Cesana², M. Gheorghiade^{3*}, L. Dei Cas¹

¹ Отдел экспериментальной и прикладной медицины, секция сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Брешии. Брешия, Италия

² Секция медицинской статистики и биометрии, Отдел биомедицинских исследований и биотехнологий, Университет Брешии. Брешия, Италия

³ Центр сердечно-сосудистых инноваций, Школа медицины Фейнберга, Северо-западный университет. Чикаго, Иллинойс, США

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья S. Nodari, M. Triggiani, U. Campia, A. Manerba, G. Milesi, B.M. Cesana, M. Gheorghiade, L. Dei Cas Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2011;57:870-879. © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чипигина Н.С.

Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией

S. Nodari¹, M. Triggiani¹, U. Campia³, A. Manerba¹, G. Milesi¹, B.M. Cesana², M. Gheorghiade^{3*}, L. Dei Cas¹

¹ Отдел экспериментальной и прикладной медицины, секция сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Брешии. Брешия, Италия

² Секция медицинской статистики и биометрии, Отдел биомедицинских исследований и биотехнологий, Университет Брешии. Брешия, Италия

³ Центр сердечно-сосудистых инноваций, Школа медицины Фейнберга, Северо-западный университет. Чикаго, Иллинойс, США

Цель. Оценить влияния n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных хронической сердечной недостаточностью (СН), обусловленной неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 133 больных хронической СН, обусловленной неишемической ДКМП с минимально выраженными симптомами на фоне стандартной терапии. Больные были рандомизированы в группы лечения плацебо или n-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут. До начала лечения и через 12 мес после рандомизации у больных была проведена оценка функции ЛЖ и функционального резерва по данным эхокардиографии и кардиопульмонального нагрузочного теста, а также определяли функциональный класс NYHA (New York Heart Association).

Результаты. Через 12 мес после рандомизации в группы лечения были выявлены значимые различия ($p < 0,001$) следующих показателей между группами больных, получавших n-3 ПНЖК или плацебо: 1) фракция выброса ЛЖ (увеличение на 10,4% и снижение на 5%, соответственно); 2) пиковое потребление кислорода (VO_2) (увеличение на 6,2% и снижение на 4,5%, соответственно); 3) продолжительность нагрузки (увеличение на 7,5% и снижение на 4,8%, соответственно); 4) средний показатель функционального класса NYHA (снижение с $1,88 \pm 0,33$ до $1,61 \pm 0,49$ и увеличение с $1,83 \pm 0,38$ до $2,14 \pm 0,65$, соответственно). Частота госпитализаций в связи с СН составила 6% у больных, получавших n-3 ПНЖК, и 30% у больных, получавших плацебо ($p = 0,0002$).

Заключение. У больных неишемической ДКМП с минимально выраженными симптомами заболевания при лечении, проводившемся в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями, терапия n-3 ПНЖК увеличивает систолическую функцию ЛЖ и может снижать частоту госпитализаций в связи с СН. Учитывая эти обнадеживающие данные, необходимо проведение более крупных исследований для подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: кардиомиопатия, функциональный резерв, сердечная недостаточность, неишемическая дилатационная кардиомиопатия, n-3 полиненасыщенные жирные кислоты, функциональный класс сердечной недостаточности.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):246-256

*Автор, ответственный за переписку: m-gheorghiade@northwestern.edu

Исследование было проведено с финансовой поддержкой гранта "Centro per lo Studio ed il Trattamento dello Scompenso Cardiaco" университета Брешии, Брешия, Италия.

Dr. Gheorghiade является консультантом Bayer Schering Pharma AG, Debiopharm SA, Medtronic, Novartis, Otsuka Pharmaceuticals, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Solvay Pharmaceuticals (в настоящее время Abbott), и Pericor Therapeutics, и получил финансовую компенсацию поездок от фирм Bayer Schering Pharma, Novartis, и Sigma-Tau Pharmaceuticals. Все другие авторы сообщили, что они не имели финансовых взаимоотношений, способных привести к конфликту интересов.

Материалы статьи были доложены на 14-й ежегодной научной конференции Американского общества сердечной недостаточности (12-15 сентября 2010) в Сан-Диего, Калифорния.

Рукопись получена редакцией JACC 26 августа 2010, исправленная рукопись получена 1 ноября 2010, принята в печать 9 ноября 2010.

Несмотря на уменьшение заболеваемости и летальности при современном лечении, сердечная недостаточность (СН) связана в целом с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой госпитализаций [1]. Результаты исследования GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico–Heart Failure) указывают, что длительное лечение *n-3* полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) в дозе 1 г в день снижает летальность и частоту госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами у больных хронической СН II–IV функциональных классов (ФК) NYHA (New York Heart Association), получающих лекарственную терапию, соответствующую основанным на доказательствах рекомендациям, независимо от этиологии СН и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2].

Существует несколько потенциальных механизмов, которые могут лежать в основе полезного эффекта *n-3* ПНЖК при лечении больных СН, в том числе, но не только, антиаритмический и гемодинамический эффекты. В частности, экспериментальные и клинические исследования показали, что *n-3* ПНЖК могут улучшать функцию эндотелия [3], артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС) [4] и податливость сосудистой стенки [5]. Кроме того, в модели СН у животных было показано, что лечение добавлением в пищу эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) предотвращает увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ и сдвиг между альфа- и бета-изоформами цепей миозина при экспериментальном оперативном бандаже брюшной аорты [6]. Однако остается неизвестной способность лечения *n-3* ПНЖК улучшать функцию ЛЖ у больных СН. Настоящее исследование было спланировано для проверки гипотезы о том, что лечение *n-3* ПНЖК улучшает такой показатель функции левого желудочка, как фракция выброса у больных со стабильной СН, обусловленной неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Кроме того, мы хотели определить, может ли лечение *n-3* ПНЖК оказывать положительное влияние на эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ, функциональный резерв, оцениваемый по пиковому VO_2 при кардиопульмональном стресс-тесте (КПСТ), а также функциональный класс NYHA.

Методы

Популяция больных. Соответствующими включениям в исследование считались больные в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом неишемическая ДКМП, нарушением систолической функции ЛЖ (определяемым как ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) и стабильным клиническим состоянием с минимальным проявлением симптомов в течение не менее 3 мес, получающие как минимум в течение

6 мес лекарственную терапию в максимальных переносимых дозах в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями. Диагноз неишемической ДКМП у всех больных основывался на отсутствии сужений $\geq 50\%$ коронарных артерий при ангиографии, выполненной в период обследования по поводу кардиомиопатии. Кроме того, дополнительные визуализирующие исследования проводились в случае дальнейших изменений клинического состояния или при появлении симптомов, которые могли бы быть связаны с ишемией.

Следующие критерии были основанием для исключения больных из исследования: наличие симптомов или доказательств диагноза ишемической болезни сердца, по данным неинвазивных исследований; заболевание периферических артерий; врожденный или приобретенный порок сердца; персистирующая фибрилляция предсердий; неспособность выполнения велоэргометрии в связи с внесердечными причинами; умеренно или резко сниженный функциональный резерв; СН IV ФК NYHA; плохое акустическое окно, ограничивающее возможность оценки эхокардиографических показателей; хроническое заболевание легких; тяжелое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м²); тяжелое заболевание печени; любое другое заболевание, ограничивающее ожидаемую продолжительность жизни ≤ 1 года; наличие противопоказаний к применению изучаемых лекарственных препаратов, а также участие пациента в период проведения исследования в другом исследовании.

Дизайн исследования. Исследование было запланировано как двойное слепое плацебо-контролируемое, в параллельных группах. Потенциальным участникам исследования, которых последовательно отбирали в клинику университета города Брешиа среди амбулаторных пациентов с СН, назначалось предварительное обследование, включавшее изучение истории заболевания, физикальное обследование, электрокардиограмму (ЭКГ), общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением электролитов и показателей функции почек и печени, доплероэхокардиографию. В течение 2 нед после визита скрининга всем больным, которые подходили для включения в исследование, был проведен кардиопульмональный нагрузочный тест с предварительным обучающим занятием для ознакомления больных с оборудованием. Больные были поочередно рандомизированы в группы лечения желатиновыми капсулами массой 1 г, содержащими от 850 до 882 мг этиловых эфиров ЭПК и ДГК в среднем соотношении (ЭПК/ДГК) 0,9:1,5 (OMACOR, Pronova Biopharma, Лисакер, Норвегия), или внешне идентичными желатиновыми капсулами массой 1 г, содержащими плацебо (оливковое масло). Лечение проводилось в дозе 5 капсул в день в

течение первого мес и по 2 капсулы в день в последующем до окончания исследования. Капсулы в расчете на мес отпускались больным в стеклянных флаконах, содержащих по 80 капсул. Приверженность лечению оценивалась при ежемесячном визите путем подсчета не принятых капсул. Если больной принимал менее 80% капсул, назначенных на мес, считалось, что режим приема нарушен и этот больной должен быть исключен из исследования. При наблюдении повторные визиты назначались ежемесячно или в любое время, когда врачу, проводящему исследование, сообщали о потенциально значимых клинических событиях. При визите через 12 мес проводились физикальное обследование, повтор ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей функции почек и печени, доплер-эхокардиографическое исследование и кардиопульмональный нагрузочный тест. Протокол исследования был одобрен Экспертным советом Университета Брешии (Брешия, Италия). Исследование соответствовало Хельсинской декларации и Рекомендациям по надлежащей клинической практике (Guidelines for Good Clinical Practice). Письменное информированное согласие было получено от каждого больного.

Методы. *Эхокардиографическое исследование.* Эхокардиографическое исследование, включающее двухмерный режим, М-режим и доплер-эхокардиографию, было проведено с применением ультразвукового сканнера General Electric Vivid 7.0 (General Electric Healthcare, Милан, Италия) с датчиком 2-5 МГц. В соответствии со стандартами, определенными Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией эхокардиографии [7], измерялись следующие параметры: конечный диастолический и конечный систолический диаметр ЛЖ, а также конечный диастолический и конечный систолический объем ЛЖ; ФВ ЛЖ (%), рассчитанная с использованием бипланового метода Симпсона; фракция укорочения (%); степень митральной регургитации с градацией от 0 до 4 баллов при доплер- и цветном доплер-эхокардиографическом исследовании (0=отсутствует; 1=минимальная, 2=легкая, 3=умеренная, 4=тяжелая); диаметр левого предсердия; толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки; давление в правом предсердии; систолическое давление в легочной артерии; скорости диастолического потока через митральный клапан (пиковая скорость раннего наполнения желудочка — Е-волна, пиковая скорость позднего наполнения желудочка — А-волна, отношение Е/А, время замедления Е-волны); оценка диастолической функции в баллах с градацией от 1 до 4 (нормальная, нарушение расслабления, псевдонормальный тип дисфункции и рестрикция), при которой более высокие баллы указывают на более выраженные нарушения диастолической функции [8]. Эхокардиографические исследования

выполнялись одним кардиологом (G.M.), а результаты исследования оценивались другим кардиологом (A.M.), оба специалиста не знали о том, какое лечение получает больной.

Кардиопульмональный нагрузочный тест. Кардиопульмональный тест с велоэргометрической нагрузкой выполнялся опытным персоналом под наблюдением 2 кардиологов; все больные были проинструктированы и прошли обучающее занятие для ознакомления с оборудованием (Medical Graphics Italia, Милан, Италия). За 2 ч до исследования больным разрешался легкий завтрак. Все исследования проводились с 10 до 13 ч в комнате с контролируемой температурой (от 21°C до 23°C), выполнялась непрерывная запись ЭКГ в 12 общепринятых отведениях (Cardio Perfect, Medical Graphics Italia). Артериальное давление измеряли ручным способом. Применялся протокол линейного приращения нагрузки (ramp protocol) с вращением педалей со скоростью 60 об/мин с линейным нарастанием нагрузки на 1 Вт каждые 6 сек (10 Вт/мин). Во всех случаях при проведении пробы оценивались такие симптомы, как одышка и/или утомление. Минутная вентиляция, потребление кислорода (VO_2), продукция углекислого газа и другие кардиопульмональные показатели определялись за каждый дыхательный цикл («breath-by-breath») пневмотахографией с двунаправленным датчиком потока (preVent Pneumotach, Medical Graphics, Сан-Паулу, Миннесота). Потребление кислорода (VO_2) и ЧСС в покое были рассчитаны как средние показатели значений, зарегистрированных в течение последних 30 сек периода покоя, а пиковое VO_2 при нагрузке было рассчитано как среднее значение за последние 30 сек нагрузки. Уровень анаэробного порога рассчитывался автоматически методом Вассермана (или «V-slope») [9]. Кардиопульмональный нагрузочный тест считался адекватным, если пиковый дыхательный коэффициент был более 1,05. Должная максимальная частота сердечных сокращений в соответствии с возрастом рассчитывалась по формуле: $220 - \text{возраст}$. Процентное соотношение пиковой ЧСС и максимальной должной ЧСС, соответствующей возрасту, рассчитывали по формуле: $(\text{пиковая ЧСС} / \text{максимальная должная ЧСС}) \times 100$. Процент от максимального должного потребления кислорода ($\% \text{VO}_{2\text{max}}$) определяли как отношение пикового VO_2 и теоретического $\text{VO}_{2\text{max}}$, рассчитанного в соответствии со стандартной формулой: $[(50,72 - (0,372 \times \text{возраст})] \times \text{вес} / \text{вес}$ для мужчин и $[(22,72 - (0,17 \times \text{возраст})] \times (\text{вес} + 43) / \text{вес}$ для женщин [10, 11]. Кардиопульмональные тесты с нагрузкой проводили и интерпретировали 2 кардиолога (A.M. и G.M.), которые не знали о том, какое лечение получают больные.

Лабораторные исследования. У больных брали кровь для проведения общего анализа, биохимического анализа с современной панелью показателей, анали-

за воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL) и интерлейкин-1, а также свободные жирные кислоты сыворотки (СЖК). Уровни воспалительных цитокинов определяли в венозной крови, которую брали в пустые пробирки и центрифугировали в течение 1 ч при скорости 1700 об/мин при температуре 4°C в течение 15 мин. Полученная сыворотка хранилась при температуре -80°C, оценка проводилась иммуноферментным анализом со спектрофотометрическим определением [12]. Уровни n-3 и n-6 ПНЖК измеряли в образцах крови, взятых после 10 или более часов голодания, собранных в пробирки, содержащие K₃-этилендиаминтетрауксусную кислоту, отцентрифугированных при скорости 400 об/мин при 4°C в течение 10 мин, а затем хранившихся при температуре -20°C. Анализ СЖК плазмы, включая линолевую кислоту, арахидоновую кислоту, альфа-линоленовую кислоту, ЭПК и ДГК проводился газо-жидкостной хроматографией после образования метиловых эфиров, результаты указывались как процент от общего уровня СЖК. Кратко проводилось прямое метилирование 50 μ л плазмы с 1 мл 3N MeOH/HCl (Supelco, Беллефон, Пенсильвания). Через 1 ч после инкубации при 90°C СЖК были дважды экстрагированы с 2 мл воды, 2 мл насыщенного раствора KCl и 2 мл n-гексана [13]. Полученные метиловые эфиры жирных кислот были разделены газожидкостной хроматографией (85.10; Dani Instruments S.p.a., Коломбо Монзесе, Италия), оборудованной капиллярной колонкой (Omegawax 320, Supelco), детектором пламенной ионизации и температурно-программируемым испарителем. Коэффициенты вариации между разными исследованиями составляли 0,9% для ЭПК и 1,3% для ДГК. Индекс омега-3 был рассчитан как отношение уровня ЭПК+ДГК к общему количеству СЖК.

Статистический анализ. Непрерывные переменные представлены в виде математической средней (со стандартным отклонением). Категорийные переменные представлены абсолютным значением или выражены в процентах, их различия оценивались с применением теста хи-квадрат. Проведение ковариантного анализа основных показателей как независимых переменных через 12 мес наблюдения с их исходным значением было невозможным вследствие статистической значимости теста параллелизма. Анализ результатов для каждого из показателей проводился в соответствии со случайным распределением в группы вмешательства («intention to treat») с применением непарного t критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона соответственно различиям (до и после лечения). В случае статистически значимых взаимодействий сравнение внутри групп проводилось с применением апостериорного теста ("a posteriori" test) со снижением уровня значимости путем применения кор-

рекции Бонферрони. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$ (двустороннем).

Первичной конечной точкой исследования было изменение систолической функции ЛЖ, выраженное как разница между исходной ФВ ЛЖ и ФВ ЛЖ через 12 мес наблюдения. Вторичные конечные точки включали: 1) изменение диастолической функции ЛЖ, оцененной при эхокардиографическом исследовании; 2) изменение функционального резерва, выраженного как пиковое VO₂; 3) изменение функционального класса NYHA через 12 мес наблюдения по сравнению с функциональным классом при исходной оценке.

Определение необходимого размера выборки основывалось на различии между изменениями ФВ ЛЖ при лечении n-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут по сравнению с изменениями ФВ ЛЖ при лечении плацебо. Была принята гипотеза, что назначение n-3 ПНЖК будет связано с улучшением размера эффекта на 0,5 для ФВ ЛЖ (или 3% для феномена изменчивости, различия между исходными данными и результатами через 12 мес наблюдения 6%). Рассчитанный размер выборки составил 65 больных в каждой группе для обеспечения 80% статистической мощности для выявления размера эффекта, равного 0,5, с $\alpha = 0,05$ (двусторонней) при применении t критерия Стьюдента для непарных данных. Анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.1, SAS Institute, Кэри, Северная Каролина).

Результаты

Схема проведения исследования показана на рис. 1. В исследовании участвовали 133 больных. Первый больной был включен 5 ноября 2007 г., последний пациент завершил исследование 30 июня 2009 г. Средний возраст больных составил 63 $\pm$ 10 лет; среди больных было 13 женщин (9,8%); все больные получали лечение ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатором рецептора ангиотензина II (БРА), бета-блокатором и фуросемидом. Кроме того, 80 больных (60,2%) также принимали блокатор рецепторов альдостерона. В обеих группах исследования больные принимали более 80% назначенных доз лечения, ни один больной не был исключен из исследования из-за некомплаентности к лечению. Исходные эхокардиографические данные подтверждали увеличение размера левого желудочка (средний конечно-диастолический диаметр ЛЖ составил 68 $\pm$ 6 мм, средний конечный диастолический объем составил 192 $\pm$ 44 мл) и умеренную систолическую дисфункцию ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ 37 $\pm$ 6%). При кардиопульмональном нагрузочном тесте среднее пиковое VO₂ было 19 $\pm$ 4 мл/кг/мин, а средний процент от максимального должного VO₂ составлял 70 $\pm$ 11%.

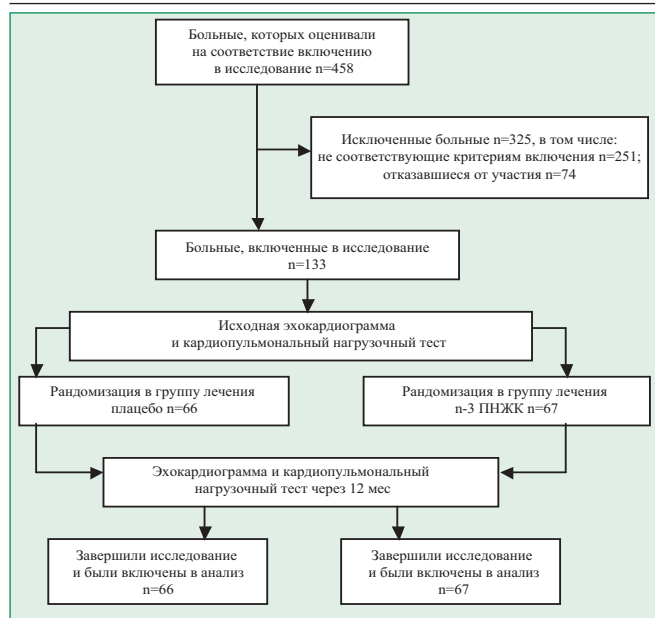


Рис. 1. Схема фаз проведения исследования
Показаны различные фазы исследования, число больных, у которых оценивали соответствие включению в исследование, число больных, включенных в исследование, и число больных, рандомизированных в группы лечения.
ПНЖК=полиненасыщенные жирные кислоты

Основные демографические и клинические характеристики больных в группах лечения представлены в табл. 1.

Влияние лечения на концентрацию n-3 ПНЖК в крови. При исходном исследовании ЭПК+ДГК составляли $1,68 \pm 0,43\%$ СЖК крови в группе лечения плацебо и $1,76 \pm 0,50\%$ в группе лечения n-3 ПНЖК ($p=0,363$). При наблюдении через 12 мес каких-либо значимых изменений концентрации ЭПК+ДГК в группе лечения плацебо не наблюдалось ($1,66 \pm 0,41\%$ в сравнении с $1,68 \pm 0,43\%$; $p=0,082$). Напротив, у больных, которые лечились n-3 ПНЖК, наблюдалось значительное повышение концентрации ЭПК+ДГК (с $1,76 \pm 0,50\%$ до $4,31 \pm 0,83\%$; $p<0,001$). Таким образом, в конце периода лечения уровни n-3 ПНЖК были значительно выше при активном лечении, чем в группе лечения плацебо ($p<0,001$).

Влияние лечения n-3 ПНЖК на фракцию выброса и другие показатели систолической функции ЛЖ. У больных, которые были рандомизированы в группу лечения n-3 ПНЖК, через 12 мес наблюдалось значительное увеличение ФВ ЛЖ ($10,4 \pm 9,5\%$; $p<0,001$) по сравнению с исходными результатами. Напротив, в группе лечения плацебо произошло значительное снижение ФВ ЛЖ за время наблюдения ($-5,0 \pm 3,8\%$; $p<0,001$). При сравнении результатов в двух группах лечения различия изменений ФВ ЛЖ, произошедших за 12 мес лечения, были статистически значимыми ($p<0,001$) (рис. 2). Лечение n-3 ПНЖК привело к

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики больных в группах лечения плацебо и n-3 ПНЖК

Характеристика	Плацебо (n=66)	n-3 ПНЖК (n=67)
Возраст (годы)	64±9	61±11
Мужчины	56(84,9)	64 (95,5)
Вес, кг	76,0±7,5	76,9±10,1
ИМТ, кг/м ²	25,7±2,22	25,9±2,3
Период после установления диагноза, годы	4,1±1,5	4,2±1,7
ФК NYHA		
Средний показатель	1,83±0,38	1,88±0,33
Класс I	11 (16,7)	8 (11,9)
Класс II	55 (83,3)	59 (88,05)
Сахарный диабет	15 (23)	7 (10,4)
САД, мм рт.ст	120,5±12,2	119,5±9,2
ДАД, мм рт.ст	76,2±5,1	76,0±5,2
ЧСС, ударов/мин	62±4	62±5
Креатинин, мг/дл	1,13±0,23	1,10±0,21
Расчетная СКФ, мл/мин	75,7±27,5	81,4±26,9
Импантированный кардиовертер-дефибриллятор	26 (39,4)	27 (40,3)
Сердечная ресинхронизирующая терапия	22 (33,3)	17 (25,4)
Лекарственные препараты		
ИАПФ	59 (89,4)	52 (77,6)
БРА	7 (10,6)	15 (22,4)
ИАПФ/БРА	66 (100)	67 (100)
Блокаторы альдостерона	42 (63,6)	38 (56,7)
Бета-блокаторы	66 (100)	67 (100)
Амиодарон	35 (53)	27 (40,3)
Фуросемид	66 (100)	67 (100)
Статины	11 (17)	7 (10)

уменьшению размеров ЛЖ (конечного диастолического диаметра ЛЖ: $-1,8\%$, $p<0,0001$; конечного систолического диаметра ЛЖ: $-4,5\%$, $p<0,001$) и объемов ЛЖ (конечного диастолического объема ЛЖ: $-2,5\%$, $p<0,001$; конечного систолического объема: $-7,5\%$, $p<0,0001$). Напротив, в группе лечения плацебо наблюдалось небольшое увеличение конечного диастолического диаметра ЛЖ ($0,9\%$, $p<0,001$), конечного систолического диаметра ЛЖ ($0,86\%$, $p=0,0001$) и конечного систолического объема ЛЖ ($1,03\%$, $p<0,001$), тогда как изменений конечного диастолического объема ЛЖ отмечено не было. При сравнении изменений конечного диастолического диаметра ЛЖ, конечного систолического диаметра ЛЖ, конечного диастолическо-

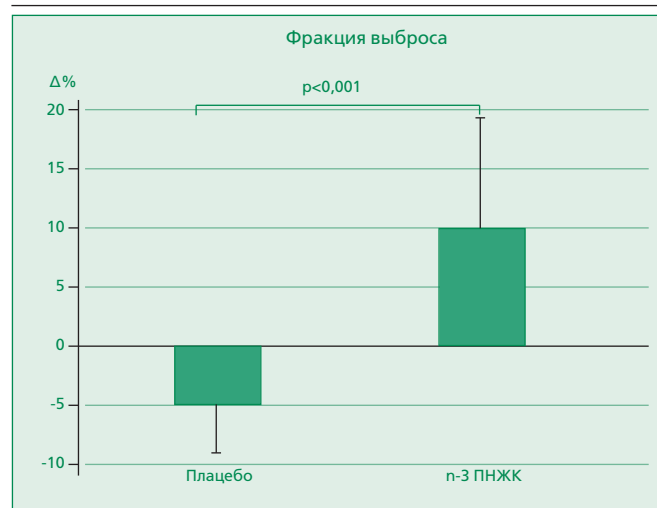


Рис. 2. Сравнение изменений фракции выброса в группах исследования через 12 мес наблюдения
Сравнение средних изменений показателей ФВ, оцененных через 12 мес наблюдения в процентах от исходных результатов, наблюдавшихся в группах лечения плацебо и n-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК)

го объема ЛЖ и конечного систолического объема ЛЖ, произошедших за 12 мес лечения, в двух группах лечения различия были статистически значимыми ($p < 0,001$ для всех сравнений) (табл. 2).

Влияние лечения n-3 ПНЖК на диастолическую функцию. У больных, которые принимали n-3 ПНЖК, скорости E-волны и A-волны, а также отношение E/A через 12 мес наблюдения были близкими к исходным показателям. Однако время замедления стало значительно больше (12,1%; $p < 0,0001$), а оценка диастолической функции в баллах стала значительно ниже (-4,74%; $p = 0,004$), что указывает на улучшение диастолической функции (табл. 2). В группе плацебо через 12 мес лечения наблюдались увеличение скорости E-волны (12,5%; $p = 0,006$) и незначимые изменения скорости A-волны и отношения E/A (3,9%, $p = 0,77$; и 14,9%, $p = 0,11$, соответственно). Однако у этих больных было зарегистрировано уменьшение времени замедления (-6,7%; $p < 0,001$) и повышение балльной оценки диастолической функции (10,1%; $p = 0,003$), что может указывать на ухудшение диастолической функции. При сравнении изменений скорости E-волны и отношения E/A, наблюдавшихся через 12 мес в 2 группах лечения, были получены статистически значимые различия ($p = 0,023$ и $p = 0,038$, соответственно), тогда как при сравнении изменений скорости A-волны различий между двумя группами лечения выявлено не было ($p = 0,714$). В конце периода лечения оценка диасто-

Таблица 2. Эхокардиографические показатели в группах лечения плацебо и n-3 ПНЖК при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения

Показатель	Плацебо			n-3 ПНЖК			
	Исходное исследование	Через 12 мес	p	Исходное исследование	Через 12 мес	p	p*
КДР ЛЖ, мм	67,9±4,5	68,4±4,5	<0,001	67,4±6,9	66,1±6,7	<0,001	<0,001
КСР ЛЖ, мм	53,9±6,5	54,3±6,4	<0,001	52,8±7,4	50,4±7,0	<0,001	<0,001
ФУ ЛЖ	21±6	21±6	0,59	22±6	24±6	<0,001	<0,001
КДО ЛЖ, мл	193±26	194±26	0,69	191±56	186±53	<0,001	<0,001
КСО ЛЖ, мл	123±25	124±26	<0,001	123±40	113±35	<0,001	<0,001
ФВ ЛЖ, %	37±6	35±6	<0,001	36±7	39±6	<0,001	<0,001
ТЗС ЛЖ, мм	8,8±1,0	8,8±0,9	0,59	8,8±1,0	8,7±1,0	0,06	0,292
ТМЖП, мм	8,8±1,4	8,8±1,1	0,48	8,9±1,1	8,8±1,1	0,13	0,172
Размер ЛП, мм	45±5	45±5	0,97	44±5	43±4	<0,001	<0,001
ВЗ, мсек	217±38	200±33	<0,001	219±41	241±33	<0,001	<0,001
ДФ, баллы	2,17±0,48	2,32±0,47	<0,03	2,18±0,42	2,01±0,27	0,003	<0,001
СД ЛА, мм рт. ст.	29±9	33±7	<0,001	29±8	27±4	0,02	<0,001
МР, баллы	1,71±0,49	1,83±0,57	0,09	1,61±0,60	1,22±0,62	<0,001	<0,001
E, см/сек	55±20	61±25	0,006	60±28	55±18	0,06	0,023
A, см/сек	65±19	66±18	0,77	70±16	67±20	0,96	0,714
E/A	0,90±0,37	0,98±0,40	0,11	0,89±0,29	0,84±0,19	0,17	0,038

Данные представлены как M±SD.

*значение p относится к сравнению изменений эхокардиографических показателей, наблюдавшихся в каждой из групп при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения. A = пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; ВЗ = время замедления; ДФ = диастолическая функция; E = пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; E/A = отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения; КДР ЛЖ = конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ = конечный систолический размер левого желудочка; ФУ ЛЖ = фракция укорочения левого желудочка; КДО ЛЖ = конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ = конечный систолический объем левого желудочка; ЛП = левое предсердие; МР = митральная регургитация; СД ЛА = систолическое давление в легочной артерии; ТЗС ЛЖ = толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП = толщина межжелудочковой перегородки; ФВ ЛЖ = фракция выброса левого желудочка

лической функции в баллах была достоверно ниже в группе лечения *n-3* ПНЖК в сравнении с оценкой в группе лечения плацебо ($p < 0,001$) (табл. 2). Через 12 мес лечения плацебо у 80% больных балльная оценка диастолической функции не отличалась от исходной оценки, тогда как у 18% больных она повысилась, а у 2% снизилась. В группе лечения *n-3* ПНЖК через 12 мес у 78% больных никаких изменений балльной оценки диастолической функции по сравнению с исходной оценкой не произошло, тогда как у 19% больных наблюдалось снижение этого показателя по сравнению с исходным, а у 3% — его увеличение. При сравнении между двумя группами лечения эти различия оказались статистически значимыми ($p = 0,0002$).

Влияние лечения *n-3* ПНЖК на функциональный резерв. В группе лечения плацебо через 12 мес лечения наблюдалось значительное снижение пикового VO_2 ($-4,9\%$; $p < 0,001$), процента от должного пикового VO_2 ($-2,9\%$; $p < 0,001$), продолжительности нагрузки ($-5,7\%$; $p < 0,001$) и ее величины ($-5,3\%$; $p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями. Напротив, у больных, принимавших *n-3* ПНЖК, было выявлено значительное повышение пикового VO_2 ($6,2\%$; $p < 0,001$), процента от должного пикового VO_2 ($4,3\%$; $p < 0,001$), продолжительности нагрузки ($7,7\%$; $p < 0,001$) и ее величины ($7,1\%$; $p = 0,002$). Сравнение в 2 группах лечения изменений этих параметров, произошедших за 12 мес, выявило статистически значимые различия (табл. 3).

Влияние лечения *n-3* ПНЖК на функциональный класс сердечной недостаточности NYHA. Среди больных, получавших плацебо, по окончании лечения у 47 (71,2%) пациентов оставался тот же функциональный класс NYHA, но у 19 (28,8%) больных функциональный класс NYHA повысился, что указывает на ухудшение клинического состояния. В группе больных, получавших *n-3* ПНЖК, у 49 (73,1%) больных сохранился исходный функциональный класс NYHA, а у 18 (26,9%) больных был определен более низкий функциональный класс NYHA, что указывает на улучшение функционального статуса. Ни у одного из больных не было повышения функционального класса NYHA по сравнению с исходным, что позволяет предполагать, что ни у одного больного не произошло ухудшения функции за время наблюдения. При сравнении изменений, наблюдавшихся в двух группах лечения, выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рис.3).

Влияние лечения *n-3* ПНЖК на уровень воспалительных цитокинов и другие показатели метаболизма. Через 12 мес приема плацебо уровни TNF- α , IL-6 и IL-1 у больных стали значительно выше, чем были исходно. Напротив, концентрации этих воспалительных цитокинов значительно снизились к окончанию лечения *n-3* ПНЖК. При сравнении динамических изменений этих показателей в группах лечения различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) (табл. 4).

Достоверных изменений концентрации глюкозы и общего холестерина через 12 мес по сравнению с ис-

Таблица 3. Показатели кардиопульмонального нагрузочного теста в группах лечения плацебо и *n-3* ПНЖК при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения

Показатель	Плацебо			<i>n-3</i> ПНЖК			
	Исходное исследование	Через 12 мес	<i>p</i>	Исходное исследование	Через 12 мес	<i>p</i>	<i>p*</i>
Время, мин	10,6 $\pm$ 2,1	10 $\pm$ 2,0	<0,001	10,4 $\pm$ 1,9	11,2 $\pm$ 2,1	<0,001	0,0013
Нагрузка, Вт	114 $\pm$ 31	108 $\pm$ 30	<0,001	113 $\pm$ 30	121 $\pm$ 32	0,002	<0,001
ЧСС в покое, ударов/мин	62 $\pm$ 4	64 $\pm$ 4	<0,001	62 $\pm$ 4	60 $\pm$ 3	<0,001	<0,001
ЧСС максимальное, ударов/мин	121 $\pm$ 18	117 $\pm$ 22	0,04	122 $\pm$ 17	125 $\pm$ 22	0,046	0,005
% от максимальной должной ЧСС	78 $\pm$ 9	75 $\pm$ 13	0,04	77 $\pm$ 7	79 $\pm$ 10	0,047	0,006
Пиковое VO_2 мл/кг/мин	18,3 $\pm$ 4,4	17,4 $\pm$ 4,2	<0,001	19,5 $\pm$ 3,8	20,7 $\pm$ 4,3	<0,001	<0,001
% от максимального должного VO_2	70 $\pm$ 13	68 $\pm$ 13	0,001	0,70 $\pm$ 0,09	0,73 $\pm$ 0,09	<0,001	0,0068
САД в покое, мм рт.ст.	120 $\pm$ 12	119 $\pm$ 11	0,13	119 $\pm$ 9	121 $\pm$ 6	0,049	0,015
ДАД в покое, мм рт.ст.	76 $\pm$ 5	76 $\pm$ 5	0,07	76 $\pm$ 5	75 $\pm$ 4	0,15	0,986
Пиковое САД, мм рт.ст.	149 $\pm$ 14	148 $\pm$ 14	0,02	149 $\pm$ 15	151 $\pm$ 11	0,20	0,026
Пиковое ДАД, мм рт.ст.	85 $\pm$ 8	85 $\pm$ 12	0,67	84 $\pm$ 7	83 $\pm$ 6	0,015	0,163
Данные представлены как $M \pm SD$.							
* значение <i>p</i> относится к сравнению изменений показателей кардиопульмонального теста с нагрузкой, наблюдавшихся в каждой из групп при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения							
ДАД = диастолическое артериальное давление; САД = систолическое артериальное давление; VO_2 = поглощение кислорода; другие сокращения см. табл. 1.							

Таблица 4. Уровень цитокинов сыворотки крови и показатели метаболизма в группах лечения плацебо и п-3 ПНЖК при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения

Показатель	Плацебо			п-3 ПНЖК			
	Исходное исследование	Через 12 мес	p	Исходное исследование	Через 12 мес	p	p*
TNF- α , пг/мл	21,7 $\pm$ 8,3	26,1 $\pm$ 10,9	<0,001	24,3 $\pm$ 13,9	13,5 $\pm$ 4,9	<0,001	<0,001
IL-6, пг/мл	10,1 $\pm$ 4,5	11,2 $\pm$ 5,4	<0,001	11,0 $\pm$ 6,0	3,53 $\pm$ 0,9	<0,001	<0,001
IL-1, пг/мл	459 $\pm$ 117	574 $\pm$ 215	<0,001	507 $\pm$ 208	366 $\pm$ 145	<0,001	<0,001
Глюкоза, мг/дл	109 $\pm$ 22	110 $\pm$ 20	0,20	104 $\pm$ 18	104 $\pm$ 13	0,54	0,19
Общий холестерин, мг/дл	187 $\pm$ 28	188 $\pm$ 24	0,09	187 $\pm$ 26	187 $\pm$ 24	0,76	0,71
Триглицериды, мг/дл	154 $\pm$ 76	155 $\pm$ 69	0,87	149 $\pm$ 62	143 $\pm$ 45	0,05	0,08

Данные представлены как M $\pm$ SD. * значение p относится к сравнению изменений показателей, наблюдавшихся в каждой из групп при исходном исследовании и через 12 мес наблюдения. ПНЖК = полиненасыщенные жирные кислоты; IL = интерлейкин; TNF = фактор некроза опухоли

ходным уровнем не наблюдалось как в группе активного лечения, так и в группе плацебо. Через 12 мес наблюдения у больных, лечившихся п-3 ПНЖК, отмечено снижение уровня триглицеридов по сравнению с исходными показателями (статистически пограничной значимости). При сравнении динамических изменений показателей в двух группах лечения значимых различий не выявлено (табл. 4).

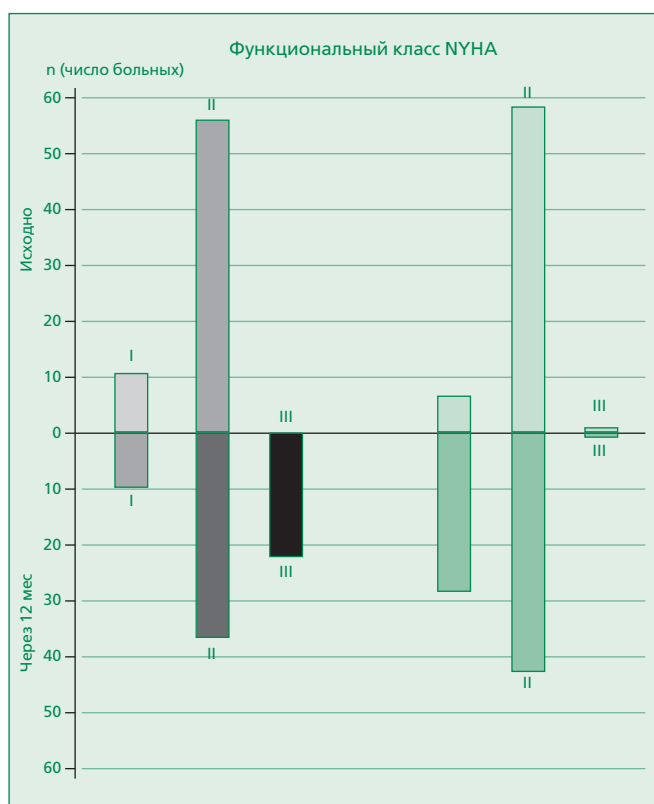


Рис. 3. Распределение больных в группах исследования в соответствии с функциональным классом сердечной недостаточности NYHA

Распределение больных в соответствии с функциональным классом NYHA при первоначальной оценке и через 12 мес наблюдения в группе плацебо (серые столбцы слева) и в группе активного лечения (зеленые столбцы справа). Данные представлены как абсолютное число больных

Предикторы изменений фракции выброса у больных при лечении п-3 ПНЖК. Для выявления вероятных предикторов ответа на активное лечение нами был проведен однофакторный и многофакторный анализ связи между изменениями ФВ и 1) временем после установления диагноза неишемической ДКМП; 2) исходной ФВ; 3) исходным уровнем TNF- α , IL-6 и IL-1. При однофакторном анализе наблюдались прямая корреляция изменений ФВ с уровнями цитокинов и обратная корреляция со временем после установления диагноза и с исходной ФВ. При оценке в многофакторной модели только время после установления диагноза неишемической ДКМП и уровень TNF- α сохранили свое значение как независимые предикторы (табл. 5).

События, зарегистрированные при наблюдении больных. Больные хорошо переносили лечение п-3 ПНЖК. В обеих группах лечения не было зарегистрировано никаких тяжелых неблагоприятных побочных явлений и ни один больной не был исключен из исследования в период наблюдения. Не было значимого различия частоты госпитализаций в связи с любыми причинами между группами лечения п-3 ПНЖК и плацебо. Однако в группе активного лечения значительно меньшему числу больных потребовалась гос-

Таблица 5. Предикторы изменения фракции выброса у больных, лечившихся п-3 ПНЖК

Предикторы	Однофакторный анализ, p	Многофакторный анализ, p
Время после установления диагноза ДКМП	<0,001	<0,001
Исходная ФВ	<0,001	NS
Исходный уровень TNF- α	0,043	<0,001
Исходный уровень IL-1	0,046	NS
Исходный уровень IL-6	0,046	NS

ФВ = фракция выброса; NS = недостоверно (non significant); другие сокращения см. табл. 4.

Таблица 6. Число госпитализаций за 12 мес наблюдения в группах лечения плацебо и n-3 ПНЖК

Госпитализации	Плацебо	n-3 ПНЖК	p
Госпитализации по всем причинам	28 (42,4)	18 (26,9)	0,0599
Госпитализации, не связанные с сердечно-сосудистыми причинами	2 (7,1)	8 (44,4)	0,052
Госпитализации, вызванные сердечно-сосудистыми причинами	26 (39,4)	10 (14,9)	0,0029
Госпитализации, вызванные СН	20 (30,3)	4 (5,9)	0,0002
Данные представлены как n (%)			
ПНЖК = полиненасыщенные жирные кислоты; СН = сердечная недостаточность			

Таблица 7. Средние дозы ИАПФ/БРА и бета-блокаторов исходно и через 12 мес наблюдения

Лекарственный препарат	Плацебо		n-3 ПНЖК	
	Доза препарата (мг)		Доза препарата (мг)	
	Исходно	Через 12 мес	Исходно	Через 12 мес
ИАПФ/БРА				
Эналаприл	32,9±8,8	32,5±8,7	33,6±9,5	33,6±9,5
Рамиприл	9,1±2,0	9,1±2,0	8,9±2,1	8,9±2,1
Лозартан	87,5±25	87,5±25	80,0±27,4	80,0±27,4
Кандесартан	32±0	32±0	28,8±6,8	28,8±6,8
Бета-блокаторы				
Карведилол	41,9±11,7	41,6±11,5	42,0±10,6	42,0±10,6
Бисопролол	8,0±2,6	8,0±2,6	9,3±1,9	8,6±2,5
Данные представлены как M±SD.				
БРА = блокатор рецепторов ангиотензина; ИАПФ = ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ПНЖК = полиненасыщенные жирные кислоты				

питализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами и/или ухудшением течения СН (табл. 6). Среди больных, получавших плацебо, было зарегистрировано 9 электрических разрядов имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, тогда как на фоне активного лечения было зарегистрировано только 2 таких эпизода. Различия между числом электрических разрядов, потребовавшихся у больных, в двух группах лечения были статистически значимыми ($p=0,026$). В группе лечения плацебо у 16 (24%) больных потребовалось увеличение дозы фуросемида, 50 (76%) больных продолжали принимать фуросемид в исходной дозировке. Среди больных, получавших n-3 ПНЖК, у 41 (61%) больных была сохранена исходная доза фуросемида, а у 26 (39%) больных доза фуросемида была уменьшена. Увеличения дозы фуросемида по сравнению с исходной за 12 мес не отмечено ни у одного больного в группе лечения n-3 ПНЖК. При сравнении между группами лечения эти различия были статистически значимыми ($p<0,001$).

Обсуждение

Главным результатом этого исследования было выявление того, что терапия n-3 ПНЖК в течение 1 года улучшает параметры систолической и диастолической функции ЛЖ, а также функциональный резерв у больных ишемической ДКМК с умеренно сниженным функциональным резервом и стабильным состоянием на фоне лекарственной терапии с максимальными

переносимыми дозами в соответствии с рекомендациями, основанными на доказательной медицине. Полученные данные указывают, что увеличение ФВ сопровождается небольшим, но значимым уменьшением диастолических и систолических размеров и степени митральной регургитации. Выявлена корреляция увеличения ФВ со временем после установления диагноза ДКМП и исходным уровнем TNF- α . Улучшение диастолической функции коррелировало со значимым снижением систолического давления в легочной артерии и уменьшением размера левого предсердия. В отношении функциональной способности лечение оказывало благоприятный эффект как на пиковое $\dot{V}O_2$, так и на функциональный класс NYHA. Эти полезные эффекты в группе больных, лечившихся n-3 ПНЖК, согласуются со снижением средней дозы фуросемида, необходимой для того, чтобы предотвратить появление отеков, и могут быть объяснением меньшей частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами и СН, зарегистрированных в течение 12 мес наблюдения у этих больных по сравнению с таковой в группе лечения плацебо.

Полученные нами доказательства улучшения ФВ, ассоциированного с благоприятным ремоделированием ЛЖ, согласуются с результатами экспериментальных исследований, предпринятых для изучения потенциальных механизмов, лежащих в основе влияния n-3 ПНЖК на функциональную недостаточность миокарда. В частности, в модели идиопатической дилатационной

кардиомиопатии у сирийских хомячков длительное лечение омега-3 жирными кислотами индуцировало значительное повышение изометрических и изотонических сократительных свойств изолированной сопочковой мышцы, увеличение числа соединительных мостиков актомиозина, увеличение силы и улучшение кинетики [14]. У здоровых крыс длительное добавление в пищу n-3 ПНЖК после наложения бандажа аорты ослабляло увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ, снижение скорости циркулярного укорочения волокон миокарда и уменьшение ФВ ЛЖ, также предотвращая вторичный сдвиг в тяжелой цепи миозина от альфа- к бета-изоформам [6]. Более того, у хомячков с кардиомиопатией назначение n-3 ПНЖК приводило к значительному улучшению пиковой скорости нарастания и снижения напряжения, что указывает, соответственно, на более высокую скорость сокращения и расслабления мышцы [15]. Эти эффекты, вероятно, связаны с предотвращением перегрузки Ca^{2+} и снижением содержания Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [16]. Эти данные, вместе взятые, могут указывать на потенциальные механизмы, лежащие в основе наблюдавшегося нами в группе активного лечения улучшения параметров диастолической функции. Более того, увеличение толерантности к физической нагрузке, зарегистрированное у больных, лечившихся n-3 ПНЖК, соответствует улучшению эффективности работы сердца. Это также подтверждается доказательствами того, что в изолированном сердце крыс n-3 ПНЖК снижают потребление O_2 миокардом при сохранении прежнего сердечного выброса и внешней работы сердца, что указывает на повышение эффективности использования O_2 при условии постоянных ЧСС, преднагрузки и посленагрузки [17]. В нашем исследовании исходный уровень TNF- α был одним из двух независимых предикторов повышения ФВ, связанного с применением n-3 ПНЖК. Активное лечение значительно снижало концентрации TNF- α , IL-1 и IL-6 в крови, подтверждая экспериментальные свидетельства того, что добавление в пищу ЭПК+ДГК уменьшает воспаление [18]. Этот эффект, вероятно, имеет связь с повышением концентрации адипонектина в крови [19] и с модуляцией факторов-транскрипции, таких как ядерная фактор-транскрипция каппа B [18].

Вышеописанные механизмы могут в целом объяснять благоприятные изменения гемодинамических и функциональных параметров, наблюдавшихся нами при лечении n-3 ПНЖК, и соответствуют эпидемиологическим данным. В частности, влияние пищевого потребления рыбы в течение года на структуру, функцию сердца и гемодинамику было изучено в большой когорте взрослых, включенных в Cardiovascular Health Study [20]. В этом исследовании потребление тунца или другой обжаренной или запеченной рыбы было ассо-

циировано с более низкими показателями ЧСС и системного сосудистого сопротивления и более высокими показателями ударного объема и отношения Е/А. Дополнительный эффект n-3 ПНЖК при СН может быть связан с улучшением функции эндотелия, включая значительное увеличение зависимой от функции эндотелия вазодилатации [21] и снижение вазоконстрикторного ответа на ангиотензин II [3]. Таким образом, применение n-3 ПНЖК может оказывать потенциально благоприятные эффекты на многочисленные патофизиологические нарушения, лежащие в основе ухудшения функции миокарда и прогрессирования ремоделирования сердца, наблюдающегося при СН. Важно отметить, что в популяции больных, включенных в наше исследование, эти эффекты были независимыми или дополнительными к стандартному нейрогормональному или ориентированному на улучшение гемодинамики лечению СН.

Среди больных, рандомизированных в группу лечения n-3 ПНЖК, примерно у 27% наблюдалось улучшение показателей функции миокарда и функционального резерва, а у остальных больных сохранялся исходный функциональный класс. Напротив, в группе лечения плацебо ни у одного больного не наблюдалось функционального улучшения, а примерно у 30% больных произошло ухудшение по сравнению с исходным состоянием. Поэтому представляется, что лечение n-3 ПНЖК оказывает благоприятное влияние на прогрессирование заболевания и снижение функции миокарда в исследованной популяции больных. Важно подчеркнуть, что наблюдалась обратная связь между давностью установления диагноза ДКМП и улучшением ФВ, наблюдавшимся в группе активного лечения. Это позволяет сделать вывод о большей выраженности положительных эффектов при раннем применении n-3 ПНЖК при естественном течении ишемической ДКМП. Кроме того, хотя в план нашего исследования не входило изучение влияния терапии n-3 ПНЖК на прогноз, по нашим наблюдениям, в группе активного лечения частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами или прогрессированием СН была ниже, чем в группе плацебо. Средняя доза фуросемида была также ниже при активном лечении, чем при приеме плацебо. Эти результаты согласуются с результатами исследования GISSI-HF [2]. Несмотря на существенные отличия в дизайне исследования и характеристиках изученной популяции, результаты нашего исследования могут указывать, что функциональное улучшение, наблюдаемое при лечении n-3 ПНЖК, может способствовать улучшению исходов. И, наконец, n-3 ПНЖК хорошо переносятся, что нашло отражение в хорошем соблюдении больными режима лечения, отсутствии тяжелых неблагоприятных эффектов и исключений из исследования.

Ограничения исследования. Наше исследование проводилось в одном центре с небольшим числом больных и ограниченным числом наблюдавшихся клинических событий. Исследование диастолической функции выполнялось в соответствии со стандартными рекомендациями, опубликованными ко времени планирования исследования. Поэтому не были включены показатели тканевой доплер-эхокардиографии, которые в настоящее время считаются неотъемлемой частью эхокардиографического исследования для оценки и определения стадии диастолической дисфункции. В соответствии с планом исследования популяция больных в нашем исследовании была представлена пациентами с легкой или умеренной СН вызванной идиопатической дилатационной кардиомиопатией с только умеренно сниженной ФВ ЛЖ, легким нарушением функционального резерва и в целом хорошим краткосрочным прогнозом. Это нашло свое отражение в отсутствии летальности и ограниченном числе госпитализаций в период наблюдения среди участников исследования. Поэтому результаты нашего исследования нельзя распространять на больных с СН другой этиологии и/или с более тяжелыми стадиями заболевания. Во-вторых, все больные получали лечение препаратами в максимальных переносимых дозах в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями, включая фуросемид, бета-блокатор, ИАПФ/БРА, антагонист рецепторов альдостерона, или имели имплантиро-

ванные кардиостимуляторы-кардиовертеры. По результатам нашего исследования невозможно сделать вывод о том, будут ли наблюдаться выявленные эффекты *n-3* ПНЖК при лечении больных, не получающих стандартного лечения.

Заключение

Результаты исследования указывают, что у больных хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ из-за неишемической ДКМП без симптомов или с минимально выраженными симптомами в ответ на проводимое лечение препаратами в наибольших переносимых дозах в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями добавление *n-3* ПНЖК в дозе 2 г/сут в течение 1 года улучшает эхокардиографические показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, а также функциональную способность. Эти полезные эффекты указывают, что *n-3* ПНЖК благоприятно влияют на процессы ремоделирования сердца и снижения функции миокарда у больных с СН и могут объяснять наблюдавшееся в исследовании снижение частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами и госпитализаций в связи с СН. Однако оказывают ли *n-3* ПНЖК аналогичные эффекты у больных с СН, вызванной другими причинами, при более тяжелой стадии СН или при отсутствии терапии в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями, нуждается в уточнении.

Литература

- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–e215.
- Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioni R. et al. Effect of *n-3* polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–30.
- Mori T.A., Watts G.F., Burke V., Hilme E., Puddey I.B., Beilin L.J. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* 2000;102:1264–9.
- Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:52–9.
- McVeigh G.E., Brennan G.M., Cohn J.N., Finkelstein S.M., Hayes R.J., Johnston G.D. Fish oil improves arterial compliance in non-insulindependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1425–9.
- Duda M.K., O'Shea K.M., Tintinu A. et al. Fish oil, but not flaxseed oil, decreases inflammation and prevents pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res* 2009;81:319–27.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
- Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J., Lang R.M. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381–96.
- Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y. et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1987.
- Beaver W.L., Wasserman K., Whipp B.J. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020–7.
- Balady G.J., Arena R., Sietsema K. et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191–225.
- Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479–86.
- Marangoni F., Colombo C., Galli C. A method for the direct evaluation of the fatty acid status in a drop of blood from a fingertip in humans: applicability to nutritional and epidemiological studies. *Anal Biochem* 2004;326:267–72.
- Vargiu R., Littarru G.P., Franchini M. et al. Enhancement of shortening velocity, power, and acto-myosin crossbridge (CB) kinetics following long-term treatment with propionyl-L-carnitine, coenzyme Q10, and omega-3 fatty acids in BIO TO-2 cardiomyopathic Syrian hamsters papillary muscle. *Biofactors* 2010;36:229–39.
- Vargiu R., Littarru G.P., Faa G., Mancinelli R. Positive inotropic effect of coenzyme Q10, omega-3 fatty acids and propionyl-L-carnitine on papillary muscle force-frequency responses of BIO TO-2 cardiomyopathic Syrian hamsters. *Biofactors* 2008;32:135–44.
- Berecki G., Den Ruijter H.M., Verkerk A.O. et al. Dietary fish oil reduces the incidence of triggered arrhythmias in pig ventricular myocytes. *Heart Rhythm* 2007;4:1452–60.
- Pepe S., McLennan P.L. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002;105:2303–8.
- Duda M.K., O'Shea K.M., Stanley W.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovasc Res* 2009;84:33–41.
- Duda M.K., O'Shea K.M., Lei B. et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2007;76:303–10.
- Mozaffarian D., Gottdiener J.S., Siscovick D.S. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol* 2006;97:216–22.
- Morgan D.R., Dixon L.J., Hanratty C.G. et al. Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:547–51.

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ

S. Nodari и соавт. «Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией»

С.Н. Терещенко*

Московский государственный медико-стоматологический университет
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Comments to the paper

S. Nodari et al. «Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy»

S.N. Tereshchenko*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stereschenko@yandex.ru

Дилатационные кардиомиопатии (ДКМП) являются четвертой по частоте (после артериальной гипертензии [АГ], ишемической болезни сердца [ИБС] и сахарного диабета) причиной развития хронической сердечной недостаточности. Относительная частота некоронарогенных заболеваний миокарда как причины хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно возрастает. Более того, если в 70-80-х годах частота случаев ДКМП как причины тяжелой сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации, составляла 27,4%, то в 90-х годах — уже 38,8%. Доля ДКМП в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 5-8 случаев на 100 тысяч населения и 3,8 случаев смерти на 100 тысяч населения в год. Наиболее часто болеют мужчины, в соотношении 3:1 по отношению к женщинам [1]. Манифестирует заболевание преимущественно между 3 и 5-й декадами жизни.

Несмотря на очевидные успехи в области диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, нет четких критериев, позволяющих диагностировать данное заболевание на ранних стадиях. Сегодня своевременно поставленный диагноз ДКМП, к сожалению, не позволяет применить этиопатогенетическое лечение, а следовательно, влиять на развитие заболевания и прогноз у таких пациентов.

Когда ставится диагноз ДКМП? В основном, когда у больного развивается ХСН. Таким образом, диагноз ДКМП складывается из наличия ХСН, сниженной фракции выброса (ФВ) и дилатации полости желудочков при отсутствии АГ, коронарного атеросклероза и др. А терапия при ДКМП направлена на лечение ХСН.

В лечении ХСН при ДКМП используются те же ле-

карственные средства, что и при лечении ХСН других этиологий (ИБС, АГ, клапанных пороках сердца). Это связано с тем, что результаты крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований убедительно показали эффективность использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторов (ББ) в лечении пациентов с ХСН, в том числе и на фоне ДКМП [2-4]. Применение данных лекарственных средств позволило улучшить прогноз у больных ХСН. Несмотря на их широкое использование в клинической практике, смертность при ХСН, в том числе ДКМП, остается высокой. Все это заставляет искать новые подходы к лечению ХСН.

Попытки применения новых лекарственных средств для лечения больных с ХСН за последнее время не увенчались большим успехом. В частности, исследования CORONA и GISSI-HF не подтвердили эффективность статинов, на которые возлагались большие надежды. В том же исследовании GISSI-HF [5] применение ω -3 ПНЖК 90% (ОМАКОР) в дозе 1000 мг в день на фоне стандартной терапии ХСН привело к достоверному снижению общей смертности на 9%, (а в выборке пациентов, принимавших исследуемые препараты в соответствии с протоколом, — на 14%) и уменьшению частоты госпитализаций вследствие желудочковых нарушений ритма. Следует особо подчеркнуть, что в GISSI-HF в группе больных, получавших ОМАКОР, наблюдалось снижение абсолютного риска смерти по любой причине на 1,8%, а для предупреждения одного случая смерти необходимо пролечить 56 пациентов с ХСН.

В 2010 году в European Journal of Heart Failure был опубликован анализ влияния ОМАКОРА на сократительную функцию левого желудочка. Оценивалась ФВ левого желудочка в течение 3 лет. Через 1 год прирост ФВ составил 8,1%, через 2 года — 11,1%, через 3 года

Сведения об авторе:

Терещенко Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ

– 11,5%, разница была достоверна не только по сравнению с исходными значениями, но и по сравнению с плацебо ($p=0,0050$).

Gheorghiade M. на 14 конгрессе Американского общества по сердечной недостаточности доложил результаты плацебо-контролируемого исследования влияния ОМАКОРА на сократительную функцию миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией. Было выявлено благоприятное влияние препарата на ремоделирование левого желудочка [6].

В обсуждаемой статье представлены убедительные доказательства положительного влияния ОМАКОРА на сократительную функцию левого желудочка у больных ДКМП, полученные в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах. Длительность наблюдения составила 12 мес. В ходе исследования в группе больных леченных ОМАКОРОМ, через 12 мес наблюдалось значительное увеличение ФВ ЛЖ ($10,4 \pm 9,5\%$; $p < 0,001$), а в группе плацебо произошло снижение ФВ ЛЖ ($-5,0 \pm 3,8\%$; $p < 0,001$). При сравнении результатов между группами различия ФВ ЛЖ были статистически значимыми ($p < 0,001$). Также в группе ОМАКОРА наблюдалось достоверное уменьшение КДО и КСО. То есть наблюдается обратное ремоделирование левого желудочка. Все это привело к увеличению толерантности к физической нагрузке, что подтверждается значительным повышением пикового VO_2 ($6,2\%$; $p < 0,001$), процента от должного пикового VO_2 ($4,3\%$; $p < 0,001$), продолжительностью нагрузки ($7,7\%$; $p < 0,001$) и ее величины ($7,1\%$; $p = 0,002$), а также к достоверному уменьшению функционального класса ХСН.

Очень интересные результаты были получены при изучении влияния ОМАКОРА на уровень воспалительных цитокинов. 12-месячная терапия ω -3 ПНЖК привела к достоверному уменьшению уровня TNF- α , IL-6 и IL-1, у больных, получавших плацебо, их уровень стал значительно выше исходного. Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Эти ре-

зультаты объясняют один из механизмов действия ОМАКОРА.

С чем же, все-таки, связано положительное влияние ОМАКОРА на течение ХСН? Основные клинические эффекты ω -3 ПНЖК обусловлены ингибированием цикла арахидоновой кислоты, вследствие которого предотвращается образование провоспалительных цитокинов, увеличивается образование противовоспалительных эйкозаноидов и происходит угнетение тромбообразования. Также за счет влияния на синтез оксида азота и снижения эндотелиальной дисфункции происходит вазодилатация. ω -3 ПНЖК способны снижать чувствительность тканей к действию катехоламинов в условиях стресса, что способствует предотвращению стрессогенного повреждения миокарда. ω -3 ПНЖК обладают антиоксидантным действием, что реализуется путем повышения активности защитных антиоксидантных систем, в частности супероксиддисмутазы, которая защищает миокард от повреждения при оксидантном стрессе. Имеются данные, что ОМАКОР влияет на процессы метаболизма энергии в миокарде и процессы ремоделирования через воздействие на систему PPAR-рецепторов [6]. Все это положительно влияет на течение ХСН, что подтверждается не только улучшением сократительной функции левого желудочка, но и улучшением прогноза.

Таким образом, представленная нашему вниманию работа продемонстрировала высокую эффективность ОМАКОРА у больных с ХСН, в частности обусловленной ДКМП. Это дает нам основание для широкого применения данного препарата у больных ДКМП. Можно с твердой уверенностью говорить, что в арсенале врача появился еще один препарат (с новым механизмом действия), способный улучшить прогноз у больных с ХСН. И это нашло отражение в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, где ОМАКОР представлен как класс препаратов первой линии терапии.

Литература

1. Schultheiss H.P., Kühl U. Overview on Chronic Viral Cardiomyopathy/Chronic Myocarditis. Ernst Schering Res Found Workshop 2006;(55):3-18.
2. Køber L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. A trial of the angiotensin-converting-enzyme in patients with heart failure. N Engl J Med 1995; 333(25): 1670-1677.
3. Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. Beta-blockers in heart failure: meta-analysis of randomized trials. Circulation 1998; 98(12): 1184-1191.
4. Louis A., Cleland J.G., Crabbe S. et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. Eur J Heart Fail 2001;3(3):381-7.
5. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1223-1130.
6. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2011; 57(7): 870-9.
7. Wilson Tang W.H., Samara M.A. Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure: Should We Give More and Give Earlier? J Am Coll Cardiol 2011;57;880-883.

Поступила 02.04.2011
Принята в печать 04.04.2011



К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА В.В. ЯКУСЕВИЧА

Владимир Валентинович Якусевич — заслуженный врач РФ, терапевт, клинический фармаколог, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии.

Родился 1 апреля 1951 г. в городе Ярославле. Выпускник лечебного факультета Ярославского медицинского института (1974 г.). Трудовую деятельность начал в студенческие годы в качестве санитаря, затем фельдшера городской станции скорой медицинской помощи. По окончании вуза продолжил работу на станции в должности врача. В 1977 году поступил в аспирантуру при кафедре факультетской терапии. Итогом обучения стала защита кандидатской диссертации на тему «Клинико-иммунологическая характеристика семейного ревматоидного артрита». По окончании аспирантуры работал ассистентом кафедры факультетской терапии с организацией в вузе самостоятельного курса, а затем кафедры клинической фармакологии (1986 г.) стал работать на ней и прошел путь от ассистента до профессора, заведующего курсом последипломного образования. Сфера научных интересов В.В. Якусевича включает широкий круг вопросов, приоритетными из которых являются кардиология, гемореология, клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. Итогом его деятельности в этих областях стала докторская диссертация «Макро- и микрореологические нарушения при эссенциальной артериальной гипертонии и их модификация под действием основных классов антигипертензивных средств», защищенная в 2000 г. Эта работа явилась одной из первых в России, предложивших практическое воздействие на вязкостные свойства крови у больных АГ. Кроме того, им опубликованы более 250 научных работ в отечественной и зарубежной печати по данной тематике. Он активно работает в секции рациональной фармакотерапии ВНОК, является членом редколлегии журнала ВНОК «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», возглавляет ярославское отделение кардиосоматиче-

ской реабилитации ВНОК, входит в Совет Президентов Всероссийской ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга—А.Л. Мясникова. Автор и член совета экспертов ВНОК по подготовке ряда клинических рекомендаций общества. В 1995 г. он организовал и возглавил центр клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств, являющийся одним из наиболее крупных за пределами Москвы. Центр занимается проблемами в области терапии, кардиологии, пульмонологии, ревматологии, травматологии, ортопедии, комбустиологии и антибиотикотерапии.

В.В. Якусевич стоял у истоков формирования клинико-фармакологической службы Ярославля. Сегодня он — главный специалист по клинической фармакологии Департамента здравоохранения мэрии города, автор первого лекарственного формуляра Ярославской области. У него обучались и продолжают обучаться практически все клинические фармакологи Ярославля. При обучении студентов и курсантов всегда в доступной форме излагает последние достижения клинической фармакологии и фармакотерапии, уверенно владеет аудиторией, является одним из самых популярных лекторов не только в Ярославле, но и в других городах России. Его ученики, среди которых 1 доктор и 11 кандидатов наук, работают на кафедрах вуза, возглавляют крупные отделения лечебно-профилактических учреждений, являются квалифицированными терапевтами, кардиологами, клиническими фармакологами.

Врач высшей квалификационной категории, В.В. Якусевич много времени уделяет лечебной работе, постоянно консультируя диагностически сложных и рефрактерных к стандартной фармакотерапии больных в

большинстве отделений клинической больницы скорой медицинской помощи Ярославля и амбулаторно по направлению врачей города.

В круг интересов В.В. Якусевича входит также изучение и разработка методов восстановительной терапии лиц после тяжелых физических нагрузок. Среди его пациентов многоборцы, футболисты и волейболисты элитных дивизионов России, члены сборных команд страны, чемпионы мира и Европы.

Личностные качества В.В. Якусевича, привлекающие к нему людей, — это повышенное чувство ответственности, высокая работоспособность, обязательность и не иссякающий юмор.

Его работа неоднократно отмечена благодарностями в приказах по вузу; за многолетний труд по подготовке медицинских кадров ему объявлена благодарность в приказе министра здравоохранения и социального развития РФ; в 2007 г. он награжден Почетным знаком «От-

личник здравоохранения», а в 2010 — удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Социальная активность профессора В.В. Якусевича выражается в его работе в общественной приёмной полномочного представителя Президента РФ в Центральном федеральном округе, где его деятельность отмечена благодарственным письмом главного федерального инспектора в Ярославской области.

Друзья и коллеги Владимира Валентиновича поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов. Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» с большим удовольствием присоединяется к этим поздравлениям и пожеланиям. Надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество с таким ярким творческим человеком, как профессор Владимир Валентинович Якусевич!

ЛАУРЕАТЫ III ЕЖЕГОДНОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРЕМИИ В ОБЛАСТИ КАРДИОЛОГИИ «ПУРПУРНОЕ СЕРДЦЕ» БУДУТ НАЗВАНЫ 19 МАЯ



19 мая 2011 г. состоится торжественная церемония вручения III ежегодной национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце». В этом году Премия будет вручаться в шести номинациях: «Гордость российской кардиологии», «Будущее российской кардиологии», «Лучший проект года», «Медицинское учреждение года», «Спасение года» и «Мэтр кардиологии».

Особо стоит отметить, что в 2011 г. у Премии появилось новое направление — **«Сердечно-сосудистая хирургия»**. Это существенно расширило аудиторию «Пурпурного сердца» и дало возможность участия в конкурсе врачам-кардиохирургам, от мастерства которых зачастую зависит жизнь пациента. В рамках нового направления Экспертный Совет Премии определит лучших в 4 подноминациях «Лучший врач-кардиохирург года», «Лучшая специализированная кардиобригада скорой помощи», «Лучшее отделение реанимации и интенсивной терапии», «Будущее сердечно-сосудистой хирургии».

«Мы считаем создание нового направления важным шагом в развитии Премии. Теперь не только кардиологи-терапевты, но и лучшие кардиохирурги, а также службы оказания экстренной кардиологической помощи имеют возможность заявить о себе, получить заслуженную награду и признание профессионального сообщества. Кардиологи и кардиохирурги всегда работают в тесном взаимодействии, и цель у них одна — сохранить здоровье и жизнь пациенту. Вместе они добьются большего успеха, а результатом их совместной работы станут новые спасённые сердца», — подчеркнул Председатель Экспертного Совета Премии, Президент Всероссийского научного общества кардиологов, академик РАМН Рафаэль Гегамович Оганов.

Введение нового направления позволило также расширить состав Экспертного Совета Премии. В этом году заявки участников будут оценивать 57 ведущих российских специалистов в области диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболева-

ний. В настоящий момент премия «Пурпурное сердце» является абсолютным лидером по известности среди остальных мероприятий в области кардиологии. По результатам исследования компании MARCS, если в 2008 г. лишь 22 % из опрошенных врачей-кардиологов знали о Премии, то в 2010 г. этот показатель существенно увеличился и составил 72 %.

Согласно данным Организационного комитета Премии, в этом году на участие в конкурсе подано вдвое больше заявок, чем в прошлом. Оргкомитет особо отмечает большой интерес со стороны специалистов к номинации «Гордость российской кардиологии», на соискание которой поданы 24 заявки. Эта номинация включает три подноминации: «Лучший врач-кардиолог», «Лучший врач-кардиохирург» и «Лучший врач-терапевт». В номинации «Будущее российской кардиологии» в этом году рассматриваются 15 заявок, в номинации «Лучший проект года» — более 20. Претендент в номинации «Мэтр кардиологии», согласно условиям Премии, выдвигается Экспертным Советом Премии и будет объявлен на торжественной церемонии вручения.

Сами специалисты, претендующие на звание лучших, основными целями Премии называют снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и совершенствование службы кардиологической помощи. О том, как решаются эти задачи, рассказал Председатель Попечительского совета Премии, генеральный директор российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» г-н Кантор Чаба: «Благодаря самоотверженному труду кардиологов и кардиохирургов, в России с 2003 г. наблюдается положительная динамика снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Главная задача — сохранить эту тенденцию. Премия «Пурпурное сердце» позволяет участникам получить информацию о новых разработках в области кардиологии, провести обмен опытом, что чрезвычайно важно для профессионального роста. Партнеры Премии выполняют важную функцию содействия в реализации перспективных проектов. Существование

«Пурпурного сердца» дает многим специалистам в области кардиологии и кардиохирургии ощущение значимости выбранной ими профессии и стимул к собственной профессиональной реализации, что, несомненно, способствует повышению качества кардиологической помощи в России».

Справка о Премии «Пурпурное сердце»

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» была учреждена в 2008 г. как первая общественная Премия для лучших специалистов в области диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Содействие повышению качества оказания помощи кардиологическим больным и поднятие престижа профессии врача кардиолога — наивысшие цели, которых учредители добиваются проведением ежегодного конкурса среди молодых врачей, ведущих специалистов в области кардиологии, медицинских учреждений, оценивая наиболее значимые достижения, перспективные проекты, выявляя наиболее успешно работающие медицинские и образовательные учреждения. Благодаря ресурсной и организационной поддержке Попечительского совета Премии, победители получают новые возможности для дальнейшего профессионального развития, реализации своих проектов и идей.

Первая Церемония награждения лауреатов Премии состоялась в апреле 2009 г. и собрала более 150 участников со всей России. В декабре 2009 г. Премия «Пурпурное сердце» вошла в тройку лучших российских проектов в категории «Просвещение», по версии национальной премии «Идея здоровья». Церемония награждения 2010 г. стала более масштабной за счет увеличившегося количества участников, а в кругах специалистов Премия стали называть «Оскаром» российской кардиологии.

Руководитель Оргкомитета Премии:

Михаил Герасимов

Тел.: +7 (495) 921-35-23

Email info@purpleheart.ru

www.purpurnoe-serdce.ru

Менеджер по работе со СМИ

PRESSTO Public Communications

Ольга Гацкова

Тел.: +7 (495) 921-35-23

Моб: +7 (963) 961-67-35

Email o.gatskova@pressto.ru

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 11–13 ОКТЯБРЯ 2011 г. МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11–13 октября 2011 г. в г. Москве в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Конгресса:

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5–2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2011 г. — 1600 руб, с 1 июня до 1 сентября 2011 г. — 2000 руб, с 1 сентября 2011 г. — 2400 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и публикации тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу: registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы
БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г.

Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт, через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронном адрес: tesisi@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении. Например: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2.

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо приложить файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, обращайтесь к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 (916) 608-38-39, e-mail: azagrebely@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2011 г., с пометкой «На конкурс» в 2-х экземплярах следующие документы:
 - конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии);
 - тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов);
 - сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
 - направление от учреждения;
 - рекомендация научного руководителя.

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы. Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2011 г. Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут). Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне. Тел: (495) 621-88-82 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения

E-mail для заявки на участие в научной программе:

programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке:

vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Салют» и др.

По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739-39-53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: shklovskaya.maria@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони!

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб. 261 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российского национального конгресса кардиологов Москва, 11–13 октября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2011 г. на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне. Тел: (495) 627-03-60 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ 14-15 СЕНТЯБРЯ 2011 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г. в г. Нальчик.

Тематика Конгресса:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: Jbalanova@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word

и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: ТезисыИвановИА-Москва1, ТезисыИвановИАМосква2)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:
ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Раб. тел.: (495) 627-03-60; моб. тел.: 8(926) 126-76-91, e-mail: Jbalanova@gnicpm.ru

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) — 300 руб (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы
БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

Предусмотрена организация проживания участников в гостиницах, ближайших к месту проведения Конгресса. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб. 261
(ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)
Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа
Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич
Тел/факс (495) 624-45-93
Тел (495) 627-03-95
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Международный конгресс кардиологов Кавказа Нальчик, 14–15 сентября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____
Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____
Домашний адрес с индексом _____
Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ Email _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:
Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 августа 2011 г.
на электронный адрес: Mkovrigina@gnicpm.ru

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне.
Тел: (495) 627-03-60 раб. тел., e-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ФОРУМА «КАРДИОЛОГИЯ 2011»

Г.Я. Масленникова*

Ответственный секретарь форума «Кардиология 2011»

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gmaslennikova@gnicpm.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смерти населения всех экономически развитых стран мира и стран с переходной экономикой. В последние годы наблюдается эпидемия ССЗ и в некоторых развивающихся странах. Показатели смертности от ССЗ в Российской Федерации — одни из самых высоких в мире. По данным официальной статистики, в 2009 г. в России от ССЗ умерли 1 136 661 человек, 39% из которых умерли в наиболее трудоспособном возрасте (25-64 лет). Смертность от ССЗ в России более чем в 4 раза превосходит таковую среди населения США, Японии, экономически развитых стран Европейского региона.

Начиная с 2003 г. в России наблюдается снижение смертности от ССЗ. Создание и работа системы непрерывного медицинского образования для повышения информированности медицинских работников о современных методах укрепления здоровья, профилактики развития и прогрессирования заболеваний и их осложнений может внести определенный положительный вклад в существующую динамику смертности от ССЗ в стране.

Научно-образовательные Форумы «Кардиология» являются необходимым звеном этой системы и предназначены для врачей практического здравоохранения. Они ставят своей целью совершенствование оказания медицинской помощи населению и внедрение новых достижений в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, неинвазивных и инвазивных методов диагностики, медикаментозных, эндоваскулярных и хирургических методов лечения заболеваний.

Всероссийский научно-образовательный Форум «Кардиология 2011» явился продолжением научно-образовательных Форумов «Кардиология», которые проходят ежегодно в г. Москве с 1998 г. Форум «Кардиология 2011» проходил 15-17 февраля в гостинице «Рэдиссон Славянская» (Radisson SAS). Организаторами Форума были Минздравсоцразвития России, ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Национальное общество «Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация» и ЗАО «МЕДИ Экспо».

В рамках форума были проведены 3 пленарных за-

седания и 12 симпозиумов. Пленарные заседания проходили под единым названием «Совершенствование медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями», в рамках которых были представлены доклады по актуальным проблемам организации помощи кардиологическим больным в практическом здравоохранении, современным технологиям медицинской профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, стратегиям лечения цереброваскулярных заболеваний, женским и мужским особенностям, новостям в диагностике и лечении сердечно-сосудистой патологии. Основные темы симпозиумов были посвящены современным взглядам на клиническую эффективность и экономическую целесообразность применения лекарственных препаратов при первичной и вторичной профилактике факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: курения, артериальной гипертензии, дислипидемий, сахарного диабета. Всего на форуме была прочитана 21 лекция на пленарных заседаниях и сделаны 40 докладов на симпозиумах.

Слушателями Форума были врачи-кардиологи, терапевты, врачи других специальностей, заведующие отделениями учреждений практического здравоохранения, главные специалисты субъектов Российской Федерации, научные сотрудники, организаторы здравоохранения (табл. 1). Всего на Форуме был 801 слу-

Таблица 1. Распределение слушателей по профессиональному статусу

Слушатель	n
Аспирант	9
Ассистент	6
Научный работник	30
Врач-кардиолог	319
Врач-терапевт	134
Врач	53
Главный врач, зам. главного врача	33
Профессор, доцент	19
Зав. кафедрой	5
Зав. отделением	68
Медсестра, фельдшер	3
Неспециалист	50
Преподаватель	5
Студент	27
Ординатор	35
Интерн	5
ВСЕГО:	801

шатель из 7 стран, в том числе 787 — из городов и областей субъектов Российской Федерации (табл. 2). Параллельно Форуму проходила специализированная выставка медицинского оборудования и техники, лекарственных препаратов. Все слушате-

Сведения об авторе:

Масленникова Галина Яковлевна — к.м.н., в.н.с. Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. 101990 Москва, Петровверигский переулок, 10

ли имели возможность получить материалы Форума: тезисы докладов (109 тезисов на CD-носителях), национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и утвержденные на ежегодных Национальных конгрессах кардиологов, последние публикации статей по данной проблеме.

Заключение, рекомендации. Образовательные Форумы «Кардиология» предназначены для совершенствования профессиональных знаний специалистов первичного звена здравоохранения и внедрения современных профилактических, диагностических и терапевтических технологий в практическое здравоохранение. Понятно, что только достаточное количество высококвалифицированных, образованных специалистов могут своевременно использовать такие методы в ежедневной практике. В дальнейшем это, несомненно, приведет к изменению существующей демографической ситуации в стране — повышению рождаемости и рождению здоровых детей; снижению заболеваемости и смертности, особенно в молодом, трудоспособном возрасте; улучшению качества жизни больных. Ежегодное проведение научно-образовательных Форумов по Кардиологии как одного из звеньев системы непрерывного профессионального совершенствования знаний врачей будет способствовать снижению забо-

леваемости и смертности сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих значимое социальное и экономическое бремя для Российской Федерации. Для повышения эффективности работы Форума необходимы:

1. включение Форума в план мероприятий Минздрава РФ и издание соответствующего приказа или информационного письма;

2. участие в организации и формировании программы Форума главных специалистов по профилактической медицине субъектов РФ, руководителей Центров Здоровья, руководителей учреждений практического здравоохранения;

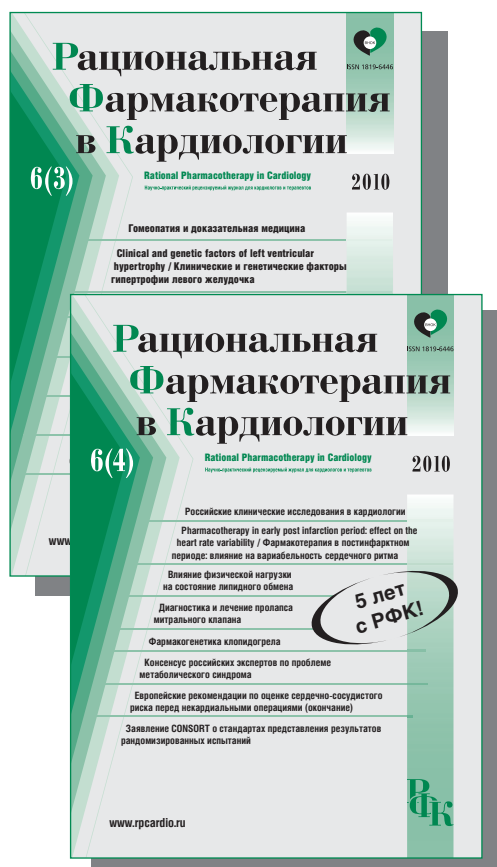
3. продолжение разработки, обсуждения, издания и распространения на Форуме национальных руководств по основам здорового образа жизни, профилактике, диагностике, лечению сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации больных в практическом здравоохранении;

4. привлечение к участию в Форуме зарубежных экспертов по здоровому образу жизни, профилактике, современным методам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Очередной форум «Кардиология 2012» планируется провести 24-26 февраля 2012 г. в гостинице Рэдиссон САС Славянская (Radisson SAS) в г. Москве (www.mediexpo.ru). Активное участие всех заинтересованных лиц приветствуется.

Таблица 2. Распределение слушателей по месту проживания

Страна	n	Субъект РФ	n	Субъект РФ	n
Абхазия	1	Иркутская обл.	1	Ростовская обл.	6
Беларусь	2	Республика Кабардино-Балкария	3	Рязанская обл.	25
Казахстан	1	Калужская обл.	8	Самарская обл.	4
Кыргызстан	2	Кемеровская обл.	3	Санкт-Петербург	5
Россия	787	Кировская обл.	2	Саратовская обл.	2
Украина	1	Республика Коми	5	Республика Саха	2
Эстония	7	Краснодарский край	3	Сахалинская обл.	1
		Красноярский край	1	Свердловская обл.	1
Субъект РФ	n	Курганская обл.	1	Республика Северная Осетия	3
Республика Адыгея	1	Курская обл.	1	Смоленская обл.	6
Алтайский край	3	Липецкая обл.	9	Ставропольский край	5
Архангельская обл.	2	Магаданская обл.	1	Тамбовская обл.	3
Астраханская обл.	4	Республика Марий Эл	2	Республика Татарстан	1
Республика Башкортостан	6	Республика Мордовия	6	Тверская обл.	4
Белгородская обл.	5	Москва	459	Томская обл.	1
Брянская обл.	2	Московская обл.	121	Тульская обл.	16
Владимирская обл.	4	Субъект РФ	n	Республика Тыва	1
Волгоградская обл.	1	Нижегородская обл.	4	Тюменская обл.	1
Вологодская обл.	3	Новгородская обл.	2	Республика Удмуртия	2
Воронежская обл.	2	Омская обл.	2	Ульяновская обл.	2
Республика Дагестан	3	Оренбургская обл.	3	Челябинская обл.	5
Ивановская обл.	2	Орловская обл.	1	Республика Чувашия	6
Республика Ингушетия	1	Пермский край	4	Ярославская обл.	4



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2011 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на второе полугодие 2011 г. (3 номера)
Для индивидуальных подписчиков	510 руб
Для предприятий и организаций	780 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 ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

2011



ПОДПИСКА НА 2011 г

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2011 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 (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru.**

E-mail: rpc@sticom.ru

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес платящего»

Анкета читателя

Фамилия.....

.....BMW

Отечество.....

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)

Контактный телефон с кодом города

☐ Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

□ Индивидуальный

Лозарел

лозартан



Рег. номер: ЛСР-006796/09

Уважаемые коллеги!

Швейцарская фармацевтическая компания «Сандоз» выражает вам свое почтение и с радостью сообщает о расширении кардиологического портфеля. К уже существующим на рынке и хорошо зарекомендовавшим себя препаратам Нифекард® XL, Тулип®, Пирамил®, Биол® и Моксонитекс добавился **новый препарат: ЛОЗАРЕЛ.**

Лозарел – действующее вещество лозартан, из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Одна таблетка содержит 50 мг действующего вещества, в упаковке 30 таблеток.

В последние годы показания к назначению БРА были существенно расширены. Так, при последнем (2010 г.) пересмотре Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии при сравнении перечня показаний к назначению БРА и иАПФ между этими группами препаратов практически не осталось различий. При этом БРА обладают значимым достоинством – наилучшей среди всех групп антигипертензивных препаратов переносимостью.¹ Она проявляется, главным образом, в том, что они в отличие от иАПФ практически не вызывают кашель.² Отличная переносимость препарата позволяет повысить приверженность терапии.

Кроме того, назначение БРА пациентам с СД 2 типа, диабетической нефропатией и АГ является жизненноспасающим, экономически обоснованным шагом по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией.³

Появление Лозарела позволит наиболее полно удовлетворить ваши потребности и потребности ваших пациентов. Лозарел будет доступен в продаже уже с июля 2011 года.

Лозартан – лидер на рынке сартанов в РФ в 2010 году.

- Имеет лучшую переносимость среди основных классов антигипертензивных препаратов¹
- Улучшает прогноз у пациентов с артериальной гипертензией
- Швейцарское качество по доступной цене²
- Применяется один раз в сутки



Мы надеемся, что Лозарел займет достойное место в вашей практике, позволяя максимально успешно проводить терапию пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

С уважением,
фармацевтическая компания «Сандоз»

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии | «Системные гипертензии» 2010; 3: 5-26. 2. Opie L.H. Drugs for the heart. 6th edition, 2005. 3. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2008; 7 (6), приложение 3.

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1,
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09



ЭГИЛОК® РЕТАРД

метопролол 50 мг, 100 мг N 30

**Эгилек Ретард в новой пеллетной форме
обеспечивает надежный 24-часовой контроль
АД и сохраняет жизнь больных ИБС и АГ**



ЭГИЛОК РЕТАРД®, ЭГИЛОК® (метопролол). **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилека 100 – 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза – 400 мг/сут в два приема. Обычная доза Эгилека 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.

ЭГИЛОК 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.

Регистрационный номер: П № 015639/01, П № 015121/01

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru

