

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2009

1

**BURNOUT AND MEDICAL PRACTICE / СИНДРОМ
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ И ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА**

**КАМЕЛИЯ: КАРВЕДИЛОЛ ИЛИ МЕТОПРОЛОЛ
У БОЛЬНЫХ АГ И ОЖИРЕНИЕМ**

**ВРЕМЯ НАЗНАЧЕНИЯ РАМИПРИЛА
И СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АД**

**ТЕСТОСТЕРОН И СТАБИЛЬНАЯ
СТЕНОКАРДИЯ У МУЖЧИН**

**ДЖЕНЕРИЧЕСКАЯ ЗАМЕНА:
ПЛЮСЫ И МИНУСЫ**

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТЭЛА**



ДИРОТОН®

Ингибитор АПФ III поколения лизиноприл 2,5, 5, 10 и 20 мг
В упаковке 14 или 28 таблеток

В! Не метаболизируется в печени

В! Не проникает в жировую ткань

В! Продолжительность действия 24-30 часов

В! Фармакоэкономические преимущества при использовании



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Препарат выбора

для лечения гипертонии

и сердечной недостаточности

Рег. удостоверение П №011426/01 МЗ и СР РФ от 12.07.2004



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (Венгрия) г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины Росмедтехнологий

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2009; т.5, №1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

Ответственный секретарь

Кутишенко Н.П.

Научный редактор

Аничков Д.А.

Александров Ан. А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Голиков А.П. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Довгалевский П.Я. (Саратов)

Задионченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

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)

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Тел. (495) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru



Столичная Издательская Компания

Издатель:

ООО "Столичная Издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 19-2

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

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

URL: www.rpcardio.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2009

© ООО "Столичная Издательская Компания", 2009

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 изданий Высшей Аттестационной Комиссии (редакция от апреля 2008) для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования. Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

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

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЕМ

ЛОГИМАКС®

ФЕЛОДИПИН-МЕТОПРОЛОЛ СУКЦИНАТ

ЛОГИЧНО
РАЦИОНАЛЬНО

МАКСИМАЛЬНО
ЭФФЕКТИВНО



- Уникальная фиксированная комбинация метопролола сукцината и фелодипина¹
- Стабильный **24-часовой** антигипертензивный эффект¹
- Высокая приверженность к терапии комбинированным препаратом²

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Логимакс. 2. Российские рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2008 г.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ПН№016261/01 от 22.04.2005. Информация предоставлена для медицинских работников.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед», Великобритания: 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр.1, тел.: +7 495 799 5699, факс: +7 495 799 5698. www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 
ИННОВАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА	5
АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	
Система оказания кардиологической помощи беременным женщинам в Удмуртской Республике И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, Н.Ю. Чернышева, Н.И. Максимов	6
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Влияние синдрома эмоционального выгорания на стереотипы врачебной практики и клиническую инертность Р.А. Хохлов, Э.В. Минаков, Г.И. Фурменко, Н.М. Ахмеджанов	12
Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ»	23
Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертонией В.М. Горбунов, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, О.Ю. Исаякина	28
Эхокардиографические и лабораторные маркёры хронической сердечной недостаточности: возможно ли их использование при ревматических пороках сердца? Т.А. Казаковцева, Н.А. Шостак	33
Клинический эффект тестостерона при стабильной стенокардии у мужчин А.А. Кравченко, В.М. Провоторов	37
Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца А.Н. Закирова, Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, Г.Р. Клочкова, Ф.С. Мусина	42
Структурно-функциональные особенности левого желудочка сердца и их связь с суточным профилем артериального давления у больных артериальной гипертонией О.М. Хромцова, М.В.Архипов	46
САФАРИ - рандомизированное исследование по комплексной медикаментозной терапии артериальной гипертонии и нарушений липидного обмена. Основные результаты С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, В.В. Якусевич, А.Д. Деев А.А., Серажим от имени рабочей группы по исследованию САФАРИ	51
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертонии: фокус на лизиноприл В.И. Подзолков, К.К. Осадчий	57
Проблема дженерической замены: плюсы и минусы С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич	63
Изменения межклеточных соотношений в периферической крови у кардиологических больных под влиянием лекарственной терапии Л.Н. Коричкина, В.С. Волков	69
Влияние дофамина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца в эксперименте В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М. Губская, И.А. Сухенко, В.Е. Горицына, Т.М. Нуржанова	73
СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ	
Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом Д.А. Аничков, А.А. Платонова.....	77
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
И вновь о бета-адреноблокаторах при артериальной гипертонии. Что же рекомендовать практическому врачу? С.Ю. Марцевич	83
Современные подходы и перспективы фармакотерапии фибрилляции предсердий Ю.А. Бунин.....	87
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Рекомендации по диагностике и лечению тромбозмболии легочной артерии Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбозмболии легочной артерии	96
Новые диагностические критерии инфаркта миокарда (комментарии к «Универсальному определению инфаркта миокарда», опубликованному в №5, 2008) А.В.Шпектор, Е.Ю.Васильева	112
ПОЗДРАВЛЕНИЯ	
К здоровой России Н.В. Долгушина.....	114
ИНФОРМАЦИЯ	
Информационное письмо о Национальном конгрессе кардиологов, 6-8 октября 2009 г.	115
Отчет о проведении XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2009»	117
Экспертный совет ежегодной национальной премии «Пурпурное сердце» приступил к рассмотрению заявок на участие	117
Своевременное информирование ведущих кардиологов и терапевтов о новейших методах профилактики и лечения позволит снизить рост сердечно-сосудистых заболеваний.....	119
Вниманию авторов	120
Подписка на журнал	121

CONTENTS

EDITORIAL	5
ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE	
Cardiological management of pregnant women in the Udmurt Republic I.R. Gaisin, R.M. Valeeva, L.V. Shilina, N.Yu. Chernisheva, N.I. Maksimov	6
ORIGINAL STUDIES	
Emotional burnout syndrome: effect on clinical inertia and medical practice stereotypes R.A. Khokhlov, E.V. Minakov, G.I. Furmenko, N.M. Akhmedzhanov	12
Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELLIA trial S.Y. Martsevich, N.P. Kutishenko, E.V. Shilova, A.D. Deev, S.A. Shalnova, R.G. Oganov on behalf of working group on CAMELLIA trial	23
Effect of morning and evening ramipril taking on ambulatory blood pressure profile in patients with arterial hypertension V.M. Gorbunov, E.J. Fedorova, A.D. Deev, E.V. Platonova, O.J. Isaikina	28
Echocardiographic and laboratory markers of chronic heart failure: whether it is possible to use them in rheumatic mitral diseases? T.A. Kazakovtseva, N.A. Shostak	33
Clinical effect of testosterone in men with stable angina A.Ya. Kravchenko, V.M. Provotorov	37
Myocardial remodeling in ischemic heart disease A.N. Zakirova, R.G. Oganov, N.E. Zakirova, G.R. Klochkova, F.S. Musina	42
Correlation of structural and functional features of left ventricle with ambulatory blood pressure monitoring data in patients with essential hypertension O.M. Khromtsova, M.V. Arkhipov	46
SAFARI - randomised trial on complex therapy of arterial hypertension and dislipidemy. The main results S.Y. Martsevich, N.P. Kutishenko, V.V. Yakusevich, A.D. Deev, A.A. Serazhim	51
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
ACE inhibitors in arterial hypertension treatment: focus on lisinopril V.I. Podzolkov, K.K. Osadchy	57
Problem of generic replacement: advantages and disadvantages S.N. Tolpygina, S.Yu. Martsevich	63
Changes of intercellular cooperation in peripheral blood in treated patients with cardiologic diseases L.N. Korichkina, V.S. Volkov	69
Dopamine effect on cardiac remodeling in experiment V.R. Veber, M.P. Rubanova, S.V. Zhmailova, P.M. Gubskaya, I.A. Suchenko, V.E. Goricina, T.M. Nurjanova	73
ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY	
Clinical significance of heart rate variability indexes derived from 5-minute and 24-hour ECG recordings in patients with rheumatoid arthritis D.A. Anichkov, A.A. Platonova	77
POINT OF VIEW	
Once again about beta-adrenoblockers in arterial hypertension. What should doctor recommend to the patient? S.Y. Martsevich	83
Current principles and trends of atrial fibrillation pharmacotherapy Yu.A. Bunin	87
THERAPY GUIDELINES	
Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)	96
New definitions of myocardial infarctions (comments on "Universal definitions of myocardial infarction" published in №5, 2008) A.V. Shpector, E.Yu. Vasilyeva	112
CONGRATULATIONS	
To healthy Russia N.V. Dolgushina	114
INFORMATION	
Information letter about National Congress of Cardiology, 6-8 October, 2009	115
Report on the holding of XI All-Russian scientific and educational forum "Cardiology 2009"	117
Expert Council of annual National Award "Purple heart" started considering applications.	117
Up to date information for leading cardiologists and therapists about latest prevention and therapy methods reduces growth rate of cardiovascular diseases	119
To author's attention	120
Subscription to the journal	121

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Кардиологическая помощь беременным в Удмуртии

И.Р. Гайсин и соавторы (с. 6) оценили эффективность кардиологической помощи беременным женщинам в Удмуртской Республике. Изучены исходы беременности у 17 948 женщин, в 2000 – 2007 гг. находившихся в системе оказания помощи беременным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявлено, что за указанный период перинатальная смертность снизилась на 41,1%; не было ни одного случая материнской смертности.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Burnout and medical practice /

Синдром эмоционального выгорания и врачебная практика

Редакционной коллегией журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» принято решение публиковать одну из интересных статей номера на английском и русском языках одновременно. Статья Р.А. Хохлова и соавторов (с. 12) представляет интерес не только для российских, но и для зарубежных читателей. Авторы изучили распространенность синдрома эмоционального выгорания среди 184 врачей первичного звена с помощью анонимного анкетирования, а также оценили влияние этого синдрома на стереотипы работы и клиническую инертность. Обнаружено, что крайняя степень эмоционального выгорания выявляется у 13,1%, а высокая – у 49,7% врачей первичного звена. Проявления субоптимальной медицинской практики раз в месяц или чаще наблюдаются у 24,2% врачей; наиболее часто это выражается в виде ненадлежащего отношения к пациентам и их проблемам, связанным с заболеванием.

КАМЕЛИЯ: карведилол или метопролол у больных АГ и ожирением

В этом номере журнала С.Ю. Марцевич и соавторы от имени группы исследователей представляют первые результаты исследования КАМЕЛИЯ (с. 23). В открытом, рандомизированном, проводимом в параллельных группах исследовании длительностью 24 нед оценивался антигипертензивный и метаболический эффект терапии, основанной на бета-блокаторе карведилоле, в сравнении с метопрололом у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени с избыточной массой тела/ожирением. Исследователи продемонстрировали, что контролируемая терапия АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, основанная на современных бета-адреноблокаторах карведилоле или метопрололе, позволяет достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов. При этом у пациентов, получающих карведилол, реже необходим перевод на комбинированную терапию, а также титрование доз этих препаратов. Оба препарата продемонстрировали метаболическую нейтральность, однако при приеме карведилола отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы и мочевой кислоты и тенденция к снижению ХС и липопротеидов низкой плотности.

Время назначения рамиприла и суточный профиль АД

В работе В.М. Горбунова и соавторов (с. 28) изучен антигипертензивный эффект монотерапии рамиприлом при утреннем и вечернем приеме препарата. Проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование у 22 больных артериальной гипертензией. Эффективность лечения оценивали с помощью суточного мониторинга АД. Авторы обнаружили, что вечерний прием рамиприла приводит к достоверному улучшению показателей суточного ритма АД. Утреннее назначение препарата не оказывает достоверного влияния на этот показатель.

Эхокардиографические и лабораторные маркеры ХСН при ревматических пороках сердца

Т.А. Казаковцева и Н.А. Шостак (с. 33) оценили возможность использования эхокардиографических параметров тяжести ХСН и уровня мозгового и предсердного натрийуретических пептидов у 100 больных ревматическими митральными пороками сердца. Авторы показали, что выраженность ремоделирования сердца при ревматических пороках митрального клапана в большей степени определяют площадь левого предсердия и его сократительная функция, площадь митрального отверстия, степень митральной регургитации, давление в легочной артерии, размер и фракция выброса правого желудочка. У пациентов с ревматической болезнью сердца нормальные значения мозгового натрийуретического пептида не свидетельствуют об отсутствии ХСН и не имеют отрицательного прогностического значения.

Тестостерон и стабильная стенокардия у мужчин

Статья А. Я. Кравченко и В.М. Провоторова (с. 37) посвящена значению приобретенного дефицита андрогенов и эффективности пероральной формы тестостерона ундеканата у 247 мужчин со стабильной стенокардией. Дефицит андрогенов выявлен у 46,2% больных. Терапия препаратом тестостерона способствовала повышению эффективности антиангинальной и антишемической терапии, улучшению качества жизни и не сопровождалась развитием значимых побочных эффектов.

Ремоделирование миокарда при ИБС

Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у 148 больных стабильной стенокардией были изучены А.Н. Закировой и соавторами (с. 42). Обнаружено, что у больных стенокардией IV ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. При этом отмечается нарушение сократительной функции, возрастание миокардиального стресса и сферификация ЛЖ. В то же время, стенокардия I-II ФК протекает без значимых нарушений систолической функции ЛЖ.

Структурно-функциональное состояние левого желудочка при АГ

О.М. Хромцова и М.В. Архипов (с. 46) изучили типы геометрии левого желудочка у 500 больных АГ, а также оценили связь структурно-функционального состояния миокарда с суточным профилем артериального давления АД. Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 28,6% пациентов, концентрическое ремоделирование – у 14,6%, концентрическая гипертрофия – у 27,6% и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – у 29,2%. При нормальной геометрии ЛЖ наблюдались наименее выраженные изменения суточного профиля АД; у 60,1% больных наблюдалось нормальное снижение АД ночью. Наиболее выраженные нарушения суточного профиля АД имели место при концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

САФАРИ: комплексная медикаментозная терапия АГ и нарушений липидного обмена

Основные результаты исследования САФАРИ представляют С.Ю. Марцевич и соавторы от имени группы исследователей (с. 51). Оценена возможность комплексного медикаментозного воздействия одновременно на 2 фактора риска – АГ и гиперхолестеринемии – у 101 больного с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Больных рандомизировали в 2 группы активного лечения (проводилась терапия, одновременно направленная на контроль АГ и гиперхолестеринемии) и контроля (терапия проводилась врачом поликлиники). В результате показатели общего и относительного риска сердечно-сосудистых осложнений к концу исследования были достоверно ниже в группе активного лечения, чем в группе контроля.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение лизиноприла при АГ

В.И. Подзолков и К.К. Осадчий (с. 57) обсуждают проблему выбора антигипертензивной терапии. Авторами рассмотрена доказательная база ингибитора АПФ лизиноприла, приведены данные о его влиянии на конечные точки, органопротективном действии, преимуществе перед другими ингибиторами АПФ.

Дженерическая замена: плюсы и минусы

В статье С.Н. Толпыгиной и С.Ю. Марцевича (с. 63) описаны основные различия между оригинальными и дженерическими препаратами (копиями) и приведены критерии, на основании которых последние регистрируются. Представлены возможные причины несоответствия биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности оригинальных и дженерических препаратов. Изложены методические подходы к планированию сравнительных исследований терапевтической эквивалентности препаратов.

Межклеточные соотношения в периферической крови при ССЗ: эффекты терапии

В исследовании Л.Н. Коричкиной и В.С. Волкова (с. 69) изучены изменения межклеточных соотношений в периферической крови у 610 больных АГ, ИБС и ХСН под влиянием лекарственной терапии. В мазках капиллярной крови подсчитывали общее число лейкоцитов, число ауторозеток и ауторозеток с лизисом эритроцитов. Авторы показали, что в контрольной группе и у больных АГ без лечения в периферической крови выявляются единичные ауторозетки, в то время как у больных ИБС, АГ и ХСН под влиянием лекарственной терапии число ауторозеток (в том числе с лизисом эритроцитов) значительно повышается, а также уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина крови. Выявленные изменения авторы предлагают учитывать при назначении терапии.

Влияние дофамина на ремоделирование желудочков сердца в эксперименте

В экспериментальном исследовании В.Р. Вебера и соавторов (с. 73) изучены морфологические изменения в миокарде крыс при однократном и длительном введении максимальных доз дофамина. Обнаружено, что в остром и хроническом эксперименте увеличивается фиброзный каркас сердца, причем в остром опыте – в основном, в правом желудочке. При длительном введении препарата изменения наблюдались в обоих желудочках, но с преобладанием фиброза в правом. Развитие значительного морфологического «асинхронизма» ремоделирования левых и правых отделов сердца предполагает, по мнению авторов, разработку мер по защите миокарда от токсических эффектов дофамина и контролю функционального состояния сердца при его введении.

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Вариабельность сердечного ритма у больных ревматоидным артритом

В работе Д.А. Аничкова и А.А. Платоновой (с. 77) изучена вариабельность сердечного ритма по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ у 90 больных ревматоидным артритом и 30 пациентов контрольной группы; а также взаимосвязь показателей вариабельности сердечного ритма с факторами риска ССЗ и клиническими характеристиками ревматоидного артрита. Авторы показали, что у больных ревматоидным артритом наблюдается снижение всех показателей вариабельности сердечного ритма; выявлена взаимосвязь указанных показателей с воспалительной активностью ревматоидного артрита. Авторы полагают, что у больных ревматоидным артритом снижение вариабельности сердечного ритма в сочетании с высокой активностью болезни может быть неблагоприятным фактором развития ССЗ.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Применение бета-адреноблокаторов при АГ

С.Ю. Марцевич (с. 83) анализирует роль бета-блокаторов в лечении АГ с позиций доказательной медицины и международных клинических рекомендаций. Представлены данные последних мета-анализов, сравнивавших влияние бета-блокаторов и других классов антигипертензивных препаратов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений.

Фармакотерапия фибрилляции предсердий

Ю.А. Бунин (с. 87) представляет данные об эпидемиологии фибрилляции предсердий и ее влиянии на риск сердечно-сосудистых осложнений. Изложены общие принципы и тактика лечения больных с фибрилляцией предсердий с позиций доказательной медицины, согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов. Описаны алгоритмы выбора оптимальной тактики лечения (на основании стратификации риска) антиаритмическими препаратами основных классов и антикоагулянтами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Европейские рекомендации по ТЭЛА

Перевод Европейских рекомендаций по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии, выпущенный в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (с. 96). Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal в 2008 г. (том 29, с. 2276–2311).

Новые диагностические критерии инфаркта миокарда

А.В. Шпектор и Е.Ю. Васильева (с. 112) представляют комментарии к переводу «Универсального определения инфаркта миокарда», опубликованному в №5, 2008 журнала (с. 91–105).

СИСТЕМА ОКАЗАНИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

И.Р. Гайсин*, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, Н.Ю. Чернышева, Н.И. Максимов

Кафедра госпитальной терапии Ижевской государственной медицинской академии, Республиканский клиничко-диагностический центр, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 87

Система оказания кардиологической помощи беременным женщинам в Удмуртской Республике

И.Р. Гайсин*, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, Н.Ю. Чернышева, Н.И. Максимов

Кафедра госпитальной терапии Ижевской государственной медицинской академии, Республиканский клиничко-диагностический центр, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 87

Цель. Оценить эффективность специализированной помощи беременным женщинам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в Удмуртской Республике (УР).
Материал и методы. Проведено проспективное и ретроспективное исследование исходов беременности у всех 17 948 женщин, находившихся в период с 2000 по 2007 год на лечении в созданной в УР системе оказания помощи беременным с ССЗ. Система включает специализированные женскую консультацию, стационарное отделение и родильный дом при региональном кардиологическом центре. Наблюдались беременные с артериальной гипертензией, врожденными и ревматическими пороками сердца, сердечными аритмиями, некоронарогенными заболеваниями миокарда, мезенхимальными дисплазиями, аутоиммунными болезнями соединительной ткани и др.

Результаты. Перинатальная смертность снизилась на 41,1% с 11,2% в 2000 году до 6,6% в 2007. В течение 8 лет наблюдений не было ни одного случая материнской смерти.

Заключение. Система оказания помощи беременным с ССЗ в рамках региональной кардиологической клиники позволяет значительно снизить показатели материнской и перинатальной смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, беременные, система оказания помощи.

РФК 2009;1:6-11

Cardiological management of pregnant women in the Udmurt Republic

I.R. Gaisin*, R.M. Valeeva, L.V. Shilina, N.Yu. Chernisheva, N.I. Maksimov

Chair of Hospital Therapy, Izhevsk State Medical Academy, Republic Clinical Diagnostic Centre, Lenina ul. 87, Izhevsk, 426009 Russia

Aim. To assess the efficacy of specialized management of pregnant women with cardiovascular diseases (CVD) in the Udmurt Republic (UR) of Russia.

Material and methods. In prospective and retrospective study we investigated pregnancy outcomes in all 17948 women in management system created for pregnant patients with CVD in the UR from 2000 to 2007. The system comprises specialized outpatient and inpatient departments and an obstetric hospital within the regional cardiological centre. Pregnant women had different CVD including hypertension, congenital and rheumatic heart disease, cardiac arrhythmias, noncoronary myocardial disease, disorders and autoimmune diseases of connective tissue, etc.

Results. Perinatal mortality decreased by 41,1% from 11,2% in 2000 to 6,6% in 2007. During 8 years, no one woman died.

Conclusion. The management system for pregnant women with CVD within the regional cardiological clinic makes it possible to reduce of maternal and perinatal mortality rates significantly.

Key words: cardiovascular diseases, pregnant women, management system.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:6-11

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ilshat_gaisin@udm.ru

Стремление к материнству вечно и неизменно. Оно присуще женщине по самой ее внутренней природе. Гармоничность этого стремления нарушается, когда женщина больна, и беременность, предстоящие роды создают реальную угрозу ее собственному здоровью или даже жизни.

В.И. Медведь

Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. – 2-е изд., исправл. – Киев: Гидромаркс, 2007. с. 11

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у беременных женщин – один из самых клинически значимых видов хронической экстрагенитальной патологии и одна из главных причин материнской и перинатальной смертности в мире [1-3]. Болезни сердца и сосудов встречаются у 10-32 % беременных, и их частота неуклонно возрастает [3, 4]. Летальность беременных, рожениц и родильниц от ССЗ составляет 0,2-2,5% [1], а удельный вес этой причины материнской смертности (МС) в развитых странах остается высоким (до 15-20%) и продолжает расти [5, 6]. В недавнем прошлом из об-

щего числа женщин, умерших от экстрагенитальных заболеваний, по причине различных ССЗ погибали 22-33,4% [1]. В настоящее время вопрос сохранения и ведения беременности у женщин со сложной кардиальной патологией все чаще становится актуальным предметом клинических обсуждений. Существенно расширились показания для возможности вынашивания беременности у женщин, которым ранее не разрешалось иметь детей [3, 7]. Все это происходит благодаря значительному прогрессу в диагностике, своевременному оперативному лечению подобных боль-

ных, увеличению продолжительности и повышению качества их жизни [8].

Во многих странах специфика данной проблемы обусловила необходимость создания специализированных клиник и отделений для централизованного наблюдения, лечения и родоразрешения беременных, страдающих ССЗ. Там же концентрировался врачебный опыт ведения данных больных [9]. В связи с потребностью практического здравоохранения в оказании кардиологической помощи беременным женщинам Удмуртской Республики (УР) в 1980 году при Республиканском клинико-диагностическом центре на 800 коек (РКДЦ) был открыт специализированный по сердечно-сосудистой патологии родильный дом. Создание в РКДЦ женской консультации и стационарного женского кардиологического отделения (ЖКО) сформировало материальную базу системы единой стратегии и тактики ведения беременных с ССЗ в УР. На их базе работают кардиологи, изучившие особенности изменений гемодинамики и принципы медикаментозной терапии ССЗ в гестационный период. В основе данной стратегии лежит комплексный мультидисциплинарный подход (тесное сотрудничество кардиологов, акушеров-гинекологов, ревматологов, кардиохирургов, аритмологов, генетиков, анестезиологов, неонатологов и специалистов ультразвуковой диагностики). Также в ее основу положена трехэтапная преемственность: I этап – догоспитальный (поликлиника и женская консультация), II этап – госпитальный (ЖКО и родильный дом), III этап – реабилитационный (женская консультация и ЖКО). Систематически проводятся консультации больных и клиническое наставничество врачей во всех подразделениях системы сотрудниками клинических кафедр.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности специализированной помощи беременным женщинам с кардиоваскулярной патологией в УР.

Материал и методы

Проведены проспективный и ретроспективный анализы исследований всех 17 948 беременных, рожениц и родильниц, находившихся на лечении в системе РКДЦ УР в период с 2000 по 2007 год. Догоспитальный этап оказания медицинской помощи женщинам включал комплексное кардиологическое и гинекологическое обследование и лечение в период планирования беременности (т.н. прегравидарная подготовка). Данные мероприятия направлены на оценку уровня общего риска и возможности беременности, прогнозирование осложнений, создание максимально возможных благоприятных условий для зачатия. В ходе прегравидарной подготовки нами отменялись тератогенные и эмбриотоксические лекарственные средства (ингибиторы АПФ, блокаторы ре-

цепторов ангиотензина II, цитостатики, индапамид и др.). Также отменялись препараты, прием которых нежелателен в I триместре гестации, если они не показаны абсолютно (антагонисты кальция, β -адреноблокаторы и др.). Пациенткам назначались относительно безопасные при беременности метилдопа (у женщин с артериальной гипертонией – АГ), преднизолон, диклофенак (при ревматических болезнях), сердечные гликозиды, динитраты и гипотиазид (при ХСН_{IIA} стадии) и т.д. [4, 9-11]. Кардиологами женской консультации РКДЦ проводилось активное выявление ССЗ у беременных, формировался контингент больных для стационарного обследования, лечения и родоразрешения в кардиологическом роддоме. Таким образом, осуществлялась концентрация беременных УР с сердечно-сосудистой патологией в рамках объединенной специализированной системы РКДЦ. Диспансерное наблюдение беременных включало следующие мероприятия:

- регулярные (1 раз в месяц в I половине гестации и 2 раза в месяц во II половине или чаще по показаниям) осмотры кардиолога в женской консультации;
- обязательные плановые госпитализации женщин в ЖКО в сроки до 12 недель беременности (для уточнения диагноза заболевания, оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, решения вопросов о возможности вынашивания беременности, дальнейшей тактики ее ведения, подбора рациональной индивидуальной терапии, выявления факторов риска гестоза и его профилактики);
- госпитализации в 26-30 недель – срок максимальной гемодинамической нагрузки на организм матери (с целью коррекции терапии, своевременной диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и других осложнений);
- дородовая (за 2-4 недели до родов) госпитализация в роддом (для коррекции лечения, планирования родовспоможения с учетом степени риска для матери и плода, проведения подготовки к родам);
- при наличии экстренных клинических показаний – внеплановая госпитализация и родоразрешение в любые сроки беременности;
- послеродовая реабилитация.

Всем женщинам проводили необходимый комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. Последние включали динамический контроль показателей ЭКГ, эхокардиографии, кардиотокографии, ультразвукового исследования состояния плода и маточно-плацентарного кровотока, измерение и суточное мониторирование АД. По показаниям проводились чреспищеводное электрофизиологическое исследование и суточный мониторинг ЭКГ.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ Microsoft Ex-

cel 2000. Полученные данные представлены в виде средних (M) со средней ошибкой (m) и относительных (P) величин. При сравнении групп различия считали достоверными при вероятности ошибок $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Структура ССЗ у женщин, прошедших госпитальный этап наблюдения и лечения в ЖКО на протяжении 2000-2007 гг., представлена на рис. 1.

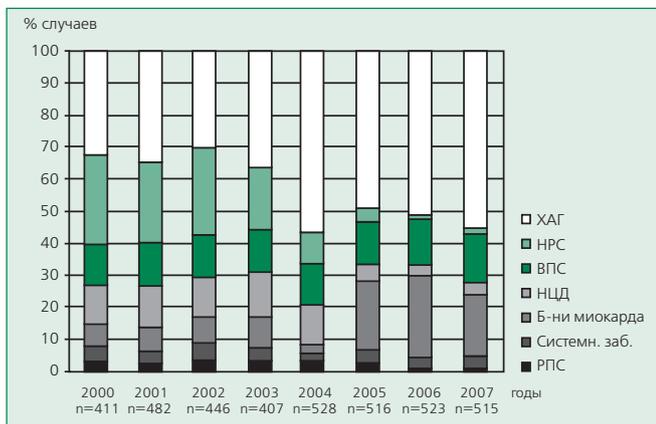


Рисунок 1. Структура сердечно-сосудистой патологии у лечившихся в стационаре беременных женщин

Характерной закономерностью является значительное уменьшение доли нарушений ритма сердца (НРС), нейроциркуляторной дистонии (НЦД). В то же время отмечено возрастание частоты болезней миокарда и хронической АГ (ХАГ). Последняя подразумевает существование АГ до беременности или в первой половине гестации и включает первичную и вторичные АГ. ХАГ встречается в мире у 3-5% беременных [4], и ее распространенность в последние годы заметно растет. P.R. James и C. Nelson-Piercy [12] объясняют это тем, что в индустриально развитых странах женщины все чаще откладывают рождение детей до 30- или даже 40-летнего возраста. В нашем наблюдении средний возраст беременных возрос с $25,4 \pm 0,1$ года в 2000 году до $28,4 \pm 0,2$ года в 2007 ($p < 0,001$). ХАГ является ярким примером экстрагенитальной патологии, при которой высоки показатели перинатальной смертности (ПС) и заболеваемости новорожденных при относительно низкой материнской смертности [2]. Тем не менее, у беременных с ХАГ в 20-50% случаев присоединяется гестоз [11], который занимает в России 3-5 место в структуре причин МС [5, 6, 13]. По данным И.С. Сидоровой и соавт. [14], в 40,9% случаев МС от гестоза у женщин была выявлена сердечно-сосудистая патология (АГ, пороки сердца и др.), в 25% – метаболический синдром, который часто сочетается с АГ. В нашем исследовании при частоте развития преэклампсии 10,5-17,8% и эклампсии – 0-0,05% у бе-

ременных с ССЗ в течение последних 8 лет не было ни одного случая МС. Уровень ПС, характеризующий состояние здоровья как матери, так и ребенка, а также качество оказания медицинской помощи во время беременности, родов и после рождения, представлен на рис. 2 в сравнении с данными Госкомстата РФ [15].

Показатель ПС в кардиологическом родильном доме УР при некотором росте в 2003-2005 годах до 11,0% имел четкую положительную динамику и сни-

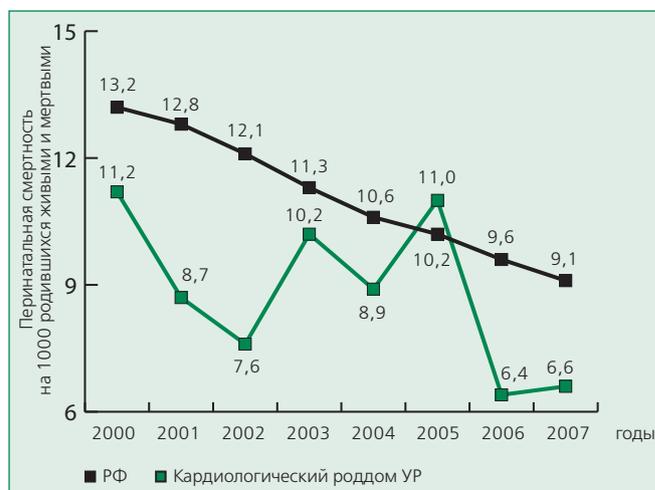


Рисунок 2. Динамика перинатальной смертности в РФ и в кардиологическом роддоме УР (на 1000 родившихся живыми и мертвыми)

зился за 8 лет в 1,7 раза. В 2006 году уровень ПС в роддоме составил 6,4% на 1000 родившихся живыми и мертвыми и был в 1,5 раза ниже, чем в целом по РФ. До создания комплексной системы показатель ПС у женщин с ССЗ в УР был равен 40%.

В общей структуре ССЗ у беременных женщин 15-17% составили пороки сердца. Последние являются одной из наиболее тяжелых групп экстрагенитальной патологии, определяющих исход беременности и родов. С 2000 по 2007 год наблюдались 609 женщин с пороками сердца в возрасте $25,6 \pm 0,2$ года, в том числе 518 беременных с врожденными (ВПС) и 91 – с ревматическими пороками сердца (РПС). Соотношение числа больных с ВПС к РПС в среднем составило 6:1, однако если в конце прошлого века оно было 4:1, то к 2008 году возросло до 15:1. С одной стороны, это связано со стабильным уменьшением числа беременных с приобретенными (ревматическими) пороками и отражает общую тенденцию снижения частоты хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) в российской популяции [16]), но с другой – увеличение частоты выявления ВПС. Среди последних преобладали септальные дефекты (до 40%). Сложные пороки сердца и сосудов (тетрада Фалло, синдром Лютембаше, атриоventрикулярные (АВ)-коммуникации, аномалия Эбштейна) встречались в 16,2% случаев. В 15,1% на-

блюдался открытый артериальный проток (ОАП), а остальные ВПС встречались примерно с одинаковой частотой от 8,9 до 11,2% (рис. 3).

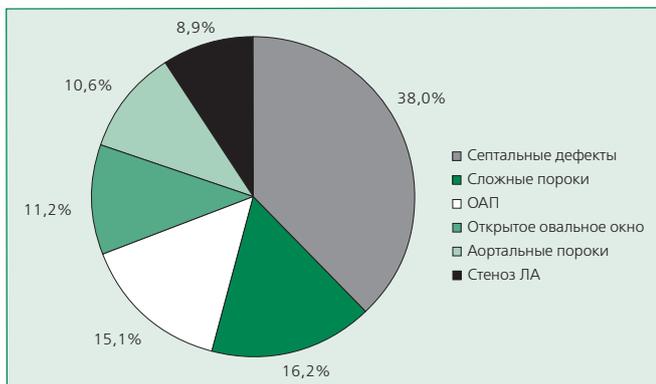


Рисунок 3. Структура врожденных пороков сердца у беременных

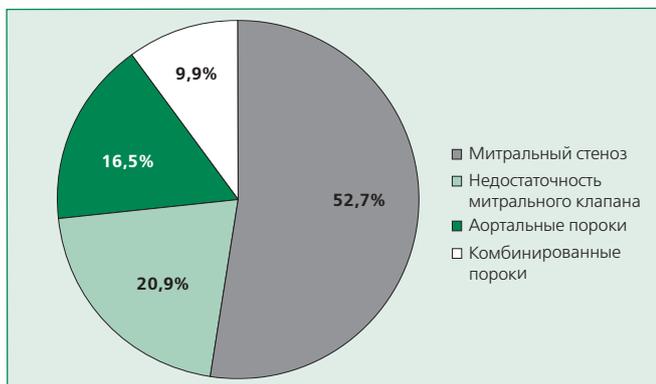


Рисунок 4. Структура ревматических пороков сердца у беременных

В структуре приобретенных пороков у беременных закономерно преобладали ревматические поражения митрального клапана (рис. 4), испытывающего наибольшие механические нагрузки [3].

Неоперированные пороки отмечались у 62,1% беременных (чаще – дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз легочной артерии (ЛА), недостаточность клапанов аорты). Среди корригированных преобладали ОАП, сложные пороки (радикальная коррекция тетрады Фалло и АВ-коммуникаций, биопротезирование по поводу аномалии Эбштейна), пороки после митральной комиссуротомии и протезированные клапаны при ХРБС. В гестационный период оперативную коррекцию порока (митральную баллонную вальвулопластику) в нашей клинике провели 4 женщинам. Следует обратить внимание на тот факт, что впервые на фоне беременности порок сердца был диагностирован в каждом четвертом случае – у 24,3% женщин (преимущественно – септальные дефекты, ОАП, митральный стеноз, реже – недостаточность митрального клапана). Это подтверждает крайнюю необходимость активного выявления поро-

ков сердца у детей и подростков с помощью современных ультразвуковых методов диагностики.

Период беременности, по определению D. Williams, является своего рода «стресс-тестом» в жизни даже практически здоровых женщин [17] вследствие гемодинамических изменений, характерных для гестации. Наблюдается увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) на 25-50%, ударного объема (УО) сердца на 13-29%, ЧСС на 15-20 уд/мин, минутного объема кровообращения на 15-50%, массы миокарда левого желудочка на 10-31% [8, 18-20]. Они еще больше увеличивают нагрузку на «порочное» сердце беременных женщин, вызывая усиление тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН), по меньшей мере, на один функциональный класс (ФК) по классификации NYHA (рис. 5).

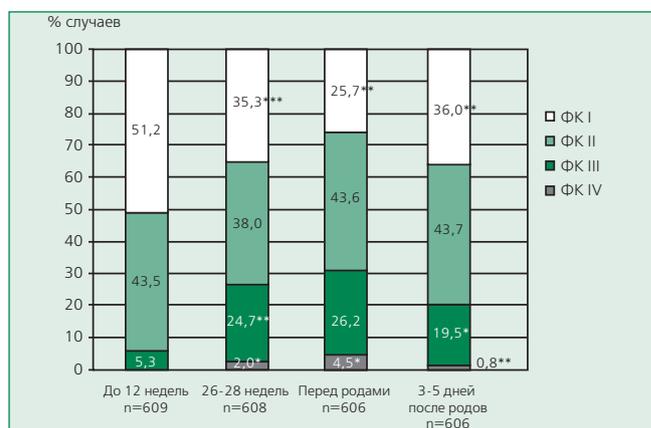


Рисунок 5. Изменения ФК ХСН у беременных, рожениц и родильниц с пороками сердца

* р при сравнении с предшествующим по времени показателем < 0,05

** р < 0,01, *** р < 0,001

При оценке различий между частотой встречаемости каждого ФК ХСН в общей когорте женщин с пороками сердца мы обнаружили существенное уменьшение доли больных с ХСН I ФК в 3-ем триместре беременности ($p < 0,001$) и к родам ($p < 0,01$). К 26-28 неделям гестации значительно возросла частота III ФК ($p < 0,001$) и IV ФК ($p < 0,05$), что требовало активной терапии ХСН и соблюдения беременными щадящего двигательного режима. После родов доля ХСН с низкой толерантностью к нагрузкам достоверно снизилась (соответственно, $p < 0,05$, $p < 0,01$), а I ФК – возросла ($p < 0,01$).

Беременность по медицинским показаниям при пороках сердца была прервана в трех случаях. В одном – в ранние сроки гестации у женщины с аневризмой восходящего отдела аорты и сложным ВПС, осложненным инфекционным эндокардитом. В двух случаях было произведено малое кесарево сечение в III триместре у больной с некорригированной тетрадой Фал-

ло с развитием острой дыхательной недостаточности и у женщины с врожденным мембранно-аортальным пороком. Последняя была проконсультирована по телемедицинской связи специалистами Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и направлена в Москву для коррекции порока. В остальных 606 случаях беременность была сохранена по желанию женщин, несмотря на четко определенные (а в ряде случаев абсолютные) медицинские показания к ее прерыванию и осведомленность о риске для жизни матери и плода. До недавнего времени медицинские противопоказания к вынашиванию беременности (независимо от ее срока) юридически определялись приказом МЗ РФ № 302 от 28.12.1993 года. Минздравсоцразвития России 3 декабря 2007 года выпущен приказ № 736 с обновленным перечнем медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. Болезни системы кровообращения в нем составили IX класс [7]. Мультидисциплинарное динамическое наблюдение и лечение в условиях РКДЦ УР позволили добиться благоприятного исхода беременности и родов у всех 606 женщин с пороками сердца. Родилось у этой категории больных 609 живых детей (в 3 случаях – двойни). МС и ПС составили 0 (!)%, а перинатальные потери – 3,27%. Недоношенными родились 8,7% детей, с низкой массой тела – 29,9%. У 6,9% младенцев был диагностирован ВПС (септальные дефекты, стеноз ЛА и др.), что значительно выше, чем в обычной популяции (0,6-1,2%,).

Не менее высокую медико-социальную значимость имеют системные (аутоиммунные) заболевания у беременных: системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, системная склеродермия, анкилозирующий спондилоартрит и др. [21]. Эта группа болезней составляла в 2000-2007 годах 2,3-5,4% причин госпитализаций в РКДЦ во время беременности, и тенденций к снижению их частоты не прослеживалось. В целом, несмотря на системный характер поражения с вовлечением жизненно важных органов, выраженное снижение качества жизни и применение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, беременность и роды у женщин с ревматическими заболеваниями протекали нормально. В 1 случае из 155 (6,4%), при СКВ III степени активности с антифосфолипидным синдромом, возникла необходимость в интересах здоровья и жизни матери прервать беременность на сроке 26 недель.

С 2000 года под нашим наблюдением находились 8 беременных с синдромом Марфана. Последний является аутосомно-доминантным заболеванием соединительной ткани, сопряженным с опасными для жизни сердечно-сосудистыми осложнениями в молодом возрасте и являющимся абсолютным противопоказанием для беременности [22-25]. Диагноз был уста-

новлен в период гестации в 3 случаях. Все женщины сохранили желанную беременность, несмотря на настоятельную рекомендацию консилиума специалистов прервать ее ввиду высокой вероятности осложнений. Последние представлены развитием, прогрессированием, расслоением и разрывом аневризмы аорты во время гестации и в раннем послеродовом периоде. Возникновение осложнений связано с увеличением ОЦК, УО, аортокаваальной компрессией и декомпрессией, а также с влиянием эстрогенов и прогестерона на патологически измененную стенку аорты. Следует отметить также наличие 50%-го риска наследования синдрома Марфана потомством [24, 26]. Постоянное наблюдение в условиях РКДЦ, адекватная фармакотерапия, динамический эхокардиографический контроль и плановое абдоминальное родоразрешение под эпидуральной анестезией позволили добиться благоприятного исхода беременности и родов у всех женщин с синдромом Марфана.

Заметное снижение частоты нарушений ритма сердца (НРС) как причины госпитализаций беременных женщин в специализированное отделение (см. рис. 1) не свидетельствует об уменьшении их распространенности. Сердечные аритмии при беременности встречаются у 15,7% женщин и в половине случаев являются симптомами различных ССЗ (болезней миокарда, пороков сердца, мезенхимальных дисплазий и др.) [18, 27, 28]. При редких, неопасных НРС и отсутствии органических заболеваний сердца кардиологи женской консультации наблюдали беременных амбулаторно. При этом отдавалось предпочтение стационарному лечению беременных с ХАГ и гемодинамически значимыми НРС, которые возникли на фоне гипертрофической и дилатационной кардиомиопатий и других ССЗ, требующих длительного наблюдения и лечения на протяжении всего гестационного периода.

Существенно сократилась и доля нейроциркуляторной дистонии в структуре сердечно-сосудистой патологии у беременных (см. рис. 1) после выхода информационно-методического письма МЗ РФ о неправомерности широкого использования термина «НЦД» [29]. Тем не менее, НЦД как проявление ряда ССЗ (пролапса митрального клапана, синдрома позвоночной артерии и др.) [30] существенно снижает качество жизни беременных. Кроме того, эти нарушения могут вызывать осложнения гестации и родов, негативно влиять на нервно-психическое развитие детей [31, 32]. По этой причине наличие НЦД также требует пристального внимания специалистов, помогающих больным женщинам обрести счастье материнства.

Заключение

ССЗ у беременных женщин имеют важнейшее медико-социальное значение. Мультидисциплинарный

подход к единому ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией, прегравидарная подготовка, активная диспансеризация, планомерное динамическое дородовое наблюдение, рациональное лечение, адекватное программируемое родовспоможение и послеродовая реабилитация приводят к благоприятным исходам беременности и родов.

Организационные мероприятия в крупном регио-

нальном кардиологическом центре должны быть направлены на создание объединенной преемственной высокоспециализированной системы оказания помощи беременным с ССЗ (кардиологические женская консультация, стационарное отделение и родильный дом). Это позволяет решать серьезную медицинскую проблему по значительному снижению материнской и перинатальной смертности.

Литература

1. Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. М.: Медицина; 1994.
2. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. Киев: Гидромакс; 2007
3. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х; 2007.
4. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных. Артериальная гипертензия 2006;12(1):7–15.
5. Кулаков В.И., Фролова О.Г., Токова З.З. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации. Акушерство и гинекология 2004;(2):3–5.
6. Радзинский В.Е., Гордеев А.Н. Актуальные вопросы современного акушерства (по материалам XVIII конгресса FIGO, 2006 г.). Акушерство и гинекология 2007;(6):83–5.
7. Перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности (приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 3.12.2007 г. № 736). М.; 2007.
8. Затикян Е.П. Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных (функциональная и ультразвуковая диагностика). М.: Триада-Х; 2004.
9. Oakley C., Child A., lung B. et al. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003;24:761–81.
10. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
11. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России. М.: Рашин Продакшн; 2007.
12. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. Heart 2004;90(12):1499–504.
13. Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии. Акушерство и гинекология 2007;(5):8–12.
14. Сидорова И.С., Зайратьянц О.В., Никитина Н.А. Гестоз и материнская смертность. Акушерство и гинекология 2008;(2):13–5.
15. Фролова О.Г., Пугачева Т.Н., Гудимова В.В. Статистика перинатального периода. Акушерство и гинекология 2005;(5):36–8.
16. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Насонова В.А. Ревматические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века. Тер арх 2007;79(12):5–12.
17. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15(6):465–71.
18. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Немировский В.Н., Шоукиемова Д.У. Аритмии при беременности: этиология и перинатальные исходы. Кардиология 2007;(8):29–31.
19. Edouard D.A., Pannier B.M., London G.M. et al. Venous and arterial behavior during normal pregnancy. Am J Physiol 1998;274(5 Pt 2):H1605–12.
20. Mone S.M., Sanders S.P., Colan S.D. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. Circulation 1996;94(4):667–72.
21. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. М.: Медицина; 1994.
22. Ватутин Н.Т., Скланная Е.В., Кетинг Е.В. Синдром Марфана. Кардиология 2006;(1):92–8.
23. Макацария А., Юдаева Л. Основные принципы ведения беременности и родоразрешения при мезенхимальных дисплазиях. Врач 2007;(8):5–9.
24. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Синдром Марфана в практике кардиолога: диагностика, лечение, возможность беременности и родов. РМЖ 2004;12(2):99–103.
25. Collod-Beroud G., Boileau C. Marfan syndrome in the third Millennium. Eur J Hum Genet 2002;10(11):673–81.
26. Rahman J., Rahman F.Z., Rahman W. et al. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. J Reprod Med 2003; 48 (9): 723–8.
27. Стулова М.А., Константинова Е.В. Желудочковая экстрасистолия как проявление вирусных миокардитов и миоперикардитов у лиц молодого возраста. Тер арх 2007;(12):28–34.
28. Шабала Т.В. Про диференційований підхід до діагностики серцевих аритмій у вагітних. Педіатрія, акушерство та гінекологія 1989;(6):48–9.
29. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины (информационно-методическое письмо МЗ РФ). М.; 2002.
30. Латфуллин И.А. Нейроциркуляторная дистония: диагноз или синдром? Кардиология 2008;(4):59–61.
31. Козина О.В. Нейроциркуляторная дистония и беременность. Акушерство и гинекология 2001;(4):5–7.
32. Маколкин В.И., Козина О.В., Ищенко А.И. Особенности течения нейроциркуляторной дистонии во время беременности. Тер арх 2007;(12):55–7.

EMOTIONAL BURNOUT SYNDROME: EFFECT ON CLINICAL INERTIA AND MEDICAL PRACTICE STEREOTYPES

R.A. Khokhlov¹, E.V. Minakov², G.I. Furmenko², N.M. Akhmedzhanov^{3*}

¹Chair of Hospital Therapy of Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394000 Russia

²Interregional Cardiology Center of Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, Moskovsky prosp. 151-2, Voronezh, 394082 Russia

³State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Emotional burnout syndrome: effect on clinical inertia and medical practice stereotypes

R.A. Khokhlov¹, E.V. Minakov², G.I. Furmenko², N.M. Akhmedzhanov^{3*}

¹Chair of Hospital Therapy of Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394000 Russia

²Interregional Cardiology Center of Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, Moskovsky prosp. 151-2, Voronezh, 394082 Russia

³State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To estimate the prevalence of burnout in primary care physicians and its influence on medical practice stereotypes and on clinical inertia.

Material and Methods. The anonymous single-stage poll was carried out among 184 primary care physicians. The questionnaire included information about sex, age, period and conditions of work, established stereotypes of practices. Burnout was evaluated by Russian analog of Maslach Burnout Inventory. It was defined in high level of emotional exhaustion and depersonalization and low level of personal accomplishment 11 questions were developed to reveal of suboptimal medical practice (for example, "I do not discuss treatment options with patient and do not give full answers to his questions" or "I make diagnostic and treatment errors despite of my professional knowledge and inexperience").

Results. The burnout syndrome (or extreme grade of emotional burnout) occurs in 13,1% and high level of emotional burnout – in 49,7% of primary care physicians. Features of suboptimal medical practice are usually found in 24,2% of primary care physicians at least monthly. It expresses more often in improper attitude to patients and their problems associated with a disease. Thus, burnout contributes to improper attitude to patients. Professional burnout affects established work stereotypes and can promote development of physician's clinical inertia.

Conclusion. As the burnout is common among primary care physicians, an adequate monitoring and prevention of this state is necessary in medical labour management.

Key words: burnout, medical care, clinical inertia.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:12-22

Влияние синдрома эмоционального выгорания на стереотипы врачебной практики и клиническую инертность

Р.А. Хохлов¹, Э.В. Минаков², Г.И. Фурменко², Н.М. Ахмеджанов^{3*}

¹Кафедра госпитальной терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

²Межтерриториальный кардиологический центр Воронежской областной клинической больницы № 1, 394082 Воронеж, Московский просп., 151, корп. 2

³Государственный научный центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Оценить распространенность синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) среди врачей первичного звена и его влияние на стереотипы работы и клиническую инертность.

Материал и методы. Проведено анонимное одномоментное анкетирование 184 врачей первичного звена, при котором оценивались социально-демографические характеристики, условия труда, сложившиеся стереотипы работы. Профессиональное выгорание оценивалось с помощью российского аналога Maslach Burnout Inventory и диагностировалось при высоком уровне эмоционального истощения и деперсонализации и низком уровне персональных достижений. Проявления субоптимальной медицинской практики оценивались с помощью специальной анкеты, содержащей 11 вопросов (например, «Я не обсуждаю с пациентом варианты лечения и не даю развернутых ответов на интересующие его вопросы» или «Случается, что я допускаю диагностические и лечебные ошибки, несмотря на имеющиеся профессиональные знания и личный опыт»).

Результаты. СЭВ (или крайняя степень эмоционального выгорания) выявляется у 13,1%, а высокая степень эмоционального выгорания – у 49,7% врачей первичного звена. Проявления субоптимальной медицинской практики раз в месяц или чаще наблюдаются у 24,2% врачей первичного звена и наиболее часто (в 17,7% случаев) это выражается в виде ненадлежащего отношения к пациентам и их проблемам, связанным с заболеванием. Таким образом, СЭВ способствует ненадлежащему отношению к пациентам. Профессиональное выгорание, влияя на сложившиеся стереотипы работы, может способствовать формированию клинической инертности у врачей.

Заключение. Учитывая высокую распространенность эмоционального выгорания среди специалистов первичного звена, адекватный мониторинг и профилактика этого состояния – важные задачи организации труда врачей.

Ключевые слова: выгорание, медицинская помощь, клиническая инертность.

РФК 2009;1:12-22

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

Treatment compliance, following WHO definition, is conformity of patient's behavior with doctor's recommendations (drugs intake, diet observance, any other mode of life modifications) [1]. Low compliance with cardiovascular disease therapy leads to early development of complications, disability and premature death which results in significant economical costs and negative demographic tendencies [2-4].

Patient's personality features, disease trends, choice of medical treatment, socio-economic aspects and cooperation between a doctor and a patient are the factors of great

По определению ВОЗ, приверженность лечению – это степень соответствия поведения больного (прием лекарственных средств, соблюдение диеты и/или других изменений образа жизни) рекомендациям врача или медицинского работника [1]. Низкая приверженность лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приводит к раннему развитию осложнений, инвалидности и преждевременной смерти, что оборачивается для общества значительными экономическими затратами и усугубляет негативные демографические тенденции [2-4].

influence on treatment compliance [1, 5, 6]. Inadequate efficacy of doctor–patient cooperation can be characterized as suboptimal medical care. It means improper medical staff actions or their improper attitude to patients [7]. Clinical inertia is one of examples of such suboptimal care, which is expressed in the absence of beginning or intensification of necessary therapy [6]. However, these questions can be considered in the framework of more general problem - the problem of health professionals burnout [7].

The extreme degree of professional burnout is identified as emotional burnout syndrome (EBS). It means emotional exhaustion, depersonalization and personal progress reduction that take place in workers of social sphere whose job supposes intensive relations. The EBS can develop in professionals feeling overburdened with other people problems [8-11].

Differential signs of the EBS are ennui, estrangement from process and results of labour, callousness, inhumane and cynical attitude to patients, negative estimation of one's qualification and professional skills [7, 9, 11]. The syndrome is spread widely among doctors of various specialties. Its occurrence in the USA and European countries varies from 25 to 76% depending on used survey techniques [7, 10, 12-15].

Influencing almost all sides of clinical practice and work stereotypes, the EBS contributes to improper attitude to professional duties and worsens medical care quality. Besides EBS can cause such situations as stress-determined diseases, alcohol or drugs abuse, labour discipline decrease and low morality [7, 9, 11, 16, 17].

The aim of this study was to investigate EBS effect on medical practice and primary care physician's stereotypes.

Material and methods

Within educational project of the Society of Cardiology of the Russian Federation (SCRF): "Management of high-risk patients", which was lasting during 2006 – 2007, anonymous questionnaire survey of 184 primary care doctors was carried out. Questions about physician's socio-demographic characteristics, their postgraduate education, work conditions and stereotypes of clinical practice were included in the questionnaire. The basic principles of cardiovascular disease prevention and treatment (according to SCRF guidelines) were tested as well. 169 (92%) forms were given back. Six of them were excluded from the analysis because of insufficient information about respondents. Prevalence of the EBS was estimated using N.E. Vodopianova's questionnaire "Professional burnout" (PB) which is an analogue of Maslach Burnout Inventory method [8–10]. The EBS was determined as severe emotional exhaustion and depersonalization with low professional achievements. The EBS risk (i.e. significant profes-

Существенное влияние на приверженность оказывают особенности пациента, его заболевания, характер терапии, социально-экономические аспекты, а также особенности взаимодействия врача и пациента [1, 5, 6]. Недостаточная эффективность такого взаимодействия может быть охарактеризована как субоптимальная медицинская практика. Под последней понимают ненадлежащие действия врачей, а также их ненадлежащее отношение к своим пациентам [7]. Клиническая инертность, выражающаяся в том, что врачи не начинают или не усиливают необходимую терапию, - один из примеров такой субоптимальной практики [6]. Однако эти вопросы могут рассматриваться и в контексте более общей проблемы – профессионального выгорания медицинских работников [7].

Крайняя степень профессионального выгорания обозначается как синдром эмоционального выгорания (СЭВ). Под ним подразумевают эмоциональное истощение, деперсонализацию и редукцию личных достижений, развивающиеся у специалистов социальной сферы, занятых работой, предполагающей интенсивное общение. СЭВ может возникнуть у профессионалов, когда они чувствуют себя перегруженными проблемами других людей [8-11].

Отличительными признаками СЭВ являются эмоциональная опустошенность, отчуждение от процесса труда и его результатов, бесчувственность, негуманное и циничное отношение к пациентам, негативная оценка своей квалификации и уровня компетентности [7, 9, 11]. Синдром широко распространен среди врачей разных специальностей. В зависимости от используемых методик частота его встречаемости в США и странах Европы колеблется от 25% до 76% [7, 10, 12-15].

Влияя практически на все стороны клинической практики и стереотипы работы, СЭВ способствует ненадлежащему отношению к профессиональным обязанностям и ухудшает качество оказания медицинской помощи. Кроме того, СЭВ приводит к возникновению заболеваний, обусловленных стрессом, злоупотреблению алкоголем или психоактивными препаратами, формированию низкой морали и снижению трудовой дисциплины [7, 9, 11, 16, 17].

Цель исследования заключалась в изучении влияния СЭВ на медицинскую практику и сложившиеся стереотипы работы врачей первичного звена.

Материал и методы

В рамках образовательного проекта Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) «Ведение пациентов высокого риска» в течение 2006 – 2007 гг. проводилось анонимное анкетирование 184 врачей первичного звена. В анкете отмечались социально-демографические характеристики врачей, особенности

sional burnout) was defined as a high level of emotional exhaustion or depersonalization according to the scale. Reference values using were received during a survey of Russian specialists occupied in professions of "person-person" kind [10]. 153 forms were suitable for the final calculation.

Medical care suboptimality was estimated by answers to 11 questions, that didn't contain any criticism and described mostly typical situations where improper actions or neglect attitude of a physician to a patient could become apparent. The form specially elaborated for this problem investigation was used as a base of the questionnaire [7, 15]. Respondents chose one of the following answers: "never", "very seldom", "several times a year", "monthly", "weekly". Medical care considered as suboptimal if improper actions or neglect attitude were revealed one time a month or more often.

The participants were divided into two groups according to survey results: the first one included 43 (26,4%) physician with active stereotypes of clinical practice and the second one included 120 (73,6%) physician with standard stereotypes of clinical practice.

Specialists with active stereotypes of clinical practice in contrast to their colleagues demonstrated lower clinical inertia due to regular medical literature reading, taking part in conferences and seminars. They also consulted their patients on nonmedical preventive measures, calculated cardiovascular death risk and explained the prescribed drugs effect [6].

There were 123 (75.5%) women and 40 (24.5%) men among those who answered the questions completely. Their age lied in the compass of 26 – 76 years with the median 47 and the interquartile range 39 – 53 years. The length of medical service ranged from 2 to 50 years with the median 21 and the interquartile range 14 – 28 years.

122 (75.3%) physicians were married and 138 (86.3%) had children. 10 (6.1%) specialists had two years' postgraduate specialization at a hospital (clinical residence), 131 (80.4%) – one-year postgraduate specialization and 74 (45.4%) had finished only primary specialization (4 months). 90 (55.2%) physicians had the confirmed qualification category and 158 (96.9%) attended advanced training courses in last 5 years.

32 (19.6%) physicians worked at a general practitioner office, 127 (77.9%) – at an out-patients' clinic; 4 (2.5%) combined work at an out-patients' clinic with work at a hospital. 46 (28.4%) among 163 respondents were general practitioners, 67 (41.4%) – district therapists, 39 (23.9%) – therapists, 11 (6.8%) – cardiologists.

28 (17.4%) respondents had managerial (administrative) position. 96 (58.9%) physicians worked at a full rate of wages, 64 (39.3%) worked at more than one rate of wages and 3 (1.8%) – at less than one. 128 (79.5%) respondents were mostly satisfied with their work and 120 (74.5%) would choose the same occupation again.

их последипломной подготовки, условия труда, сложившиеся стереотипы клинической практики. Проверялось также знание основных принципов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендованных ВНОК. Было возвращено 169 (92%) анкет; 6 из них после проверки были исключены из анализа, поскольку не содержали полной информации о респондентах.

Распространенность СЭВ оценивалась с помощью вопросника Н.Е. Водопьяновой «Профессиональное выгорание» (ПВ), являющегося аналогом методики Maslach Burnout Inventory [8-10]. СЭВ определялся как состояние сильного эмоционального истощения и деперсонализации при низком уровне профессиональных достижений. Верхние значения по шкале эмоционального истощения или деперсонализации свидетельствовали о высокой степени профессионального выгорания, т.е. о риске СЭВ. Использовались референтные значения, полученные при опросе российских специалистов, занятых в профессиях системы «человек-человек» [10]. Для расчета итоговых значений по каждой из шкал вопросника ПВ оказались пригодными 153 анкеты.

Субоптимальность медицинской практики оценивали по ответам на 11 вопросов, не содержащих негативного отношения и описывавших наиболее типичные ситуации, в которых могли проявляться ненадлежащие действия или отношения врачей к своим пациентам. За основу вопросника была взята анкета, специально разработанная для изучения данной проблемы [7, 15]. Респонденты выбирали один из вариантов ответа: «никогда», «очень редко», «несколько раз в год», «раз в месяц», «раз в неделю». Врачебная практика считалась субоптимальной, если ненадлежащие действия или отношения проявлялись раз в месяц или чаще.

По результатам анкетирования опрошенные были разделены на подгруппу с активными стереотипами клинической практики, в которую вошло 43 (26,4%) врача, и на подгруппу из 120 (73,6%) врачей с обычными стереотипами клинической практики.

Специалисты с активными стереотипами клинической практики в отличие от своих коллег демонстрировали меньшую степень клинической инертности, поскольку регулярно читали медицинскую литературу, принимали участие в конференциях и семинарах, консультировали своих пациентов по вопросам немедикаментозной профилактики, рассчитывали у них риск сердечно-сосудистой смерти, а также объясняли действие назначаемых лекарственных средств [6].

Среди полностью ответивших на вопросы анкеты было 123 (75,5%) женщины и 40 (24,5%) мужчин. Их возраст находился в диапазоне от 26 до 75 лет с медианой, равной 47, и интерквартильным размахом от

Table 1. The primary care physicians emotional burnout profile

Characteristic	The total (n=153)	Men (n=37)	Women (n=116)
Emotional exhaustion, points	22 (17-29)	18 (16-24)	23 (17-30)*
Depersonalization, points	7 (4-12)	7 (4-12)	6,5 (4-11,5)
Low personal accomplishment, points	31 (28-36)	32 (30-34)	31 (27,5-36)
High score of emotional exhaustion	61 (39,9%)	8 (21,6%)	53 (45,7%)*
High score of depersonalization	46 (30,1%)	14 (37,8%)	32 (27,6%)
Low score of personal accomplishment	68 (44,4%)	15 (40,5%)	52 (44,8%)
Emotional burnout syndrome	20 (13,1%)	4 (10,8%)	16 (13,8%)
High degree of emotional burnout	76 (49,7%)	17 (46%)	59 (50,9%)

The quantitative variables are presented as a median (Me) with lower and upper quartiles (LQ – UQ), and nominal – as an absolute value and a quota; parameters were compared with the help of the χ^2 test and the Fisher exact test; * - $p < 0.05$ when comparing men and women

Таблица 1. Профиль эмоционального выгорания врачей первичного звена

Показатель	Все (n=153)	Мужчины (n=37)	Женщины (n=116)
Эмоциональное истощение, баллы	22 (17-29)	18 (16-24)	23 (17-30)*
Деперсонализация, баллы	7 (4-12)	7 (4-12)	6,5 (4-11,5)
Редукция персональных достижений, баллы	31 (28-36)	32 (30-34)	31 (27,5-36)
Высокий уровень эмоционального истощения	61 (39,9%)	8 (21,6%)	53 (45,7%)*
Высокий уровень деперсонализации	46 (30,1%)	14 (37,8%)	32 (27,6%)
Низкий уровень персональных достижений	68 (44,4%)	15 (40,5%)	52 (44,8%)
Синдром эмоционального выгорания	20 (13,1%)	4 (10,8%)	16 (13,8%)
Высокая степень эмоционального выгорания	76 (49,7%)	17 (46%)	59 (50,9%)

Количественные данные представлены как медиана (Me) и нижний и верхний квартили (LQ – UQ), а номинальные – в виде абсолютного значения и доли признака, сравнение параметров с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера * - $p < 0,05$ (при сравнении мужчин и женщин)

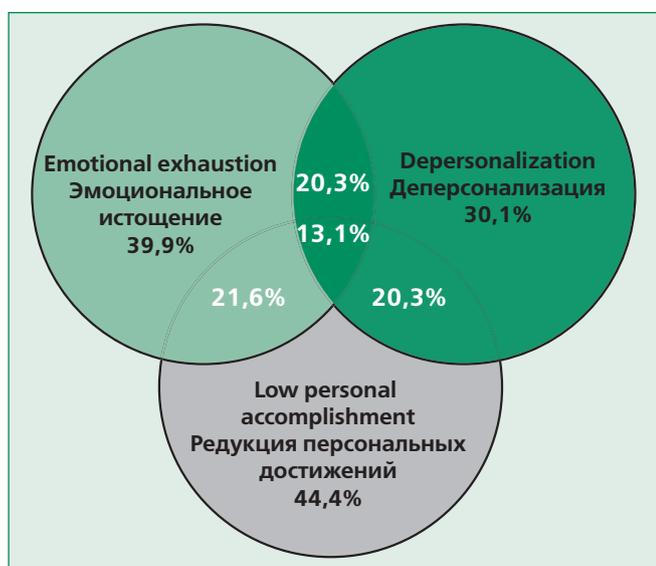


Figure 1. Distribution of physicians' answers by the three subscales of the "Professional burnout" questionnaire

Рисунок 1. Распределение ответов врачей по трем шкалам вопросника «Профессиональное выгорание»

All statistics has been carried out with the help of the STATISTICA 6 programme (StatSoft, Inc). Quantitative variables were represented as a median with lower and upper quartiles. For the nominal data an absolute value and a quota were indicated. When comparing quantitative variables of unpaired samples the Mann-Whitney test was used. Comparison of qualitative unpaired variables was realized us-

39 до 53 лет. Стаж врачебной деятельности колебался от 2 до 50 лет с медианой, равной 21, и интерквартильным размахом от 14 до 28 лет.

В браке состояли 122 (75,3%) и имели детей 138 (86,3%) врачей. Десять (6,1%) специалистов закончили клиническую ординатуру, 131 (80,4%) – интернатуру и 74 (45,4%) прошли первичную специализацию. Подтвержденную квалификационную категорию имели 90 (55,2%) и подготовку на курсах усовершенствования в течение последних 5 лет прошли 158 (96,9%) врачей.

Основным местом работы для 32 (19,6%) терапевтов был офис врача общей практики, для 127 (77,9%) – поликлиника; 4 (2,5%) совмещали работу в поликлинике и стационаре. Из 163 респондентов 46 (28,4%) являлись по своей основной специальности врачами общей практики, 67 (41,4%) – участковыми терапевтами, 39 (23,9%) – терапевтами, 11 (6,8%) – кардиологами.

Занимали административную должность 28 (17,4%) опрошенных. На полную ставку работали 96 (58,9%), более чем на одну – 64 (39,3%) и менее чем на одну – 3 (1,8%) врача. Удовлетворены своей работой в целом были 128 (79,5%) респондентов и желали бы снова выбрать ту же самую профессию 120 (74,5%) врачей.

Все статистические расчеты выполнялись с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc). Количественные переменные представлялись как медиана с указанием нижнего и верхнего квартилей. Для номи-

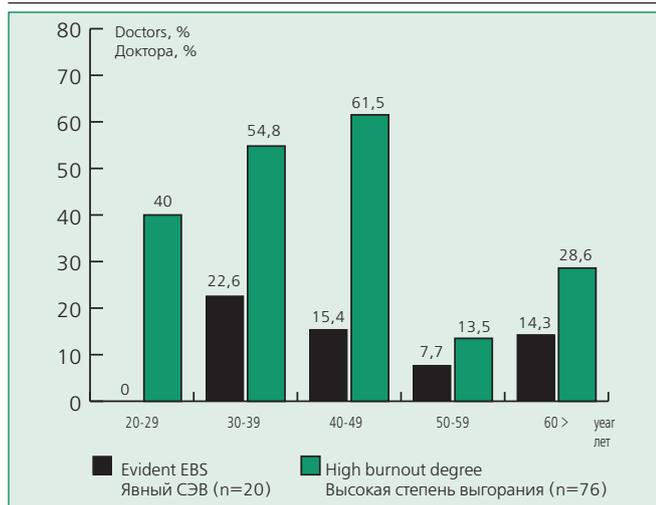


Figure 2. Emotional burnout syndrome prevalence according to age

The plural comparison - with the help of χ^2 test ($p=0.2383$ and $p=0.1545$)

Рисунок 2. Повозрастная распространенность синдрома эмоционального выгорания

Множественное сравнение с помощью критерия χ^2 ($p=0,2383$ и $p=0,1545$)

ing the χ^2 and the Fisher exact test. At plural comparisons the Bonferroni correction was applied. The null hypothesis was rejected at the $p<0.05$ [18].

Results and discussion

The analysis of 153 questionnaires allowed to determine burnout prevalence in primary care physicians. The Table 1 and Fig. 1 show the findings.

The average values of the all three subscales were in a reference values range which had been received for Russian population [9, 10]. The average values according to the emotional exhaustion subscale were 23.0 ± 8.6 for the total sample, 19.9 ± 7.4 for men and 24 ± 8.8 for women. When using the depersonalization subscale the average values were 7.8 ± 4.9 for all of the respondents, 8.3 ± 5.0 for men and 7.7 ± 4.9 for women. The average values according to the personal accomplishment subscale amounted to 31.5 ± 7.1 , 31.8 ± 5.9 , and 31.3 ± 7.4 , respectively. The emotional exhaustion score was significantly higher in women than in men but it didn't reach the EBS level.

On the total the syndrome prevalence came to 13.1%. Besides, 49.7% of primary care physicians had got the high degree of burnout, i.e. threat of the EBS development, because of emotional exhaustion or depersonalization high scores.

The findings correspond to Russian and international study results [9, 12–17]. Result discrepancies in this kind of studies are usually explained by different criteria of the EBS, special features of clinical practice in studied medical population and some cultural factors [9, 11, 19]. For example, if the EBS was defined as extremely high level of emotional exhaustion, depersonalization and low professional achievements, its prevalence among Swiss general

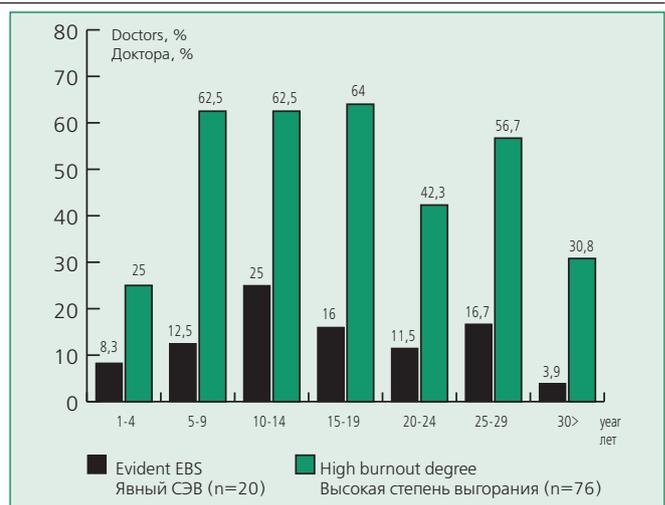


Figure 3. Emotional burnout syndrome prevalence according to length of service

The plural comparison - with the help of the χ^2 test ($p=0.2977$ and $p=0.0631$)

Рисунок 3. Распространенность синдрома эмоционального выгорания в зависимости от продолжительности врачебного стажа

Множественное сравнение с помощью критерия χ^2 ($p=0,2977$ и $p=0,0631$)

нальных признаков указывалось абсолютное значение и доля. При сравнении количественных переменных двух несвязанных выборок использовался критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных несвязанных переменных осуществлялось с помощью критерия χ^2 и критерия точной вероятности Фишера. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Нулевая гипотеза отвергалась при $p<0,05$ [18].

Результаты и обсуждение

Анализ 153 анкет позволил установить распространенность СЭВ в представленной выборке врачей первичного звена. Полученные результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Средние значения по всем трем шкалам во всей выборке врачей находились в пределах референтных значений, полученных для российской популяции [9, 10]. При этом средние значения по шкале эмоционального истощения составили $23,0 \pm 8,6$ для всей выборки, $19,9 \pm 7,4$ для мужчин и $24 \pm 8,8$ для женщин. По шкале деперсонализации средние значения составили $7,8 \pm 4,9$ для всех опрошенных, $8,3 \pm 5,0$ для мужчин и $7,7 \pm 4,9$ для женщин. Наконец, по шкале персональных достижений средние значения составили, соответственно, $31,5 \pm 7,1$, $31,8 \pm 5,9$ и $31,3 \pm 7,4$. У женщин отмечался достоверно более высокий уровень эмоционального истощения, чем у мужчин, который, однако, не достигал пороговых для СЭВ значений.

В целом, распространенность синдрома составила 13,1%. Кроме того, 49,7% врачей первичного звена имели высокую степень выгорания, т.е. угрозу развития СЭВ, так как у них был высокий уровень эмоционального истощения или деперсонализации.

practitioners was 3.5% and it was 8.1% among Russian dentists [12, 13]. When estimating the EBS only as high scores of emotional exhaustion or depersonalization its prevalence reached to 31.5% or even 76% as it was shown in Swiss general practitioners and American medical residents [7, 13]. The majority of authors note the higher degree of emotional exhaustion in women [9, 11, 14].

Fig. 2 and 3 represents the manifest EBS and the high score of burnout prevalence standardized by age and length of service.

The manifest EBS prevalence as well as the high score of professional burnout was unrelated with physicians' age and length of service. Other researchers give the same results [12, 13]. However, in young specialists at the beginning of the career the higher frequency of this phenomenon can be marked which can be explained by emotional shock of collision with reality. After 45-50, when soul-searching takes place and behavior motives are changed, the inverse correlation between age (service length) and the EBS can be observed [10, 11].

Such characteristics as marital status, having children, specialty, workplace, administrative position and the wages didn't impact on the EBS development. It can be explained by the small size of compared groups from the one side and by the lack of questions that evaluate personal and organizational EBS risk-factors more accurately from the other side, as it is known that work conditions and individual psychophysiological features of a worker are the professional burnout fundamental reasons [9, 11, 13-15, 17].

At the same time some distinctions were revealed while comparing the three subscales of PB questionnaire values. In particular, married physicians had the lower score of emotional exhaustion [20 (16-27) vs 24 (19-31) and depersonalization [6 (4-11) vs 9 (6-13)] and the higher score of personal accomplishment [32 (28-36) vs 30 (24-33)] ($p=0.0023$, 0.0283 and 0.0288 accordingly). Respondents with children had the higher score of personal accomplishment [32 (28-36) vs 29 (23-31)] ($p=0.0088$). The received data correspond to other study results which shown higher tolerance to professional burnout among physicians having family and children [9, 11, 14]. It is interesting that a hobby can be preventive factor of the EBS development as it was shown for Russian dentist population [12].

The portion of burned-out was less among physicians satisfied with their work and occupational choice [12 (10%) from 120 vs 8 (24.2%) from 33 and 10 (8.9%) from 112 vs 10 (25%) from 40; $p<0.05$]. Besides, the respondents satisfied with their work and occupational choice had lower values of emotional exhaustion [20 (16-27) vs 30 (21-36) and 20 (16-27.5) vs 27 (18-33)] and depersonalization [6 (3.5-10.5) vs 9 (7-13) and 6 (4-11.5) vs 8 (5.5-12.5)] as well as the higher score of personal accomplishment [32 (29-36) vs 28 (26-32) and 32

Полученные данные согласуются с результатами как российских, так и зарубежных исследований [9, 12-17]. Несовпадение результатов в подобных работах обычно объясняется разными критериями диагностики СЭВ, особенностями клинической практики исследуемой популяции врачей, а также некоторыми кросс-культурными факторами [9, 11, 19]. Например, распространенность СЭВ, определяемого как высокие значения эмоционального истощения и деперсонализации и низкий уровень персональных достижений, составила 3,5% у швейцарских врачей общей практики и 8,1% у российских врачей-стоматологов [12, 13]. Если СЭВ оценивается как высокие уровни только эмоционального истощения или деперсонализации, то его распространенность достигала 31,5% или даже 76%, как это было показано на выборках швейцарских врачей общей практики и американских врачей-стажеров [7, 13]. Большинство исследователей, как правило, отмечает большая степень эмоционального истощения именно у женщин [9, 11, 14].

Стандартизованная по возрасту и стажу распространенность явного СЭВ, а также распространенность высокой степени выгорания представлены на рис. 2 и 3.

Распространенность явного СЭВ, а также высокой степени профессионального выгорания не зависели от возраста и длительности трудового стажа врачей. Такие же результаты приводят и другие исследователи [12, 13]. Однако более высокая частота феномена все же отмечается у молодых специалистов в начале карьеры, когда они испытывают эмоциональный шок при столкновении с реальной действительностью. После 45-50 лет, когда происходит переоценка ценностей и изменяются мотивы поведения, может наблюдаться обратная корреляция между возрастом (стажем работы) и СЭВ [10, 11].

Такие характеристики, как семейное положение, наличие детей, специальность, место работы, административная должность, размер ставки, не влияли на развитие СЭВ. Это может объясняться, с одной стороны, небольшим объемом сравниваемых подгрупп, а с другой – отсутствием в анкете вопросов, более точно оценивающих как личностные, так и организационные факторы риска СЭВ, поскольку именно условия труда работника и его индивидуальные психофизиологические характеристики являются основными детерминантами формирования профессионального выгорания [9, 11, 13-15, 17].

В то же время, сравнение значений по каждой из трех шкал вопросника ПВ выявило некоторые различия. В частности, врачи, состоящие в браке, имели более низкий уровень эмоционального истощения [20 (16-27) против 24 (19-31)] и деперсонализации [6 (4-11) против 9 (6-13)] и более высокий уровень персональных достижений [32 (28-36) против 30 (24-33)]

Table 2. The frequency of physicians' improper actions and improper attitude to patients (n=153)

A clinical situation	The answers frequency (%)
1. I don't prescribe necessary diagnostic examinations and consultations when wishing to finish a checkup faster	3 (2.0)
2. I can give a medical certificate or prescribe treatment to an excited or rowdy patient without a checkup	2 (1.3)
3. In case of difficult clinical situation I prefer to pass a patient to another doctor than to rack my own brains over it	4 (2.6)
4. I don't discuss treatment options with a patient and don't answer his questions completely	15 (9.8)
5. I'm indifferent to patient's social and financial problems related with his disease	6 (3.9)
6. It happens that I make diagnostic and treatment errors despite professional knowledge and experience	3 (2.0)
7. I can prescribe remedies with unproved efficacy at the instance of a patient to lighten my own work	2 (1.3)
8. I don't estimate side effects of my treatment if a patient doesn't note them himself	5 (3.3)
9. Sometimes I feel guilt and discomfort because of my examination and treatment conducting	9 (5.9)
10. I avoid repeated consultations after the treatment has been prescribed if a patient doesn't insist on it	6 (3.9)
11. I can be indifferent to sufferings and death of my patients	2 (1.3)
Suboptimal medical practice at the total	37 (24.2)
Questions 1-4, 6, 7, 8, 10 characterize improper actions and 5, 9, 11 – improper attitude of physicians to their patients.	

(29-36) vs 29 (26-33)]. These data are well corresponded to an idea that satisfaction from work and chosen occupation are the most simple indicators of the low burnout risk [9, 11]. In the French research it was shown, for example, that 51.4% of intensivists with the high degree of burnout would like to give up their job [14]. 26% of American burned-out residents weren't sure if they would choose to become a doctor again [7].

The Table 2 represents demonstrations of improper medical care. More than 90% of respondents answered the questions more likely negatively: "never", "very seldom", "several times a year". At the same time improper actions (questions 1-4, 6-8, 10) were found in 27 (17.7%) cases and improper attitude to patients (questions 5, 9, 11) – in 15 (9.8%) cases only. The most often (in 9.8% cases) specialists didn't discuss the treatment choice with their patients and didn't answer completely to patients' questions. That reflected ineffective doctor-patient cooperation. At the total the prevalence of suboptimal medical care amounts to 24.2%.

Our findings are purely comparable with the other research of suboptimal medical practice results [7, 15]. In particular, in the R. Gopal's et al. work (2005) 16% of physicians reported that with the frequency at least one time a month they don't discuss the prescribed treatment with

Таблица 2. Частота ненадлежащих действий и отношения врачей к своим пациентам (n=153)

Ситуации в клинической практике	Частота ответов (%)
1. Я не назначаю необходимых диагностических исследований и консультаций, если желаю поскорее завершить обследование пациента	3 (2,0)
2. Я могу выдать возбужденному или скандальному пациенту врачебное заключение или назначить ему лечение, не проводя его осмотр	2 (1,3)
3. В непонятной для меня клинической ситуации я предпочитаю не ломать голову, а скорее передать пациента другому врачу	4 (2,6)
4. Я не обсуждаю с пациентом варианты лечения и не даю развернутых ответов на интересующие его вопросы	15 (9,8)
5. Я испытываю безразличие к социальным и материальным проблемам, имеющимся у пациента в связи с его заболеванием	6 (3,9)
6. Случается, что я допускаю диагностические и лечебные ошибки, несмотря на имеющиеся профессиональные знания и личный опыт	3 (2,0)
7. Я могу назначить по просьбе пациента лекарственные препараты с недоказанной эффективностью, облегчая себе работу	2 (1,3)
8. Я не оцениваю побочные эффекты проводимого мною лечения, если пациент на это сам не обращает внимания	5 (3,3)
9. Бывает, что я чувствую неловкость и вину от того, как провожу обследование и лечение обратившегося ко мне пациента	9 (5,9)
10. Я избегаю повторных консультаций после назначения терапии, если пациент сам на этом не настаивает	6 (3,9)
11. Я бываю безучастным и не реагирую на страдания или смерть пациентов, которых приходится лечить	2 (1,3)
В целом субоптимальная медицинская практика	37 (24,2)
Вопросы 1-4, 6, 7, 8 10 характеризуют ненадлежащие действия, а 5, 9, 11 – ненадлежащее отношение врачей к своим пациентам	

($p=0,0023$, $0,0283$ и $0,0288$, соответственно). Respondents, у которых были дети, обладали более высоким уровнем персональных достижений [32 (28-36) против 29 (23-31)] ($p=0,0088$). Полученные данные согласуются с результатами других работ, показавших большую устойчивость врачей, имеющих семью и детей, к профессиональному выгоранию [9, 11, 14]. Интересно, что хобби, как показано на примере российских врачей-стоматологов, также может быть фактором, препятствующим развитию СЭВ [12].

Среди врачей, удовлетворенных своей работой и выбором профессии, меньше была доля тех, кто имел СЭВ [соответственно, 12 (10%) из 120 против 8 (24,2%) из 33 и 10 (8,9%) из 112 против 10 (25%) из 40; $p<0,05$]. Кроме того, респонденты, удовлетворенные своей работой и выбором профессии, имели более низкие значения эмоционального истощения [20

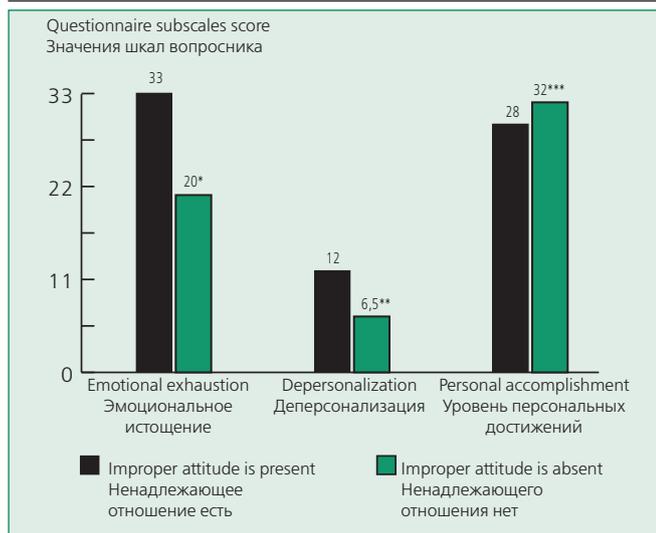


Figure 4. Emotional burnout profile in physicians with improper attitude to patients

The data are presented as Me (LQ-UQ), comparison - with the help of the Mann-Whitney test * $p=0.0001$; ** $p=0.0111$; *** $p=0.0117$

Рисунок 4. Профиль эмоционального выгорания у врачей с ненадлежащим отношением к пациентам

Данные в виде Me (LQ-UQ), сравнение с помощью критерия Манна-Уитни * $p=0,0001$; ** $p=0,0111$; *** $p=0,0117$

their patients and don't answer their questions, 9% make errors and 14% don't pay attention to social and financial problems connected with a disease [15].

Such starting characteristics as age, length of service, sex, marital status, the number of children, specialty, conditions of work didn't impact on suboptimal practice manifestation.

At the same time the portion of specialists with improper attitude to patients in the form of indifference to their social and financial problems and their sufferings related with a disease, feeling the blame because of diagnostics and treatment defects, was reliably more among the burned-out physicians [6 (30%) from 20 vs 9 (7%) from 133 accordingly; $p=0.0055$]. There was slightly more the portion of physicians with improper actions among them also [7 (35%) from 20 vs 20 (15%) from 133; $p=0.0525$]. At that any suboptimal care demonstration occurred more often in burned-out physicians [10 (50%) from 20 vs 27 (20.3%) from 133; $p=0.009$]. T. Shanafelt et al. comes to the same conclusion: the EBS was considered as the main independent predictor of suboptimal medical care in their work [7].

The score of emotional burnout and depersonalization was slightly higher in physicians with improper actions while the score of personal accomplishment was lower [24 (17-31) vs 20 (16-29), 9 (5-12) vs 7 (4-11) and 29 (24-35) vs 31.5 (28-36)]. At the same time the score of emotional burnout and depersonalization was reliably higher in specialists with improper attitude to their patients

(16-27) против 30 (21-36) и 20 (16-27,5) против 27 (18-33)] и деперсонализации [6 (3,5-10,5) против 9 (7-13) и 6 (4-11,5) против 8 (5,5-12,5)], но более высокий уровень персональных достижений [32 (29-36) против 28 (26-32) и 32 (29-36) против 29 (26-33)]. Эти данные хорошо согласуются с представлениями о том, что общая удовлетворенность от своей работы и выбранной профессии являются наиболее простыми индикаторами низкого риска выгорания [9, 11]. Например, во французском исследовании было показано, что среди врачей палат интенсивной терапии с высокой степенью выгорания 51,4% хотели бы бросить свою работу [14]. Среди американских врачей-стажеров с развившимся СЭВ 26% не были уверены, что снова выбрали бы свою профессию [7].

Проявления ненадлежащей врачебной практики представлены в табл. 2. Более 90% респондентов отвечали на поставленные вопросы скорее отрицательно: «никогда», «очень редко», «несколько раз в год». При этом ненадлежащие действия (вопросы 1-4, 6-8, 10) встречались в 27 (17,7%), а ненадлежащее отношение к пациентам (вопросы 5, 9, 11) – всего в 15 (9,8%) случаях. Наиболее часто (в 9,8% случаев) специалисты не обсуждали с пациентами варианты их лечения и не давали развернутых ответов, что отражало неэффективность взаимодействия врача и пациента. В целом же, распространенность субоптимальной медицинской практики составила 24,2%.

Полученные данные оказались вполне сопоставимыми с результатами других исследований, в которых изучалась субоптимальная медицинская практика [7, 15]. В частности, в работе R. Gopal et al. (2005) 16% врачей сообщили, что они не обсуждают со своими пациентами назначенную терапию и не отвечают на их вопросы, 9% совершают ошибки, а 14% не обращают внимание на социальные и материальные проблемы, связанные с болезнью, по крайней мере, с частотой раз в месяц [15].

Такие исходные характеристики, как возраст, стаж, пол, семейное положение, количество детей, специальность, условия труда, не влияли на проявления субоптимальной практики.

В то же время, среди врачей с СЭВ была достоверно больше доля специалистов с ненадлежащим отношением к пациентам в виде безразличия к их социальным и материальным проблемам, ощущения вины из-за недостатков обследования или лечения, а также безучастности к их страданиям, связанным с заболеванием [соответственно, 6 (30%) из 20 против 9 (7%) из 133; $p=0,0055$]. Среди них также несколько больше была и доля врачей с ненадлежащими действиями [7 (35%) из 20 против 20 (15%) из 133; $p=0,0525$]. При этом у врачей с СЭВ любые проявления субоптимальной практики встречались чаще [10

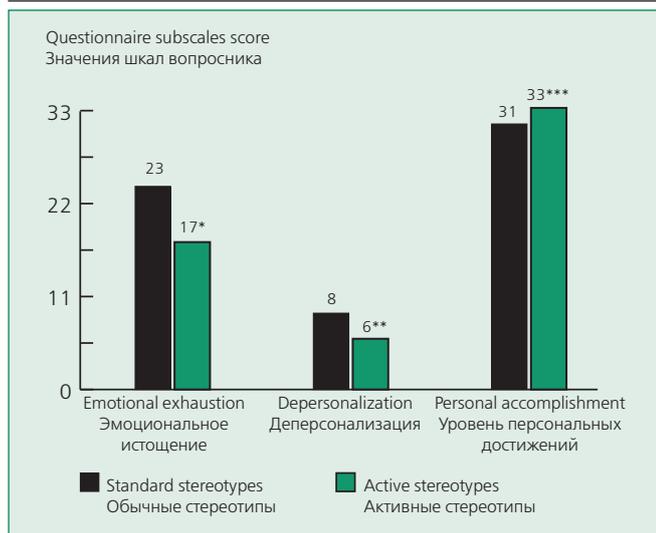


Figure 5. The emotional burnout profile in physicians with different clinical practice stereotypes

The data are presented as Me (LQ-UQ), comparison - with the help of the Mann-Whitney test * $p=0.0049$; ** $p=0.0056$; *** $p=0.0156$

Рисунок 5. Профиль эмоционального выгорания у врачей с разными стереотипами клинической практики

Данные в виде Me (LQ-UQ), сравнение с помощью критерия Манна-Уитни * $p=0,0049$; ** $p=0,0056$; *** $p=0,0156$

[33 (24-37) vs 20 (16-28) and 12 (7-16) vs 6.5 (4-11), accordingly] while the score of personal accomplishment was lower [28 (24-30) vs 32 (28-36)] (Fig. 4).

The correlation coefficients matrix for values of the PB questionnaire subscales on improper actions and attitude to patients was made (Table 3). The significant correlation between scores of emotional exhaustion and depersonalization from the one side and the frequency of suboptimal medical care manifestations from the other has been revealed. In particular, at increasing of depersonalization score physicians could refuse from the examination of a quarrelsome patient, readdressed patients to other specialists, committed errors. They also prescribed drugs with not evident efficacy, didn't estimate side effects of remedies, avoided repeated consultations, were indifferent to sufferings. For the subscale of emotional exhaustion the same direct relationship has been determined, and for the subscale of personal accomplishment – the inverse one. Thus, increase of professional burnout worsened work stereotypes. The data are well agreed with T. Shanafelt's et al. study [7] which shown that relative risk of suboptimal medical care significantly rose in increase of depersonalization level.

The analyses of the EBS impact on clinical practice stereotypes has shown that the portion of specialists with active stereotypes was slightly less among doctors with the evident EBS [4 (20%) from 20 vs 39 (29.3%) from 133; $p=0.594$]. At the same time the portion of physicians with active stereotypes was reliably less among respondents with high degree of burnout, i.e. with significant emotional ex-

(50%) из 20 против 27 (20,3%) из 133; $p=0,0090$]. К такому же выводу приходит и T. Shanafelt et al., в работе которых СЭВ был признан основным независимым предиктором развития субоптимальной врачебной практики [7].

У врачей с ненадлежащими действиями был несколько выше уровень эмоционального выгорания и деперсонализации и ниже – уровень персональных достижений [24 (17-31) против 20 (16-29), 9 (5-12) против 7 (4-11) и 29 (24-35) против 31,5 (28-36)]. В то же время, среди специалистов с ненадлежащим отношением к своим пациентам достоверно выше был уровень эмоционального выгорания [33 (24-37) против 20 (16-28)] и деперсонализации [12 (7-16) против 6,5 (4-11)] и ниже – уровень персональных достижений [28 (24-30) против 32 (28-36)] (рис. 4).

Для значений шкал вопросника ПВ по ненадлежащим действиям и отношению врачей была построена матрица коэффициентов корреляции (табл. 3). Выявлена достоверная прямая корреляция между уровнями эмоционального истощения и деперсонализации, с одной стороны, и частотой проявлений субоптимальной медицинской практики – с другой. В частности, при увеличении уровня деперсонализации врачи чаще могли отказаться от проведения осмотра скандального пациента, переадресовывали пациентов другим специалистам, допускали ошибки. Они также назначали препараты с недоказанной эффективностью, не оценивали побочные эффекты лекарственных средств, избегали повторных консультаций, были безучастны к страданиям. Аналогичная прямая зависимость была установлена для шкалы эмоционального выгорания и обратная – для персональных достижений. Таким образом, нарастание профессионального выгорания ухудшало стереотипы работы врачей. Полученные данные хорошо согласуются с работой T. Shanafelt et al. [7], в которой было показано, что с нарастанием уровня деперсонализации достоверно увеличивается относительный риск субоптимальной врачебной практики.

Анализ влияния СЭВ на стереотипы клинической практики показал, что среди врачей с явным СЭВ была несколько меньше доля специалистов с активными стереотипами [4 (20%) из 20 против 39 (29,3%) из 133; $p=0,594$]. В то же время, среди респондентов с высокой степенью выгорания, т.е. имевших значительное эмоциональное истощение или деперсонализацию, доля врачей с активными стереотипами была достоверно меньше [12 (15,8%) из 76 против 31 (40,3%) из 77; $p=0,0008$]. Именно активные стереотипы определяли готовность врачей к получению новых знаний и их обновлению, проведению у своих пациентов стратификации рисков и постоянному наблюдению за ними в процессе лечения.

Table 3. Correlation coefficients between the subscales of the "Professional burnout" questionnaire and the frequency of suboptimal medical care manifestations

Improper actions or attitude	Emotional exhaustion	Depersonalization	Personal accomplishment
1. I don't prescribe necessary diagnostic examinations and consultations when wishing to finish a checkup faster	0.14 0.0949	0.09 0.3270	-0.06 0.4529
2. I can give a medical certificate or prescribe treatment to an excited or rowdy patient without a checkup	0.22 0.0087	0.27 0.0014	-0.06 0.4715
3. In case of difficult clinical situation I prefer to pass a patient to another doctor than to rack my own brains over it	0.30 0.0003	0.35 <0.0001	-0.17 0.0437
4. I don't discuss treatment options with a patient and don't answer his questions completely	0.09 0.3190	0.22 0.0157	-0.22 0.0136
5. I'm indifferent to patient's social and financial problems related with his disease	0.16 0.0572	0.29 0.0006	-0.18 0.0393
6. It happens that I make diagnostic and treatment errors despite professional knowledge and experience	0.18 0.0289	0.31 0.0003	-0.18 0.0287
7. I can prescribe remedies with unproved efficacy at the instance of a patient to lighten my own work	0.25 0.0025	0.29 0.0004	-0.25 0.0028
8. I don't estimate side effects of my treatment if a patient doesn't note them himself	0.31 0.0002	0.20 0.0206	-0.20 0.0164
9. Sometimes I feel guilt and discomfort because of my examination and treatment conducting	0.08 0.3261	0.04 0.6118	-0.20 0.0197
10. I avoid repeated consultations after the treatment has been prescribed if a patient doesn't insist on it	0.15 0.0846	0.19 0.0311	-0.11 0.21
11. I can be indifferent to sufferings and death of my patients	0.29 0.0004	0.41 <0.0001	-0.25 0.0020

Spearman's rank correlation coefficients (r) and respective significance levels (p) are represented.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между шкалами вопросника «Профессиональное выгорание» и частотой проявлений субоптимальной медицинской практики

Неадекватные действия или отношение	Эмоциональное истощение	Деперсонализация	Персональные достижения
1. Я не назначаю необходимых диагностических исследований и консультаций, если желаю поскорее завершить обследование пациента	0,14 0,0949	0,09 0,3270	-0,06 0,4529
2. Я могу выдать возбужденному или скандальному пациенту врачебное заключение или назначить ему лечение, не проводя его осмотр	0,22 0,0087	0,27 0,0014	-0,06 0,4715
3. В непонятной для меня клинической ситуации я предпочитаю не ломать голову, а скорее передать пациента другому врачу	0,30 0,0003	0,35 <0,0001	-0,17 0,0437
4. Я не обсуждаю с пациентом варианты лечения и не даю развернутых ответов на интересующие его вопросы	0,09 0,3190	0,22 0,0157	-0,22 0,0136
5. Я испытываю безразличие к социальным и материальным проблемам, имеющимся у пациента в связи с его заболеванием	0,16 0,0572	0,29 0,0006	-0,18 0,0393
6. Случается, что я допускаю диагностические и лечебные ошибки, несмотря на имеющиеся профессиональные знания и личный опыт	0,18 0,0289	0,31 0,0003	-0,18 0,0287
7. Я могу назначить по просьбе пациента лекарственные препараты с недоказанной эффективностью, облегчая себе работу	0,25 0,0025	0,29 0,0004	-0,25 0,0028
8. Я не оцениваю побочные эффекты проводимого мною лечения, если пациент на это сам не обращает внимание	0,31 0,0002	0,20 0,0206	-0,20 0,0164
9. Бывает, что я чувствую неловкость и вину от того, как провожу обследование и лечение обратившегося ко мне пациента	0,08 0,3261	0,04 0,6118	-0,20 0,0197
10. Я избегаю повторных консультаций после назначения терапии, если пациент сам на этом не настаивает	0,15 0,0846	0,19 0,0311	-0,11 0,21
11. Я бываю безучастным и не реагирую на страдания или смерть пациентов, которых приходится лечить	0,29 0,0004	0,41 <0,0001	-0,25 0,0020

Представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) и соответствующие им уровни значимости (p)

haustion or depersonalization [12 (15.8%) from 76 vs 31 (40.3%) from 77; $p=0.0008$]. Namely active stereotypes determined the physician's readiness to accept and renew knowledge, implement risk stratification of patients and per-

Сравнение по трем шкалам вопросника ПВ показало, что специалисты с активными стереотипами клинической практики имели, в отличие от своих коллег, достоверно более низкие значения эмоционального ис-

manently observe patients during the treatment.

The three PB questionnaire subscales comparison has shown that specialists with active clinical practice stereotypes had significantly lower values of emotional exhaustion and depersonalization in contrast to their colleagues [17 (14-24) vs 23 (18-29.5) and 6 (4-8) vs 8 (4-12), accordingly]. They also had the higher score of personal accomplishment [33 (30-39) vs 31 (27-34.5)] (Fig. 5).

Thus the EBS and changes preceding it, emerging during professional practice, can be considered as severe factors affecting clinical care stereotypes and work efficacy and consequently patients' treatment compliance. Taking into account the high prevalence of emotional burnout among primary care specialists, monitoring and preventive measures of this state must be an important concern aim of their labour management.

Conclusion

The manifest EBS prevalence among primary care specialists is 13.1%. However, almost half of the physicians have the risk of its origin. Presence of a family and children reduces the risk of the EBS development.

The level of emotional exhaustion in women is significantly higher than this in men. The most frequent manifestation of suboptimal medical care is improper attitude to patients and their problems related with a disease. The EBS contributes to development of improper attitude to patients, at the same time there is significant correlation between depersonalization score by the PB subscale and suboptimal medical care manifestations. The emotional burnout influencing clinical practice stereotypes can promote the clinical inertia.

References / Литература

- Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
- Neutel J.M., Smithy D.H. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(2):127-32.
- Oganov R.G., Maslennikova G.Y. Prevention of cardiovascular and other non-communicable diseases - a basis for Russian demographic situation improvement. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005;(3 Pt 1):4-9. [Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005;(3):4-9.]
- Paramore L. C., Halpern M. T., Lapuerta P. et al. Impact of poorly controlled hypertension on health-care resource utilization and cost. *Am J Manag Care* 2001;7(4):389-98.
- Pogosova G.V., Koltunov I.E., Roslavceva A.N. Improvement of compliance to arterial hypertension therapy and ischemic heart disease - key condition of cardiovascular mortality reduction. *Kardiologija* 2007;47(3):79-84. [Порогова Г.В., Колтунов И.Е., Рославцева А.Н. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности. *Кардиология* 2007;(3):79-84.]
- Phillips L.S., Branch W.T., Cook C.B. et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135(9):825-34.
- Shanafelt T. D., Bradley K. A., Wipf J. E., Back A. L. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002;136(5):358-67.
- Maslach C., Jackson S. The Maslach Burnout Inventory (2nd ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1986.
- Vodopianova N.E., Starchenkova E.S. Burnout syndrome: diagnostics and preventing, St Petersburg; 2005. [Водошнянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер; 2005.]
- Vodopianova N.E. Burnout syndrome in occupations of "person-person" type. Editors: Nikiforov G.S., Dmitrieva M.A., Snetkov V.M. Practical training on management psychology and professional

тощения [17 (14-24) против 23 (18-29,5) и деперсонализации 6 (4-8) против 8 (4-12)]. В то же время, они имели более высокий уровень персональных достижений [33 (30-39) против 31 (27-34,5)] (рис. 5).

Таким образом, СЭВ и предшествующие ему изменения, возникающие в процессе профессиональной деятельности, можно рассматривать как важные факторы, влияющие на стереотипы клинической практики и эффективность работы врачей, а следовательно, и на приверженность пациентов лечению. Учитывая высокую распространенность эмоционального выгорания среди специалистов первичного звена, адекватные методы мониторинга и профилактика этого состояния должны быть важной задачей организации их труда.

Заключение

Развернутый СЭВ встречается у 13,1% специалистов первичного звена. Однако риск его возникновения имеет почти половина врачей. Наличие у врачей семьи и детей снижает риск формирования СЭВ.

У женщин отмечается достоверно более высокий уровень эмоционального истощения, чем у мужчин. Наиболее частым проявлением субоптимальной медицинской практики является ненадлежащее отношение к пациентам и их проблемам, связанным с заболеванием. СЭВ способствует возникновению ненадлежащего отношения к пациентам, при этом имеется достоверная корреляция между уровнем деперсонализации по шкале ПВ и проявлениями субоптимальной медицинской практики. Эмоциональное выгорание, влияя на стереотипы клинической практики, может способствовать формированию у врачей клинической инертности.

- activity. M: Rech; 2003. [Водошнянова Н.Е. Синдром «выгорания» в профессиях системы «человек-человек». В: Никифоров Г.С., Дмитриева М.А., Снетков В.М., редакторы. Практикум по психологии менеджмента и профессиональной деятельности. М.: Речь; 2003.]
- Schaufeli W. B., Enzman D. The burnout companion to study and practice: a critical analysis. London: Taylor & Francis; 1998.
 - Larentsova L.I. Professional burnout syndrome in dentists. *Russian Dentist Journal* 2006;(4):35-9. [Ларенцова Л. И. Профессиональный синдром выгорания у врачей-стоматологов. *Российский стоматологический журнал* 2006; 4:35-39.]
 - Goehringa C., Gallacchib M.B., Künzi B., Bovierd P. Psychosocial and professional characteristics of burnout in Swiss primary care practitioners: a cross-sectional survey *Swiss Med Wkly* 2005;135(7-8):101-8.
 - Embriaco N., Azoulay E., Barrau K. et al. High level of burnout in intensivists: prevalence and associated factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):686-92.
 - Gopal R., Glasheen J.J., Miyoshi T.J., Prochazka A.V. Burnout and internal medicine resident work-hour restrictions. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2595-600.
 - West C.P., Huschka M.M., Novotny P.J., et al. Association of perceived medical errors with resident distress and empathy: a prospective longitudinal study. *JAMA* 2006;296(9):1071-8.
 - Poncet M.C., Toullis Ph., Papazian L. et al. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):698-704.
 - Rebrova O.U. Statistical analysis of the medical data. Application of STATISTICA program package. M.: Mediasphera; 2002. [Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002.]
 - Vid V.D., Lozinskaya E.I. Burnout syndrome in psychiatry and its dependence on therapeutic ideology. *Russian Psychiatric Journal* 1998;(1):19-21. [Вид В.Д., Лозинская Е.И. Синдром перегорания в психиатрии и его зависимость от терапевтической идеологии. *Российский психиатрический журнал* 1998;(1):19-21.]

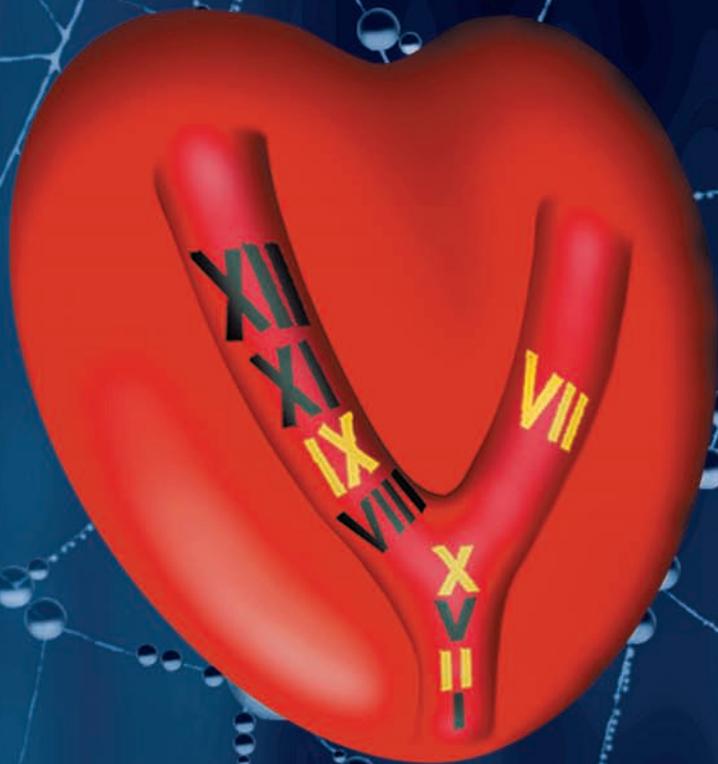
Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Показания к применению

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

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии



Скоро! Результаты крупнейшего российского исследования КАМЕЛИЯ

Выводит
сердце
из лабиринта
заболеваний



Карведилол

ВЕДИКАРДОЛ®

α - и β -
адреноблокатор

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Хроническая сердечная недостаточность



СИНТЕЗ®

Регистрационное удостоверение
ЛС - 000820 от 07.10.2005 г.

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА КАРВЕДИЛОЛЕ ИЛИ МЕТОПРОЛОЛЕ, У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАМЕЛИЯ

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко*, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ»

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

Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко*, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ»
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Оценить антигипертензивный и метаболический эффект терапии, основанной на карведилоле (К), в сравнении с метопрололом (М) у пациентов с артериальной гипертонией избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы. В многоцентровое рандомизированное открытое параллельное исследование включено 320 больных. Половина пациентов получала терапию К 12,5 мг 2 раза/день (Ведикардол, «Синтез»), а другая группа – М 25 мг 2 раза/день. Было предусмотрено удвоение дозы бета-блокаторов (БАБ) и перевод на комбинированную терапию амлодипином (АМЛ) 5-10 мг (Амлорус, «Синтез») и гидрохлортиазидом (ГХТ) 12,5-25 мг. Длительность исследования – 24 недели.

Результаты. В обеих группах отмечалось достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД, различия между группами не было ($p=0,88$ и $p=0,61$, соответственно). Перевод пациентов на комбинированную терапию и титрование АМЛ и ГХТ в группе М проводилось чаще, чем в группе К ($p>0,05$). Назначение БАБ привело к существенному уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), различий между группами не было ($p=0,61$). Целевое АД достигнуто в группе К у 96,2% пациентов, в группе М – у 95,5% ($p=0,85$). В группе К зарегистрировано достоверное снижение уровня глюкозы ($p<0,01$) и мочевой кислоты ($p<0,0001$), отмечалась тенденция к уменьшению уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности. За время наблюдения было зарегистрировано 34 нежелательных явления: 24 в группе К и 10 – в группе М ($p<0,05$), половина из них не была связана с приемом БАБ.

Заключение. Контролируемая терапия АГ, основанная на К или М, позволяет достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов с избыточной массой тела/ожирением. Перевод на комбинированную терапию в группе К проводился реже, чем в группе М. Оба препарата продемонстрировали метаболическую нейтральность, однако при приеме К отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы и мочевой кислоты, тенденция к снижению ХС и липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, избыточная масса тела, ожирение, бета-блокаторы, карведилол, метопролол.
РФК 2009;1:23-27

Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELLIA trial

S.Y.Martsevich, N.P.Kutishenko*, E.V.Shilova, A.D.Deev, S.A.Shalnova, R.G.Oganov on behalf of working group on CAMELLIA trial
State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101909 Russia

Aim. To evaluate antihypertensive and metabolic effects of the therapy based on carvedilol (C) in comparison with metoprolol (M) in hypertensive patients with overweight or obesity.

Material and methods. 320 patients were involved in multicenter, randomized open parallel study. One part of the patients received C 12,5 mg BID (Vedicardol, "Sintez"), another part – M 25 mg/day BID. Doubling dose of β -blockers (BB) and switching patients to combined therapy with AML 5-10 mg OD (Amlorus, "Sintez") and hydrochlorothiazide (HCT) 12,5-25 mg OD was performed if necessary. The study duration was 24 weeks.

Results. Significant reduction of systolic and diastolic blood pressure was revealed in both groups, there was no difference between groups ($p=0,88$ and $p=0,61$ respectively). Switching patients to combined therapy with AML and HCT was made more often in M group than in C group ($p>0,05$). Prescription of BB resulted in significant reduction of the heart rate, there was no difference between groups ($p=0,61$). 96,2% patients of group C and 95,5% of group M reached target levels of BP. Significant reduction of glucose ($p<0,01$) and uric acid levels were registered in group C as well as tendency to lowering of total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels. 34 adverse effects were registered during observation period: 24 in group C and 10 in group M ($p>0,05$), half of them were not related to BB taking.

Conclusion: Controlled antihypertensive therapy, based on C and M, allows reaching target levels of BP in majority of patients with overweight or obesity. Switching to combined therapy was made more seldom in group of C than in M group. Both drugs demonstrated metabolic neutrality, however significant lowering of glucose and uric acid levels and tendency to lowering of TC and LDLC levels was observed only in group C.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, beta-blockers, carvedilol, metoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:23-27

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: nkutishenko@gnicpm.ru

Организаторы проекта: Секция Рациональной фармакотерапии ВНОК

Руководитель проекта: Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г. Оганов

Главный исследователь: Председатель секции рациональной фармакотерапии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН С.Ю. Марцевич

Научный консультант: Генеральный секретарь ВНОК, д.м.н., профессор С.А. Шальнова

Координатор проекта: Н.П. Кутишенко

Главные исследователи и координаторы исследований в центрах: И.А. Велижанина, Э.Г. Волкова, Ю.Э. Восканян, Л.И. Гапон, П.Я. Довгалевский, В.Я. Ермолина, Е.М. Идрисова, Н.Н. Илов, А.Р. Киселев, С. Ю. Левашов, В.А. Невзорова, Г.И. Нечаева, Т.Н. Панова, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, В.П. Терентьев, Н.В. Хайло, А.В. Шабалин, Т.В. Шнюкова, В.В. Якусевич.

Рабочая группа: Е.Н. Акулина, В.А. Буданова, Т.С. Бондаренко, В.П. Воронина, И.Н. Гожая, И.И. Гриценко, А.В. Дроган, Н.А. Дмитриева, Ф.М. Дышекова, А.И. Зайцева, А.Н. Иковникова, Г.А. Ильичева, И.С. Ирхина, Л.А. Ковалева, О.Н. Кутькина, Е.А. Кудряшов, А.З. Леонидова, Е.Н. Логинова, М.П. Маргарян, О.В. Настрадаин, А.Н. Никитина, И.Н. Никольская, И.Е. Пашинцева, А.С. Петровиченко, О.М. Посненкова, Е.С. Потапова, А.А. Серажим, М.Н. Сергеев, В.В. Сиденко, В.А. Симонов, Д.В. Сиротенко, И.Н. Спандерашвили, А.Н. Струнина, Е.С. Тимощенко, С.Н. Толпыгина, М.В. Редькина, Н.Н. Реминец, А.В. Фендрикова, О.М. Хромова, М.В. Христюкова, В.А. Шварц, Ю.Н. Шелудько, Е.В. Шилова, Ю.Н. Щукин

Бета-адреноблокаторы (БАБ) долго рассматривались как одна из главных групп антигипертензивных препаратов (АГП). Однако данные ряда недавно выполненных мета-анализов показали, что БАБ хуже, чем другие АГП, предупреждают мозговой инсульт и развитие сахарного диабета у больных с различными метаболическими нарушениями (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия). Тем не менее, современные рекомендации по лечению АГ рассматривают БАБ как препараты выбора у больных с ишемической болезнью сердца, у больных, перенесших инфаркт миокарда, у больных с различными видами тахикардий.

БАБ – большая и неоднородная группа препаратов. Считается, что БАБ, обладающие дополнительными вазодилатирующими свойствами, в частности карведилол и небиволол, лишены отрицательного метаболического действия и поэтому могут назначаться больным с метаболическим синдромом [1]. Однако это заключение пока еще не подкреплено данными рандомизированных клинических исследований. Секцией рациональной фармакотерапии Всероссийского научного общества кардиологов был разработан протокол контролируемого исследования, цель которого – доказать эффективность длительной терапии артериальной гипертензии (АГ), основанной на карведилоле в сравнении с метопрололом у пациентов с одним из самых распространенных метаболических факторов риска – избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы

Ключевые предпосылки к проведению данного исследования, его дизайн, протокол и главные методические особенности были представлены в статье, опубликованной в предыдущем номере журнала [2]. В той же работе были подробно освещены основные критерии включения/исключения пациентов, изучаемые препараты, а также первостепенные критерии эффективности и безопасности терапии.

По своему дизайну исследование было много-

центровым, открытым, проводимым в двух параллельных группах со ступенчатым подбором дозы антигипертензивных препаратов, рандомизированным. Для коррекции АД в одной группе пациентов использовалась терапия, основанная на карведилоле, назначаемом два раза в день (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия). При недостаточном эффекте доза карведилола удваивалась, а также предусматривался перевод на комбинированную терапию и добавление амлодипина (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия) и гидрохлортиазида. Вторая группа пациентов получала терапию, основанную на метопрололе (использовался метопролола тартрат), назначаемом также два раза в день с возможной титрацией дозы и добавлением в дальнейшем амлодипина и гидрохлортиазида. Общая продолжительность исследования – 24 недели.

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

Результаты и обсуждение

В исследование были отобраны и рандомизированы 320 пациентов из 16 городов России (Астрахань, Владивосток, Екатеринбург, Краснодар, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов, Ставрополь, Томск, Тюмень, Челябинск, Ярославль). В группу карведилола были рандомизированы 160 пациентов (57 мужчин и 103 женщины), в группу метопролола также 160 пациентов (45 мужчин и 115 женщин), по половому составу группы были сбалансированы ($p=0,13$). Женщины в исследование включались более активно, количество участвующих в программе женщин примерно в два раза превышало количество мужчин – 68,3% и 31,7%, соответственно. Средний возраст пациентов составил $52,9 \pm 11,0$ лет (включались пациенты в возрасте от 24

Таблица 1. Наличие основных и дополнительных факторов риска

Факторы риска	Показатель	Карведилол	Метопролол	p
Основные	Возраст	52	47	0,57
	Курение, n	43	38	0,54
	Гиперхолестеринемия, n	22	27	0,71
	Наследственность, n	91	89	0,95
	Сахарный диабет, n	7	9	0,52
Дополнительные	НТГ, n	14	15	0,75
	МАУ при диабете, n	3	4	0,79
	ГЛЖ, n	74	73	0,95
	Гиподинамия, n	111	112	0,93
	Ожирение, n	108	113	0,20
	Социально-экономический фактор, n	76	71	0,37

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, МАУ – микроальбуминурия

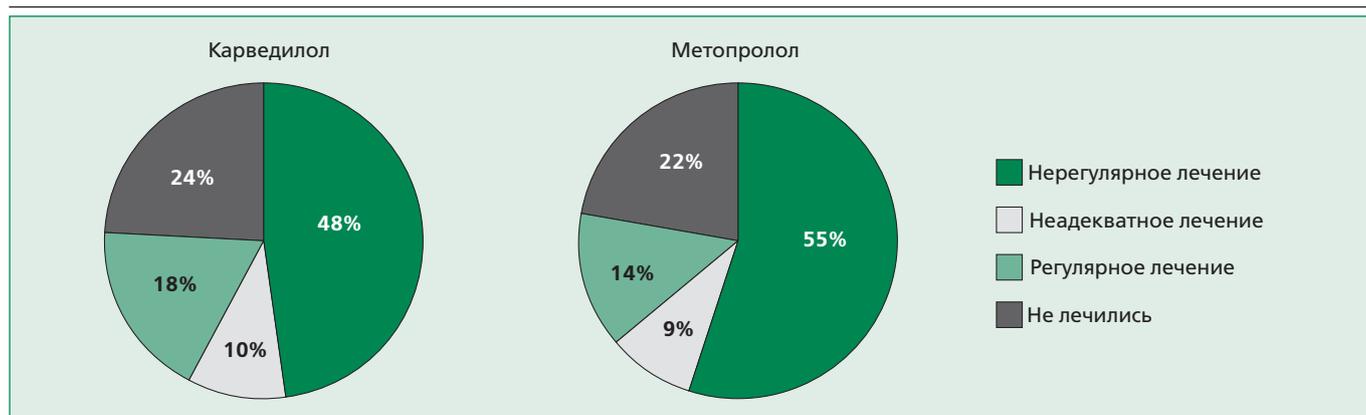


Рис. 1. Терапия до включения в исследование

Таблица 2. Исходные клинические и лабораторные показатели

Показатель	Карведилол	Метопролол	p
Возраст, лет	52,9 ± 0,9	52,5 ± 0,9	0,78
Вес, кг	87,6 ± 1,0	85,9 ± 1,0	0,22
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 0,3	31,2 ± 0,3	0,96
ОТ, см	102,8 ± 0,9	101,6 ± 0,9	0,38
ОБ, см	110,1 ± 0,8	110,4 ± 0,8	0,77
САД, мм рт.ст.	156,9 ± 0,8	156,1 ± 0,8	0,46
ДАД, мм рт.ст.	95,5 ± 0,5	94,9 ± 0,5	0,44
ЧСС, в мин	77,8 ± 0,8	76,5 ± 0,8	0,26
Глюкоза, ммоль/л	5,12 ± 0,07	5,21 ± 0,07	0,37
Холестерин общий, ммоль/л	5,80 ± 0,09	5,82 ± 0,09	0,83
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,82 ± 0,09	3,78 ± 0,09	0,73
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,02	1,25 ± 0,02	0,39
Триглицериды, ммоль/л	1,64 ± 0,07	1,73 ± 0,07	0,36
Креатинин, мкмоль/л	83,1 ± 1,3	82,7 ± 1,3	0,81
Мочевая кислота, мкмоль/л	308,2 ± 6,7	283,9 ± 6,7	0,01
Калий, ммоль/л	4,37 ± 0,03	4,41 ± 0,03	0,40

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.), ЧСС – частота сердечных сокращений в мин., ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

до 81 года), соотношение пациентов, получавших карведилол или метопролол, в каждой возрастной группе было одинаковым. Полностью завершили исследование 151 человек, 9 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы, четыре пациента выбыли из группы карведилола и пять – из группы метопролола, $p=0,72$.

Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 1. По наличию как основных ФР, так и дополнительных значимых различий между группами не было.

Большинство пациентов в обеих группах имели как минимум 1 или 2 основных ФР, в группе карведило-

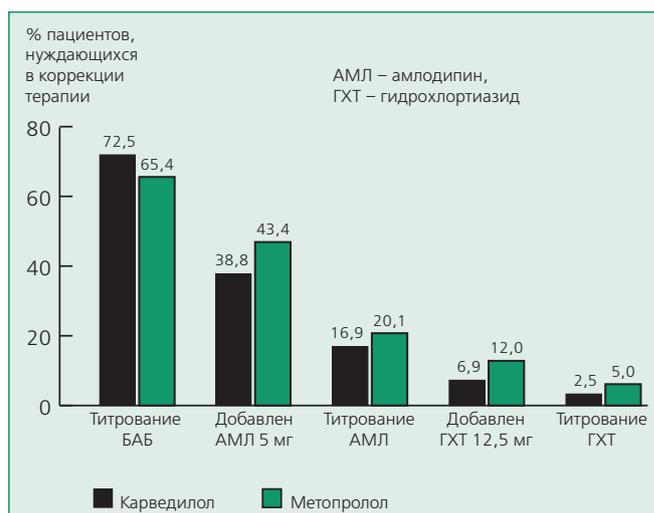


Рис. 2. Титрование доз препаратов и назначение комбинированной терапии

ла доля таких пациентов составила 73,8%, в группе метопролола – 71%. При определении риска сердечно-сосудистых осложнений оказалось, что в обеих группах примерно у 2/3 пациентов этот риск определен как высокий, у остальных пациентов – как низкий, средний и очень высокий, различий между группами не было.

По характеру и объему проводимой антигипертензивной терапии до включения в исследование группы пациентов существенно не отличались (рис. 1). Важно отметить, что подавляющее большинство пациентов или вообще не принимали антигипертензивную терапию, или принимали ее нерегулярно.

Группы пациентов, сформированные на основании рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим данным, а также результатам лабораторного обследования (табл. 2). Достоверных отличий между группами выявлено не было, за исключением одного биохимического показателя – мочевой кислоты: в группе карведилола ее уровень исходно был выше, чем в группе метопролола.

Хорошо известно, что строгий методический под-

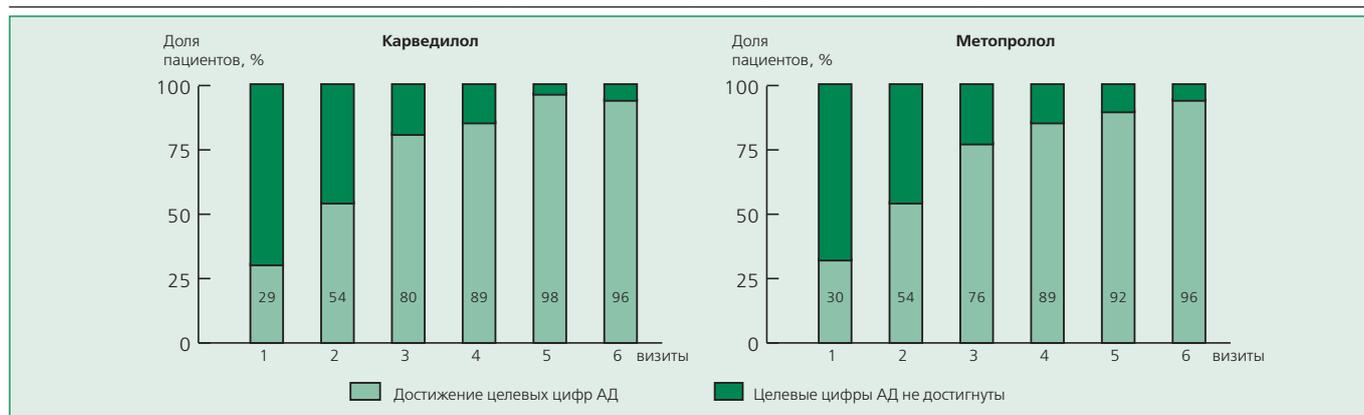


Рис. 3. Достижение целевого уровня АД на фоне приема изучаемых препаратов

Таблица 3. Зарегистрированные нежелательные явления и их связь с проводимой терапией бета-адреноблокаторами

Нежелательное явление	Карведилол		Метопролол	
	Связь с приемом препарата			
	есть	нет	есть	нет
Тошнота	3		3	
Головная боль	3	2	1	1
Боль в сердце, кардиалгия		2		
Брадикардия	2		1	
Тахикардия		1		
Повышение АД, неэффективность		2		
Гипотония	1	1		
Головокружение		2		
Желудочковая экстрасистолия		1		
Сухость во рту		1		
Сухой кашель, одышка	1		1	
Нежелательные явления на фоне амлодипина		1		1
Вывих в плечевом суставе				1
Слабость		1		
Диарея				1
Всего	10/14		6/4	

ход к проведению рандомизации является основным условием для проведения любых сравнительных клинических исследований. В данном исследовании проводилась централизованная рандомизация (по телефону), что позволило максимально исключить влияние исследователей и дало возможность сформировать две группы, полностью сопоставимые по основным клиническим показателям.

Эффективность терапии

Критерием эффективности терапии в данном исследовании было относительное количество пациентов (в %), достигших целевых цифр АД, а также изменение показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по сравнению с исходным уровнем через 24 недели терапии [2]. По завершению исследования в груп-

пах карведилола и метопролола отмечалось достоверное снижение как САД, так и ДАД по сравнению с исходными данными, в обоих случаях $p < 0,0001$, различия между группами по САД и ДАД были недостоверными ($p = 0,88$ и $p = 0,61$, соответственно). Однако перевод пациентов на комбинированную терапию амлодипином и гидрохлортиазидом, а также титрование доз этих препаратов у пациентов, принимающих метопролол, проводился несколько чаще, чем в группе карведилола ($p > 0,05$) (рис. 2).

Назначение БАБ привело к существенному уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) как на фоне приема карведилола, так и на фоне приема метопролола, в обоих случаях $p < 0,0001$, значимых различий между изучаемыми препаратами не было ($p = 0,61$). Целевые показатели АД были достигнуты в группе карведилола у 96,2% пациентов, в группе метопролола – у 95,5% ($p = 0,85$) (рис. 3).

Безопасность терапии

Оценка параметров безопасности включала динамику биохимических показателей (креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, калия, липидного профиля), а также число и вид зарегистрированных нежелательных побочных явлений в обеих группах. В группе пациентов, принимающих карведилол, зарегистрировано достоверное снижение показателей глюкозы ($p < 0,01$) и мочевой кислоты ($p < 0,0001$), в отличие от аналогичных показателей на фоне приема метопролола, когда данные показатели существенно не изменились (рис. 4). Более того, отмечалась четкая тенденция к увеличению уровня мочевой кислоты. Помимо зарегистрированных различий, связанных с метаболическим влиянием изучаемых препаратов, в группе карведилола, в отличие от группы метопролола, прослеживалась тенденция к уменьшению уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности, показатели триглицеридов в обеих группах значимо не изменились (рис. 5).

Показатели уровня калия во время исследования су-

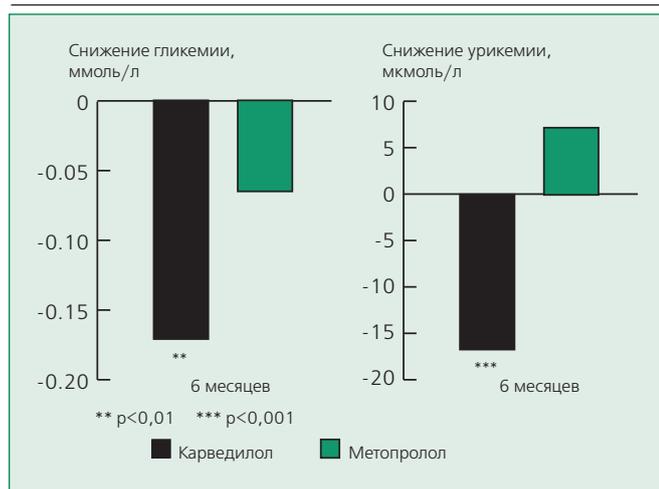


Рис.4. Динамика уровня глюкозы и мочевой кислоты

щественно не изменились, несмотря на назначение части пациентов гидрохлортиазида.

За время наблюдения было зарегистрировано 34 нежелательных явления: 24 на фоне приема карведилола и 10 – в группе метопролола ($p<0,04$). Около половины зарегистрированных нежелательных явлений в каждой группе были расценены как не связанные с приемом изучаемых БАБ. Часть нежелательных явлений регистрировалась уже после перевода пациентов на комбинированную терапию и была связана с дополнительным назначением амлодипина и гидрохлортиазида (табл. 3).

Результаты проведенного многоцентрового исследования КАМЕЛИЯ еще раз подтвердили продемонстрированные ранее в ряде клинических исследований высокую эффективность и безопасность карведилола у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3,4]. Необходимо отметить, что пациенты с высоким риском в исследовании КАМЕЛИЯ составили около 2/3. Немаловажным оказался тот факт, что назначение в течение 24-х недель карведилола у пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением не привело к ухудшению показателей липидного

Литература

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(5):34-8.
3. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.

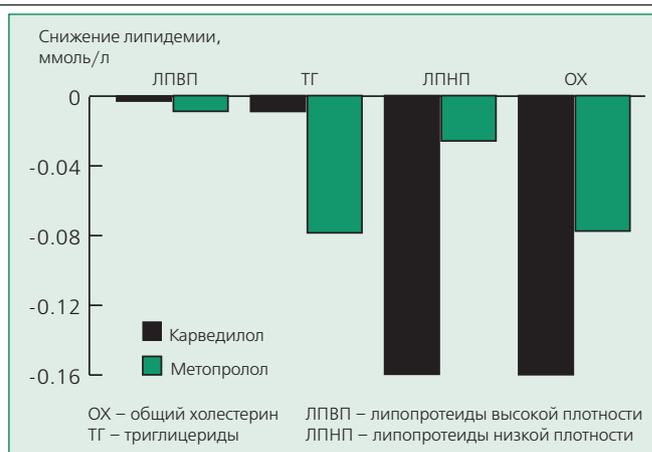


Рис. 5. Изменение показателей липидного профиля (ммоль/л) в конце исследования

спектра и углеводного обмена. Это соответствует данным более ранних исследований, в которых было показано, что карведилол не только не оказывает отрицательного влияния на липидный обмен, но и приводит к улучшению липидного профиля при назначении его пациентам с АГ [5], положительно влияет на ряд других метаболических параметров [6].

Заключение

Таким образом, контролируемая антигипертензивная терапия у пациентов с избыточной массой тела/ожирением, основанная на карведилоле или метопрололе, позволяет достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов. У пациентов, получающих карведилол, реже необходим перевод на комбинированную терапию амлодипином и гидрохлортиазидом, а также титрование доз этих препаратов. Карведилол лучше, чем метопролол, влияет на показатели метаболизма: снижает уровень глюкозы, мочевой кислоты, липидов. Оба препарата хорошо переносились, однако при приеме карведилола было зарегистрировано больше нежелательных явлений, чем при приеме метопролола.

4. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. от имени участников исследования. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридиллол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД) *Кардиология* 2008;(8):28-33.
5. Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zülsdorf B, et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:95-100.
6. Schuetze G.E., Sabin G.V., Janitzki I., Scherhag A. Treatment of essential hypertension with carvedilol: results of the open-label prospective trial in more than 10 000 patients [in German]. *Perfusion (Munich then Nurnberg)* 2003;16(12):424-9.

ВЛИЯНИЕ УТРЕННЕГО И ВЕЧЕРНЕГО НАЗНАЧЕНИЯ РАМИПРИЛА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.М. Горбунов*, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, О.Ю. Исайкина

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

Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертонией

В.М. Горбунов*, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, О.Ю. Исайкина

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

Цель. Сравнить антигипертензивный эффект монотерапии рамиприлом при утреннем и вечернем приеме препарата.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование с участием 22 больных (10 мужчин, 12 женщин; в возрасте $62,1 \pm 1,9$ лет) артериальной гипертонией 1-2-й степени. Пациенты рандомизированы в 2 группы в зависимости от времени приема препарата (утро или вечер). Применялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Больные обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам и исходным параметрам СМАД. Для анализа результатов СМАД наряду со стандартными методами использовали вычисление амплитудных и фазных характеристик суточного профиля артериального давления (АД). Продолжительность лечения составила 3 недели, коррекция дозы препарата производилась через 1,5 недели; средняя доза рамиприла при утреннем приеме составила 6,1 мг, при вечернем – 5,0 мг.

Результаты. Полностью закончили исследование 20 больных. Среднесуточные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) исходно составили $141,5 \pm 1,6/85,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. После курса вечернего приема препарата - $132,6 \pm 1,6/79,8 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а после курса утреннего приема - $131,8 \pm 1,6/79,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Вечерний прием рамиприла приводил к достоверному улучшению показателей суточного ритма АД. Степень ночного снижения САД/ДАД увеличилась с $7,7 \pm 1,2/11,5 \pm 1,3\%$ до $12,5 \pm 1,2/19,1 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$). Утреннее назначение препарата не оказывало достоверного влияния на этот показатель. При приеме рамиприла не отмечено клинически значимой гипотонии, в том числе в ночное время.

Заключение. Вечерний прием рамиприла эффективен, безопасен и может быть рекомендован, прежде всего, пациентам с недостаточным ночным снижением АД (non dipper).

Ключевые слова: артериальная гипертония, рамиприл, хронотерапия, анализ Фурье, нон-дипперы.

РФК 2009;1:28-32

Effect of morning and evening ramipril taking on ambulatory blood pressure profile in patients with arterial hypertension

V.M. Gorbunov*, E.J. Fedorova, A.D. Deev, E.V. Platonova, O.J. Isaikina

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

Aim. To compare antihypertensive effect of ramipril monotherapy at morning and evening taking.

Material and methods. 22 patients (10 men, 12 women; aged $62,1 \pm 1,9$ y.o.) with arterial hypertension of 1-2 stage were involved into the open randomized crossover study. Patients were randomized into 2 groups depending on ramipril taking time (morning or evening). Ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) was performed. Patients of both groups were comparable in basic clinical characteristics and initial ABPM indices. Analysis of peak and phase characteristics of 24 hour BP profile was used as well as standard evaluation. Treatment duration was 3 weeks. Ramipril dose titration was made in 1,5 weeks. The average daily dose of ramipril was 6,1 mg in the morning taking, and 5,0 mg in the evening taking.

Results. 20 patients finished study completely. 24 hour initial level of systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) was $141,5 \pm 1,6/85,3 \pm 1,1$ mm Hg. After ramipril monotherapy with evening taking BP reduced to $132,6 \pm 1,6/79,8 \pm 1,1$ mm Hg ($p < 0,001$) and with morning taking – to $131,8 \pm 1,6/79,2 \pm 1,1$ mm Hg ($p < 0,001$). Evening ramipril taking led to significant improvement of 24 hour BP profile. Night SBP/DBP reduction became deeper from $7,7 \pm 1,2/11,5 \pm 1,3\%$ to $12,5 \pm 1,2/19,1 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$). Morning taking did not have significant influence on these indices. Ramipril did not result in clinically significant hypotension including night one.

Conclusion. Evening ramipril taking is effective and safe. It can be recommended to patients with insufficient night BP dipping (non dippers).

Key words: arterial hypertension, ramipril, chronotherapy, Fourier transformation, non-dippers.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:28-32

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

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается одной из ведущих проблем современной кардиологии. Это обусловлено широкой распространенностью данного заболевания и его ролью в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и сосудистых поражений головного мозга. В последнее время отмечается определенный прогресс в терапии АГ, обусловленный внедрением в клиническую практику новых поколений антигипертензивных препаратов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются одной из наиболее популярных групп препаратов, что объясняется широким спек-

тром показаний к их применению. В настоящее время чаще используют пролонгированные ИАПФ, которые можно назначать один раз в день. Одним из таких препаратов является рамиприл.

Широкий спектр благоприятных эффектов препарата обусловил использование его во многих крупных многоцентровых исследованиях: CARE, RACE, AASK, REIN. [1-4]. В исследовании HOPE в течение около 5 лет изучалась эффективность препарата в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у 9 297 пациентов старше 55 лет из группы высокого риска, который был обусловлен наличием ИБС, цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических артерий или

сахарного диабета и еще, по крайней мере, одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия рамиприлом привела к достоверному снижению относительного риска инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти в сравнении с группой, получавшей плацебо, что позволило досрочно завершить исследование. Уникальной особенностью данного исследования было назначение препарата вечером (в 21 час), что расширяет возможности использования препарата в лечении АГ [5].

В то же время, влияние рамиприла на показатели суточного профиля АД в исследовании HOPE специально не изучалось. Также в этом исследовании АГ имелась только у половины пациентов, поэтому среднее снижение офисного АД при лечении рамиприлом было небольшим (на 3/2 мм рт. ст.).

Целью одного из фрагментов исследования HOPE, включавшего 38 больных с атеросклерозом периферических сосудов, было изучение эффекта вечернего приема рамиприла на суточный профиль АД [6]. Было показано увеличение степени ночного снижения артериального давления (СНС АД) на фоне приема препарата. Однако данное исследование также имело некоторые ограничения: небольшое число участников со специфическим сопутствующим заболеванием, отсутствие сравнения с эффектом утреннего приема препарата.

Таким образом, влияние вечернего приема рамиприла на различные показатели суточного профиля АД нуждается в дальнейшем изучении.

Цель настоящего исследования – подробное изучение влияния рамиприла на суточный профиль АД при назначении препарата в разное время суток.

Материал и методы

Представленные данные являются фрагментом комплексного исследования, посвященного различным аспектам хронотерапии АГ, которое проводится в настоящее время в ФГУ ГНИЦ ПМ.

Было выполнено открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование с участием 22 больных (10 мужчин, 12 женщин; средний возраст $62,1 \pm 1,9$ года). Рандомизация проводилась методом случайных чисел.

Критерии включения:

1. Возраст больных от 30 до 70 лет.
2. АГ 1-й и 2-й степени.
3. Стабильная АГ, верифицированная с помощью СМАД (усредненные дневные величины САД ≥ 135 мм рт. ст. и /или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.).
4. Наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения:

1. АГ 3-й ст.
2. Чрезмерно высокий уровень АД по данным

СМАД (усредненные дневные величины САД > 170 мм рт.ст. и /или ДАД > 110 мм рт. ст.).

2. Противопоказания к приему изучаемого препарата.
3. Плохая приверженность к лечению; необычный режим дня, затрудняющий анализ суточного профиля А.
4. Симптоматическая АГ.
5. Серьезные нарушения ритма.
6. Наличие сопутствующих серьезных заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Перед включением в исследование всем участникам на две недели были отменены антигипертензивные препараты. По окончании «отмывочного» периода проводилось исходное СМАД, на основании результатов которого делался вывод о возможности включения пациента. Затем каждый пациент получал рамиприл (Хартил, Egis) в дозе 5-10 мг в сутки. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от времени приема препарата (группа 1 – 9.00 часов; группа 2 – 21.00 час). Продолжительность лечения составила 3 недели. После 1,5 недель терапии при недостаточном антигипертензивном эффекте по данным клинических измерений АД на контрольном осмотре доза препарата увеличивалась. В конце первого периода лечения осуществлялось контрольное СМАД.

По окончании первого периода лечения в течение 2-х недель проводился второй контрольный период (с отменой препарата), после чего прием рамиприла назначался в другое время суток. Период лечения был аналогичен первому и продолжался также 3 недели.

СМАД проводили с помощью портативной системы регистрации АД (модели 90207 и 90217, Spacelabs Medical, США), запрограммированной на измерение уровня АД в дневное время (7.00 – 23.00) каждые 15 мин., в ночное время (23.00 – 7.00) - каждые 30 мин.

У всех пациентов трижды выполнялось СМАД: перед началом терапии и в конце каждого периода активного лечения. В дни проведения СМАД пациенты вели дневник, который использовался для уточненного анализа характеристик суточного профиля АД, в частности СНС АД.

Анализ данных проводился в два этапа. На первом этапе выполнен предварительный анализ результатов СМАД. На втором этапе - обобщение результатов.

Для предварительного анализа результатов СМАД использовались специальные программные пакеты (ABPM-FIT и CV-SORT), обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций, в т.ч. преобразование Фурье с использованием до 6 гармоник – 24-часовой, 12-часовой, 8-часовой и т.д. [7]. Анализ показателей СМАД, в свою очередь, состоял из трех этапов: 1) линейный анализ (вычисление средних, максимальных, минимальных величин, СНС АД; 2) анализ суточного ритма (вычисле-

ние различных характеристик сглаженной кривой суточного профиля АД, в том числе показателя процента ритма – «ритмический анализ»); 3) анализ амплитудных и фазных характеристик.

Рассматривались следующие основные показатели СМАД:

1. Усредненные характеристики профиля АД в различные периоды суток.

2. Показатели суточного ритма: СНС АД (%), а также амплитудные и фазные характеристики суточного профиля АД [месор (константа в уравнении гармонической функции, близкая по смыслу среднему уровню АД), амплитуды, акрофазы (время условного максимума функции) и их достоверность]. Дополнительно рассчитывался специальный показатель «процент ритма», показывающий, насколько хорошо модель анализа Фурье описывает вариабельность данных [7].

3. Характеристики АД в утренние часы (средний уровень АД и величина подъема АД с 06.00 до 08.00).

4. Максимальные и минимальные величины АД в различные периоды суток.

Для обобщения результатов осуществлялся дисперсионный анализ с использованием процедуры GLM системы SAS [8]. Применялись стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий оценивалась с помощью Т-критерия Стьюдента.

Результаты

Полностью закончили исследование 20 больных, среди которых было 8 мужчин и 12 женщин (средний возраст составил $62,1 \pm 1,9$ года, продолжительность АГ - $8,5 \pm 2,0$ лет). Двое пациентов выбыли в связи с появлением побочного действия препарата (сухой кашель и петехиальные зудящие высыпания на коже). Средняя доза рамиприла для утреннего приема составила 6,1 мг, для вечернего 5,0 мг в сутки.

В табл. 1 представлена сравнительная характери-

Таблица 1. Исходные характеристики двух групп больных ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=9)
Возраст, лет	62,9±2,8	61,1±2,5
Пол (м/ж)	5/6	3/6
ИМТ, кг/м ²	27,6±0,8	30,2±1,8
Курение, %	22,2	18,2
САД сутки, мм рт.ст.	138,6±2,8	138,0±3,1
ДАД сутки, мм рт.ст.	82,8±2,2	81,5±2,5
ЧСС сутки, уд/мин	69,0±1,5	69,8±2,0
САД день, мм рт.ст.	147,1±4,5	144,5±4,2
ДАД день, мм рт.ст.	89,9±3,1	88,4±3,4
ЧСС день, уд/мин	77,4±2,5	77,0±3,3
САД кл, мм рт.ст.	149,0±4,1	147,1 ± 2,9
ДАД кл, мм рт.ст.	95,7±2,5	90,3± 2,9

кл - клиническое АД

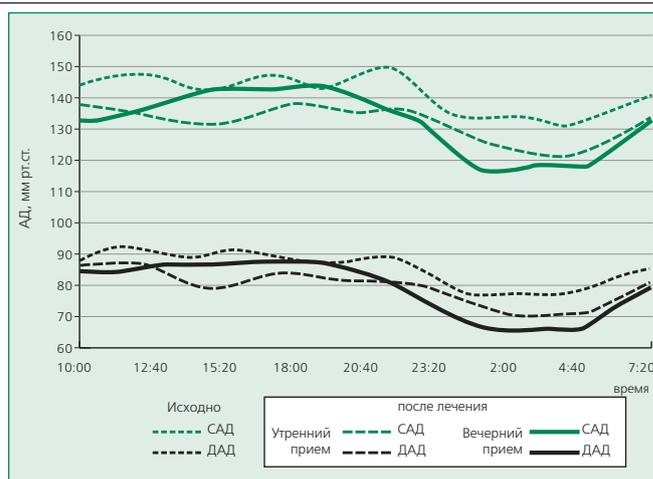


Рисунок 1. Суточный профиль АД при разных режимах назначения рамиприла (анализ Фурье)

стика двух групп пациентов (начавших исследование с утреннего либо с вечернего приема препарата). Обе группы были сопоставимы по основным исходным клиническим показателям, в том числе по среднему уровню клинического и амбулаторного АД.

Монотерапия рамиприлом приводила к существенному снижению среднесуточных уровней АД независимо от времени приема препарата (табл. 2).

Утренний прием был несколько более эффективен в отношении 24-часового контроля АД и среднего уровня АД в утренний период (рис. 1), а также снижения максимумов дневного АД.

Для оценки возможного гипотензивного действия препарата мы анализировали динамику ночных минимумов АД. Вечерний прием препарата вызывал несколько более значительное снижение этих показателей, однако различия между группами были недостоверны.

Динамика характеристик суточного ритма АД представлена в табл. 3.

Вечерний прием рамиприла вызывал более выраженное увеличение СНС АД и показателя «процент ритма». При утреннем приеме препарата отмечалась недостоверная тенденция к противоположному эффекту (уменьшение указанных показателей).

Обсуждение

Результаты нашего исследования лишней раз продемонстрировали высокую эффективность монотерапии рамиприлом при АГ вне зависимости от времени приема препарата. Аналогичные результаты были получены в исследовании ХАРИЗМА [9]. Однако исследование ХАРИЗМА отличалось от данной работы как по дизайну (в параллельных группах, а не перекрестное), так и по своей основной цели (изучение метаболических эффектов препарата у больных с ожирением) [9]. В то же время для лучшего понимания ре-

Таблица 2. Динамика основных показателей артериального давления на фоне лечения рамиприлом (M±m)

Показатель	Исходно	Утренний прием	Вечерний прием
САД сутки, мм рт.ст.	141,5±1,6	131,8±1,6 ^{A3}	132,6±1,6 ^{A3}
ДАД сутки, мм рт.ст.	85,3±1,1	79,2±1,1 ^{A3}	79,8±1,1 ^{A2}
САД день, мм рт.ст.	146,2±1,7	136,1±1,7 ^{A2}	138,8±1,7 ^{A2}
ДАД день, мм рт.ст.	89,3±1,2	83,4±1,2 ^{A2}	85,6±1,2
САД ночь, мм рт.ст.	132,7±2,0	123,5±2,0 ^{A1}	119,5±2,0 ^{A3}
ДАД ночь, мм рт.ст.	77,4±1,3	71,2±1,3 ^{A2}	68,0±1,3 ^{A3}
ПАД сутки, мм рт.ст.	56,1±0,9	52,4±0,9 ^{A2}	52,5±0,9 ^{A2}
ЧСС сутки, уд/мин	73,1±0,8	75,3±0,8	74,7±0,8
ЧСС день, уд/мин	77,4±1,0	80,1±1,0	79,0±1,0
ЧСС ночь, уд/мин	64,6±0,9	66,2±0,9	66,2±0,9
САД maxночь, мм рт.ст.	152,3±2,1	147,2±2,1 ^{B2}	138,3±2,1 ^{A3B2}
ДАД maxночь, мм рт.ст.	93,3±1,7	90,8±1,7 ^{B1}	85,5±1,7 ^{A2B1}
САД minночь, мм рт.ст.	114,5±2,7	102,5±2,7 ^{A2}	100,6±2,7 ^{A3}
ДАД minночь, мм рт.ст.	61,2±1,9	54,2±1,9 ^{A1}	51,6±1,9 ^{A2}
САД maxдень, мм рт.ст.	175,6±2,6	169,1±2,6	172,0±2,6
ДАД maxдень, мм рт.ст.	111,6±1,8	106,9±1,8	108,6±1,8
САД mindень, мм рт.ст.	116,3±2,8	109,8±2,8	107,0±2,8 ^{A1}
ДАД mindень, мм рт.ст.	65,4±2,1	60,1±2,1	62,2±2,1
САД утро, мм рт.ст.	138,3±2,7	129,9±2,8	130,1±3,1
ДАД утро, мм рт.ст.	83,0±2,2	77,9±2,3	78,2±2,4

В таблице указаны средневзвешенные значения показателей за исключением значений пульсового артериального давления; max – максимум, min – минимум, утро - усредненный уровень АД в 6.00-8.00 ч
 A1 - p < 0, 05; A2 - p<0, 01; A3 - p<0, 001 (достоверность относительно исходного значения показателя); B1 - p < 0, 05; B2 - p<0, 01; - достоверность различий между двумя группами

результатов исследования HOPE необходимо определить – в чем заключаются особенности эффекта рамиприла при его назначении в вечернее время.

Как видно из полученных нами результатов, эффект рамиприла при утреннем приеме, по меньшей мере, не уступал таковому при вечернем приеме. При утреннем назначении препарат, по-видимому, вызывал также несколько более равномерный антигипертензивный эффект. Преимущество вечернего назначения антигипертензивных препаратов ранее связывали с более выраженным снижением АД в утренние часы [10]. Наши данные не подтверждают это предположение, по крайней мере, в отношении рамиприла.

В то же время, два режима приема рамиприла кардинально различались по влиянию на показатели суточного ритма АД. Общеизвестно, что недостаточная величина СНС АД у non-dipper-пациентов ассоциируется с большей выраженностью признаков поражения органов-мишеней АД и бoльшим риском инсульта [11-13]. Однако пока неясно – имеет ли прогностическое значение нормализация суточного ритма, в частности увеличение СНС АД. В настоящее время этот вопрос активно обсуждается, особенно применительно к хронотерапии АГ [14, 15]. Имеются некоторые косвенные

Таблица 3. Динамика основных показателей суточного ритма АД при проведении лечения рамиприлом (M±m)

Показатель	Исходно	Утренний прием	Вечерний прием
Количество гармоник САД	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,3	3,5 ± 0,3
Количество гармоник ДАД	3,0 ± 0,2	2,8 ± 0,2	3,1 ± 0,2
СНС САД %	7,7 ± 1,2	8,0 ± 1,2 ^{B2}	12,5 ± 1,2 ^{A2B2}
СНС ДАД %	11,5 ± 1,3	12,7 ± 1,3 ^{B2}	19,1 ± 1,3 ^{A2B2}
СНС АДср %	8,9 ± 1,2	10,0 ± 1,2 ^{B2}	15,9 ± 1,2 ^{A3B2}
Процент ритма САД %	54,1 ± 3,3	52,7 ± 3,4	59,5 ± 3,3
Процент ритма ДАД %	51,2 ± 2,6	50,9 ± 2,6 ^{B1}	59,7 ± 2,6 ^{A1B1}
Амплитуда САД сутки, мм рт.ст.	10,8 ± 1,1	10,0 ± 1,0 ^{B3}	16,2 ± 1,0 ^{A2B2}
Акрофаза САД сутки, ч	14,1 ± 1,1	13,7 ± 1,0	15,6 ± 0,9
Амплитуда ДАД сутки, мм рт.ст.	8,5 ± 0,8	8,8 ± 0,9 ^{B2}	12,6 ± 0,8 ^{A1B2}
Акрофаза ДАД сутки, ч	15,3 ± 0,5	14,9 ± 0,6	15,1 ± 0,5
Месор САД, мм рт.ст.	141,8 ± 1,7	132,0 ± 1,7 ^{A3}	133,4 ± 1,7 ^{A2}
Месор ДАД, мм рт.ст.	85,8 ± 2,8	74,5 ± 2,8 ^{A2}	80,0 ± 2,8

Примечание: A1 - p < 0, 05; A2 - p<0, 01; A3 - p<0, 001 (достоверность относительно исходного значения показателя); B1 - p < 0, 05; B2 - p<0, 01; - достоверность различий между двумя группами; АДср - среднее АД

доказательства важности нормализации СНС АД. В исследовании SYST-EUR снижение СНС АД на 10% при динамическом наблюдении пожилых больных приводило к повышению сердечно-сосудистого риска на 41% [16].

В уже процитированном фрагменте исследования HOPE [6] величина коэффициента ночь/день для среднего АД исходно составляла 0,86 в обеих группах наблюдения (что соответствует величине СНС АД 14%). Через год коэффициент в группе плацебо составил 0,89 (СНС АД - 11%), в группе лечения рамиприлом – 0,82 (СНС АД – 18%). В нашем исследовании были получены весьма близкие величины СНС среднего АД (при вечернем приеме рамиприла - около 16%, исходно и при утреннем приеме препарата – 9-10%). Таким образом, утреннее назначение рамиприла не вызывало существенных изменений суточного ритма АД. По мнению авторов исследования [6], подобные результаты могут быть объяснением уменьшения числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений в группе активной терапии рамиприлом.

Необходимо отметить, что методические подходы с оценкой СНС АД иногда подвергаются критике ввиду ограниченной воспроизводимости данного показателя. Это относится также и к классификации паци-

ентов с АГ на «дипперов» и «нон-дипперов» и, еще в большей степени, к таким характеристикам, как «гипер-диппер» (СНС АД >20%) и «найтпикер» (СНС АД <0). Однако в нашем исследовании мы доказали благоприятное влияние вечернего приема рамиприла на суточный ритм АД также с использованием более тонких математических методов (анализ Фурье). Согласно нашим данным, при вечернем назначении рамиприла наблюдается увеличение 24-часовых амплитуд АД, а также показателя «процент ритма». Последний показывает, насколько удачно гармоническая функция описывает вариабельность АД [7]. Таким образом, при вечернем приеме препарата суточный ритм становится более «выраженным», уменьшается «случайная», не связанная с суточным ритмом вариабельность АД.

Вечернее назначение антигипертензивных препаратов вызывает некоторые опасения ввиду того, что значительное снижение ночного АД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями может оказать негативное влияние на перфузию головного мозга и миокарда [17, 18]. Однако веским аргументом в пользу безопасности ночного назначения рамиприла

является снижение риска развития инсульта на 32%, продемонстрированное в исследовании HOPE, причем именно у пациентов, принимавших препарат в вечернее время [6]. Некоторые полученные нами результаты также подтверждают безопасность вечернего назначения рамиприла. В частности, мы не наблюдали каких-либо клинических проявлений избыточного гипотензивного эффекта при данном режиме приема препарата. Кроме того, абсолютные величины ночных минимумов АД при разных режимах приема рамиприла достоверно не различались.

Заключение

Таким образом, назначение ИАПФ рамиприла в вечернее время открывает новые возможности использования данного препарата у больных АГ. По нашему мнению, такой режим приема препарата может быть особенно целесообразен у пациентов с доказанным нарушением суточного ритма АД («non-dipper»). Безусловно, различные аспекты эффективности и безопасности данной схемы лечения весьма важны с практической точки зрения и нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. Clin Ther 1996;18(4):658-70.
2. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. J Hypertens 1995;13(11):1325-34.
3. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002; 288(19): 2421-2431.
4. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 1998;352(9136):1252-12.
5. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342(3):145-53.
6. Svensson P., de Faire U., Sleight P. et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. Hypertension 2001;38(6):E28-32.
7. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996;1(4):347-54.
8. SAS User's Guide: Statistics, Version 5 Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1985.
9. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела: исследование ХА-РИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(2):65-71.
10. Ольбинская А.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач; 1998.
11. Shimada K., Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. Blood Press Monit 1997;2(6):333-38.
12. Pickering T.G., Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10(5):611-6.
13. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. Blood Press Monit 1999;4(5):249-56.
14. Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? J Hypertens 2005;23(10):1799-801.
15. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. Adv Drug Deliv Rev 2007;59(9-10):923-39.
16. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999;282(6):539-46.
17. Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? Heart 1999;82(4):477-81.
18. Watanabe N., Imai Y., Nagai K. et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. Stroke 1996;27(8):1319-27.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЁРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗМОЖНО ЛИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКАХ СЕРДЦА?

Т.А. Казаковцева*, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

Эхокардиографические и лабораторные маркёры хронической сердечной недостаточности: возможно ли их использование при ревматических пороках сердца?

Т.А. Казаковцева*, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

Цель. Выявить эхокардиографические показатели ремоделирования сердца, позволяющие более информативно оценить тяжесть сердечной недостаточности (СН). Оценить чувствительность лабораторных маркёров СН (мозгового и предсердного натрийуретических пептидов) у больных с митральными пороками сердца ревматической этиологии.

Материал и методы. Обследовали 100 больных с ревматическим сочетанным митральным пороком и хронической СН (ХСН) I-IV функционального класса (ФК). Всем больным проведено эхокардиографическое исследование с определением стандартных показателей, определяющих тяжесть порока. Также оценивали индексы сферичности, миокардиального стресса левого желудочка и ряд других. Определяли уровни мозгового и предсердного натрийуретических пептидов (МНП и ПНП) методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Тяжесть СН коррелировала в наибольшей степени с размерами предсердий, сократительной функцией левого предсердия, выраженностью лёгочной гипертензии. Выявили умеренное повышение уровня МНП на поздних этапах развития ХСН (III-IV ФК), при этом на начальных этапах ХСН (I-II ФК) он повышался в небольшом количестве случаев. Достоверных изменений уровня ПНП выявлено не было. Отмечена умеренная корреляция МНП с индексом массы миокарда левого желудочка, степенью лёгочной гипертензии и митральной регургитации.

Заключение. Выраженность ремоделирования сердца при ревматических пороках митрального клапана в большей степени определяют площадь левого предсердия и его сократительная функция, площадь митрального отверстия, степень митральной регургитации, давление в лёгочной артерии, размер и фракция выброса правого желудочка. У пациентов с ревматической болезнью сердца нормальные значения МНП не свидетельствуют об отсутствии ХСН и не имеют отрицательного прогностического значения.

Ключевые слова: митральные пороки, ремоделирование, мозговой натрийуретический пептид.

РФК 2009;1:33-36

Echocardiographic and laboratory markers of chronic heart failure: whether it is possible to use them in rheumatic mitral diseases?

T.A. Kazakovtseva*, N.A. Shostak

Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Leninsky prosp. 8, korp. 10, Moscow, 117049 Russia

Aim. To find echocardiographic indicators of heart remodelling that improve estimation of heart failure (HF) severity. To evaluate sensitivity of laboratory markers of HF, brain (BNP) and atrial (ANP) natriuretic peptides, in patients with mitral heart diseases of rheumatic aetiology.

Material and methods. 100 patients with rheumatic mitral disease and chronic HF (CHF) of I-IV class (NYHA) were examined. Echocardiography was performed in all patients with evaluation of the standard indices to define disease severity. Indices of sphericity, myocardial stress of the left ventricle, etc were also evaluated. BNP and ANB levels were assessed by enzyme immunoassay method.

Results. CHF severity had the strongest correlations with atrial sizes, left atrial systolic function and level of pulmonary hypertension. Moderate increase of BNP level in severe CHF (III-IV class) and its rare increase in mild CHF (I-II class) were detected. Significant changes of ANP level were not found. Moderate correlation of BNP level with myocardium mass index, level of pulmonary hypertension and mitral regurgitation was detected.

Conclusion. Intensity of heart remodelling in rheumatic mitral diseases is mainly determined by the left atrial area, left atrial systolic function, mitral orifice size, levels of mitral regurgitation and pulmonary hypertension, size and ejection fraction of right ventricle. Normal BNP level does not confirm an absence of CHF or negative prognosis in patients with rheumatic heart disease.

Key words: mitral disease, heart remodelling, brain natriuretic peptide.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:33-36

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: tanyakaz@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является следствием многих сердечно-сосудистых заболеваний. Она встречается у 1% населения в возрасте 50–59 лет. С увеличением возраста распространенность ХСН растет, достигая 10% среди населения в возрасте 80–89 лет [1]. По данным Фремингемского исследования, до 22% случаев ХСН являются следствием ревматических пороков сердца. По данным исследования ЭПОХА, на долю клапанных пороков приходится примерно 12,2% случаев ХСН [2]. При хронической ревматической болезни сердца (РБС) одной из наиболее частых причин ХСН является митральный стеноз. Смертность нелеченых пациентов с митральным сте-

нозом достигает 60–70% и связана с прогрессирующим развитием сердечной недостаточности [3].

Ведущая роль в оценке функционального состояния миокарда и клапанного аппарата, а также в выявлении ремоделирования сердца при ХСН в настоящее время отводится эхокардиографии. В последние годы с этой целью наряду с традиционными эхокардиографическими показателями (размеры, объёмы, фракция выброса, градиенты давления на клапанах, выраженность клапанной регургитации, индекс массы миокарда левого желудочка) в клиническую практику стали внедряться новые показатели. Среди них такие как систолический и диастолический индексы сферичности,

индекс напряжения миокарда, систолический и диастолический миокардиальный стресс и ряд других. Однако целесообразность использования этих показателей оценивалась, главным образом, у пациентов с ХСН на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии (АГ).

В настоящее время также широко изучается роль в развитии ХСН натрийуретических пептидов, в частности, мозгового (МНП) и предсердного (ПНП). По данным В.В. Белова и О.Е. Ильичевой (2007), чувствительность МНП при определении ХСН достигает 97%, специфичность – 84% [4]. Основным триггером для образования МНП является повышение напряжения миокарда. Кроме того, стимулами к повышенной секреции МНП и ПНП является объёмная перегрузка предсердий [5,6]. Активность МНП и ПНП быстро увеличивается по мере прогрессирования СН, поэтому максимальный уровень циркулирующих натрийуретических пептидов ассоциируется с неблагоприятным течением ХСН. Однако данных по использованию этих маркёров при ХСН на фоне ревматических пороков сердца также немного.

Цель исследования – выявить эхокардиографические показатели ремоделирования сердца, позволяющие более информативно оценить тяжесть сердечной недостаточности, разработать шкалы оценки выраженности ремоделирования сердца при митральных пороках ревматической этиологии и оценить чувствительность биохимических маркёров сердечной недостаточности (мозгового и предсердного натрийуретических пептидов) у больных с митральными пороками сердца ревматической этиологии.

Материал и методы

Обследовано 100 пациентов с ревматическим сочетанным митральным пороком сердца, осложнённым развитием ХСН 1-4 ФК. Среди них 77 женщин и 23 мужчины, средний возраст которых 57 лет (34 – 76 лет). Больные были разделены на четыре группы в соответствии с преобладанием стеноза или недостаточности и ФК ХСН. Первую группу составили 27 пациентов с площадью митрального отверстия менее 2,5 см² и I-II ФК, вторую - 30 пациентов с площадью митрального отверстия менее 2,5 см² и III-IV ФК. В 3-ю группу вошли 29 пациентов с площадью митрального отверстия более 2,5 см² и I-II ФК, а в 4-ю группу - 14 пациентов с площадью митрального отверстия более 2,5 см² и III-IV ФК. Кроме того, в качестве группы сравнения было обследовано 30 сопоставимых по полу и возрасту добровольцев без признаков заболеваний сердца или имеющих только АГ 1-й степени. У всех пациентов были исключены онкологические, инфекционные заболевания, тиреотоксикоз, почечная недостаточность. Выраженность сердечной недостаточности

определялась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева и по тесту 6-минутной ходьбы. Также оценивались давность развития симптомов сердечной недостаточности, частота встречаемости различных симптомов ХСН.

Всем больным было проведено эхокардиографическое исследование на аппарате Dornier AI 4800 (датчик 3,5 MHz). Определяли следующие показатели: размеры полостей сердца; площадь левого предсердия (Слп); соотношение КСРлп/КДРлп (у пациентов с синусовым ритмом); площадь митрального отверстия планиметрическим методом с последующей индексацией к площади поверхности тела, систолический и диастолический индексы сферичности левого желудочка (ИСс и ИСд ЛЖ, соответственно); индексированные объёмы ЛЖ; систолический и диастолический миокардиальный стресс ЛЖ. Также определяли фракцию выброса (ЕФ) ЛЖ по методу Simpson [7] и ПЖ по методу Teicsholtz; индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ); время изоволюмического сокращения (IVCT) и расслабления ЛЖ (IVRT), время изгнания (ЕТ), которые использовались для расчёта индекса напряжения миокарда ЛЖ (МПИ); степень митральной регургитации (МР); систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА). Количественное определение МНП и ПНП проводилось методом конкурентного ИФА.

Данные обработаны при помощи пакета программ Statistica 6 (Statsoft). Применялись расчет коэффициентов корреляции, сравнение средних величин с расчётом t-критерия Стьюдента и оценкой его значимости р [8]. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика групп пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Оценивали коэффициенты корреляции между такими клиническими параметрами, как статус больного, оцененный по ШОКС, и эхокардиографическими параметрами. Наибольшая степень корреляции тяжести ХСН была отмечена с размерами левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий, Слп, соотношением КСРлп/КДРлп, выраженностью лёгочной гипертензии. Корреляция тяжести состояния с площадью митрального отверстия, индексированной к площади поверхности тела, и выраженностью МР также была существенной, но несколько менее выраженной. Корреляции с размерами, объёмами и фракцией выброса ЛЖ выявлено не было, в то время как отмечалась корреляция с размером и фракцией выброса ПЖ. Корреляции с МПИ, МСс, ИСд ЛЖ также выявлено не было. Отмечена умеренная корреляция с ИСс ЛЖ, ИММ ЛЖ, IVRT ЛЖ (табл. 2).

При изучении уровня МНП отмечено достоверное на-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Признак	1 группа, n=27	2 группа, n=30	3 группа, n=29	4 группа, n=14
Давность симптомов ХСН (годы), M(SD)	8,1 (5,5)	11,5 (7,5)	7,5 (6,8)	8,8 (7,6)
Сердечная астма, %	0	17	25	37,5
Количество госпитализаций за год	0,25	0,75	0,37	1,1
Бициллинопрофилактика, %	55	50	50	63
Одышка, %	95	100	100	100
Пастозность/отёки, %	25	83	38	50
Хрипы в лёгких, %	10	50	12,5	37,5
Застой в МКК по данным рентгенографии, %	69	100	40	100

МКК - малый круг кровообращения

растание его уровня по мере прогрессирования ХСН. Однако повышение его было достаточно умеренным.

У пациентов с I ФК ХСН как при преобладании стеноза, так и при преобладании недостаточности не было выявлено повышения этого показателя выше нормы (100 пг/мл). Лишь у 14-ти пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (12 – с преобладанием стеноза и 2 – с преобладанием недостаточности) имелось повышение МНП более 100 пг/мл. При этом существенное повышение показателя (более 500 пг/мл), рекомендуемое в литературе в качестве достоверного критерия сердечной недостаточности [11], отмечалось только у пяти пациентов с терминальной ХСН. Двое из этих пациентов скончались в течение 6 месяцев наблюдения от прогрессирования сердечной недостаточности (рис. 1).

Достоверных изменений уровня ПНП у пациентов с ХСН на фоне митральных пороков сердца по сравнению с группой сравнения выявлено не было (рис. 2).

Выявлена умеренная корреляция уровня МНП с выраженностью ХСН, определённой по классификации NYHA, подтверждённой оценкой по ШОКС. В то же время, аналогичной корреляции уровня ПНП установле-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции (r) со статусом больного, оцененным по ШОКС

Параметр	r
ЛП	0,50 (p<0,0001)
Слп	0,50 (p<0,0001)
КСРЛП/КДРЛП	0,58 (p<0,0001)
maxPGmv	0,43 (p<0,0001)
иСмо	-0,42 (p<0,0001)
ПП	0,50 (p<0,0001)
ИСс	0,32 (p<0,0001)
ИСд	0,19
ЕФлж	-0,09
ЕФпж	0,43 (p<0,0001)
иКСО	0,18
иКДО	0,19
ПЖ	0,43 (p<0,0001)
МСс	-0,05
ИММ	0,32 (p<0,0001)
IVRT	-0,40 (p<0,0001)
МР1	0,05
МР	0,44 (p<0,0001)
СДЛА	0,68 (p<0,0001)

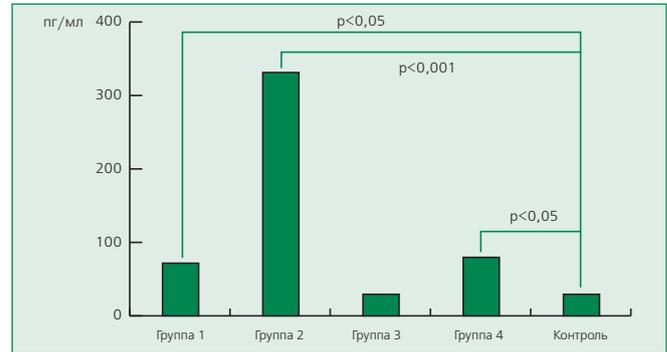


Рисунок 1. Уровни МНП у пациентов с ревматическими митральными пороками сердца

но не было.

При оценке корреляции МНП с эхокардиографическими показателями была выявлена достоверная связь с ИММ, СДЛА, выраженностью МР. Уровень ПНП сильно коррелировал лишь с ИММ ЛЖ. Связь МНП и ПНП с другими эхокардиографическими показателями не достигала статистической значимости (табл. 3).

Таким образом, при оценке корреляции сильная взаимосвязь была выявлена с размерами предсердий, сократительной функцией левого предсердия и степенью лёгочной гипертензии. В то же время, корреляция с площадью митрального отверстия, степенью митральной регургитации была существенной, но менее выраженной.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что выраженность ремоделирования сердца при ревматических пороках митрального клапана в

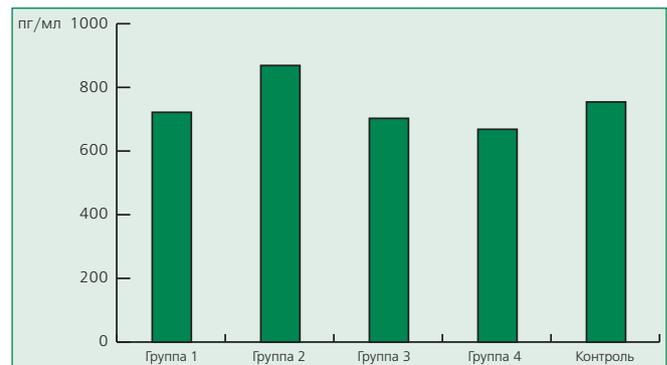


Рисунок 2. Уровни ПНП у пациентов с ревматическими митральными пороками сердца

Таблица 3. Коэффициенты корреляции МНП и ПНП с эхокардиографическими показателями и выраженностью сердечной недостаточности (ФК ХСН)

Параметр	МНП	ПНП
ИММлж	0,30 (p=0,05)	0,28 (p=0,05)
СДЛА	0,47 (p=0,009)	0,02 (p>0,05)
МР	0,44 (p=0,01)	0,2 (p>0,05)

большей степени отражает изменения морфофункциональных параметров левого предсердия. Также определяющими являются площадь митрального отверстия, градиент давления на митральном клапане, степень митральной регургитации, давление в лёгочной артерии и зависящие от нее размеры правых камер сердца, фракция выброса правого желудочка. Использование для характеристики ремоделирования сердца при ревматических митральных пороках таких показателей, как индекс напряжения миокарда, миокардиальный стресс ЛЖ, диастолический индекс сферичности ЛЖ, по-видимому, малоинформативно.

На основании показателей, продемонстрировавших наибольшую корреляцию с клинической выраженностью ХСН при ревматических митральных пороках, мы предлагаем балльную систему инструментальной оценки тяжести ХСН (выраженности ремоделирования сердца) аналогично шкале оценки клинического состояния (табл. 4).

При оценке уровня натрийуретических пептидов при ревматических митральных пороках была выявлена умеренная корреляция с тяжестью ХСН. Однако от-

мечено, что у большинства пациентов с доказанным пороком сердца и наличием симптомов ХСН (в том числе высокого функционального класса) значения МНП были в пределах нормы или повышались незначительно. Это свидетельствует о сомнительной диагностической ценности МНП у пациентов с ревматическими митральными пороками сердца. Повышение уровня МНП у пациентов с митральными пороками, по-видимому, в основном обусловлено нарастанием лёгочной гипертензии, приводящей к повышению миокардиального стресса правого желудочка. Также это может быть обусловлено высокой степенью митральной регургитации, на что указывает статистически значимая корреляция уровня МНП с СДЛА и степенью МР.

Заключение

Таким образом, показан ряд эхокардиографических показателей сердца, определяющих выраженность ремоделирования сердца при митральных пороках ревматической этиологии.

У пациентов с РБС нормальные значения МНП не свидетельствуют об отсутствии ХСН и не несут отрицательного прогностического значения. Использование ПНП для определения тяжести ХСН, по нашему мнению, не является целесообразным в связи с отсутствием статистически достоверных корреляций уровня этого пептида и выраженности ХСН, оцененной по ШОКС.

Выявленные закономерности и шкала оценки выраженности ремоделирования сердца нуждаются в дальнейшем изучении и доработке.

Таблица 4. Шкала инструментальной оценки тяжести ХСН при ревматических митральных пороках сердца

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Размер левого предсердия (N до 4.0 см)	< 4.0 см	4.0-5.0 см	> 5.0 см	
Площадь левого предсердия (N до 23 см ²)	< 23 см ²	23-31 см ²	> 31 см ²	-
Соотношение КСРлп/КДРлп (N 0.60-0.75)	< 0.75	0.75-0.85	> 0.85	-
иСмо (N более 2.5)	> 1.75 см2	1.75 – 0.9	< 0.9	
МР	I ст	II ст	III ст	IV ст
Мах PGMv (N до 4.0 mm Hg)	< 5 mm Hg	5-15 mm Hg	> 15 mm Hg	-
СДЛА (N до 25-30 mm Hg)	< 30 mm Hg	30 – 50 mm Hg	> 50 mm Hg	-
ЕГлж (N более 55%)	> 55%	45 – 55%	< 45%	-
ЕГпж (N более 55%)	> 55%	45 – 55%	< 45%	-
ИСс (N до 0.54)	< 0,54	0,54 - 0,64	> 0,64	
иКСР (N до 1.9)	< 1.9	1.9 – 2.5	> 2.5	-
До 9 баллов – незначительное ремоделирование; 9-17 баллов – умеренное ремоделирование; более 17 баллов – выраженное ремоделирование N – референтные значения, указаны исходя из данных литературы [9,10] и из расчетов показателей группы сравнения				

Литература

- Либов И.А., Немировская А.И.. Бета-блокаторы при ХСН. Показания и противопоказания. Как найти равновесие? РМЖ 2004; 12(15):932-5.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная недостаточность 2006;7(4): 164-71.
- WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Geneva: WHO; 2004.
- Белов В.В., Ильичёва О.Е. Использование мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(5):184-6.

- Kazanegra R., Cheng V., Garcia A. et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. J Card Fail 2001;7(1):21-9.
- Maeda K., Tsutomoto T., Wada A. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J 1998;135(5 Pt 1):825-32.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир; 1993.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера; 2006.
- Фейгенбаум Э. Эхокардиография. М.: Видар; 1999.
- Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: МИА; 2006.
- Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart 2006;92(6):843-9.

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТЕСТОСТЕРОНА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У МУЖЧИН

А.Я. Кравченко*, В.М. Провоторов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко,
394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

Клинический эффект тестостерона при стабильной стенокардии у мужчин

А.Я. Кравченко*, В.М. Провоторов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель. Изучить эффективность пероральной формы тестостерона (ТС) ундеканата в лечении больных со стенокардией и андрогенным дефицитом.

Материал и методы. У 247 мужчин (возраст $51,6 \pm 1,8$ лет) со стабильной стенокардией исследовали уровень ТС в сыворотке. У 60 больных с андрогенным дефицитом в дополнение к базовой терапии стенокардии был назначен ТС ундеканата (120-160 мг/день). В контрольную группу были включены 54 больных с андрогенным дефицитом, которые получали только базовую терапию стенокардии. Оценивали динамику клинических и ЭКГ проявлений ишемии миокарда и качества жизни (КЖ).

Результаты. Дефицит ТС выявлен у 114 (46,2%) мужчин со стенокардией. Лечение ТС в течение 3 мес сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии, уменьшением выраженности ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочного теста, улучшением КЖ.

Заключение. У 46,2% мужчин со стабильной стенокардией отмечен дефицит андрогенов. Терапия препаратом ТС способствовала повышению эффективности антиангинальной и антиишемической терапии, улучшению КЖ и не сопровождалась развитием значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, мужской пол, дефицит андрогенов, тестостерона ундеканат.

РФК 2009;1:37-41

Clinical effect of testosterone in men with stable angina

A.Ya. Kravchenko*, V.M. Provotorov

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394000 Russia

Aim. To study efficacy of testosterone undecanoate (TU) therapy in men with stable angina and androgen deficiency.

Material and methods. The serum testosterone level was detected in 247 men (aged $51,6 \pm 1,8$ y.o.) with stable effort angina. 60 patients with androgen deficiency additionally to basic angina therapy received TU (120-160 mg daily). 54 patients with androgen deficiency (control group) received only basic angina therapy. Dynamics of clinical and ECG manifestations of myocardial ischemia and quality of life (QOL) parameters was studied.

Results. Androgen deficiency is revealed in 114 (46,2%) of patients. Therapy with TU during 3 months resulted in reduction of angina attacks and extent of myocardial ischemia (according to Holter ECG monitoring and stress test) as well as QOL improvement.

Conclusion. Androgen deficiency is observed in 46,2% of men with stable angina. TU increases of antianginal therapy efficacy, improves QOL and is well tolerated.

Key words: stable angina, male sex, androgen deficiency, testosterone undecanoate.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:37-41

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: drkaj@box.vsi.ru

Получено много сведений о роли приобретенного дефицита андрогенов в генезе раннего коронарного атеросклероза и ИБС [1-4]. Доля мужчин с дефицитом андрогенов в общей популяции с возрастом увеличивается, что можно считать одним из проявлений старения. Однако у мужчин с ИБС уровень тестостерона снижается более быстрыми темпами, чем у здоровых лиц того же возраста [2].

Первые попытки использования препаратов тестостерона в лечении стенокардии у мужчин относятся к середине прошлого века. Так, Т.С. Walker et al. (1942) сообщили об уменьшении выраженности симптомов заболевания и повышении толерантности к физическим нагрузкам под влиянием тестостерона [5]. Позднее было установлено, что на фоне лечения тестостероном происходило уменьшение степени депрессии сегмента ST на ЭКГ [6,7]. G.M. Rosano et al. [8] показали, что внутривенная инфузия тестостерона увеличивала время выполнения физической нагрузки до появления признаков ишемии миокарда. Антиишемический эффект тестостерона, по мнению авторов, был связан с его вазодилатирующим влиянием на коронарные артерии.

По данным К.М. English et al. [9], у больных, получавших тестостерон, при проведении тредмил-теста время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм статистически значимо увеличилось по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Учитывая многочисленные данные о связи приобретенного дефицита андрогенов с развитием ИБС, в настоящее время назрела необходимость крупномасштабных исследований, посвященных оценке влияния препаратов тестостерона на течение и исходы сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Цель исследования – изучение эффективности пероральной формы ундеканата тестостерона (УТ) у больных со стенокардией и дефицитом андрогенов.

Материал и методы

В исследование включили 247 мужчин в возрасте от 39 до 60 лет (в среднем $51,6 \pm 1,8$ г) с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Диагноз устанавливался на основании положительного нагрузочного теста (типич-

ный ангинозный приступ, сопровождающийся депрессией сегмента ST на 1 мм и более при велоэргометрии) и регистрации депрессии ST при холтеровском мониторинге ЭКГ. Критериями исключения были застойная сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, полная блокада ножек пучка Гиса, постоянная форма фибрилляции предсердий, гипотиреоз, сахарный диабет 1-го типа, хронические нарушения функций почек и печени, онкологические заболевания, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с обструкцией мочевыводящих путей.

II ФК стенокардии отмечен у 26% пациентов, III ФК – у 53%, IV ФК – у 21%. Артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 63% пациентов.

Концентрацию тестостерона в сыворотке исследовали с помощью иммуноферментного анализа. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению старения у мужчин [10], биохимическим критерием дефицита андрогенов считали уровень тестостерона ниже 12 нмоль/л. Мужчин со сниженным уровнем тестостерона (всего 114 человек) рандомизировали в 2 группы. Больным 1-й (основной) группы (n=60) назначали УТ (Андриол, ORGANON, Нидерланды) в начальной дозе 120 мг/сут с последующим увеличением (при необходимости) до 160 мг/сут, добиваясь повышения концентрации тестостерона в сыворотке до 12 нмоль/л. Больные 2-й группы (группа сравнения) получали только антиангинальную терапию (n=54). Группы были сопоставимы по возрасту, ФК стенокардии, а также по наличию сопутствующей АГ (табл. 1).

Все пациенты на момент включения в исследование и в течение последующего наблюдения получали антиангинальную терапию: бета-адреноблокаторы (бисопролол) – 93%, ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут) – 98%, нитраты короткого действия по требованию (нитроглицерин в таблетках либо спрей) – 61%. Дозы бисопролола титровали до достижения ЧСС

в покое на уровне 55 уд/мин. В основной группе средняя суточная доза бисопролола составила 6,3 мг, в группе сравнения – 6,5 мг. Статины (аторвастатин, 10 мг/сут) исходно были назначены всем пациентам, однако через 3 мес наблюдения их принимали только 34% больных.

До и в конце терапии проводили велоэргометрию по методике ступенчатой, непрерывно возрастающей нагрузки [11]. Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью системы «Кардиотехника-4000» («Инкарт», Санкт-Петербург). Пациенты отмечали в дневнике характер деятельности, количество ангинозных приступов, их характер в течение суток.

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов использовали методику Д.М. Аронова и В.П. Зайцева [12].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Значимость внутри- и межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя величина, а SD – стандартное отклонение. Для анализа корреляций между изучаемыми признаками использовали метод Spearman. Сравнение долей производили с помощью критерия 2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Дефицит андрогенов был выявлен у 114 из 247 человек (46,2%). Ангинозные приступы у мужчин с дефицитом андрогенов протекали на фоне выраженного синдрома вегетативной дистонии и сопровождались чувством потливости, жара не только в грудной клетке, но и в голове, чувством нехватки воздуха при дыхании, ощущением сердцебиения, тревоги. Такая «пестрая» клиническая картина нередко приводила к несвоевременному распознаванию ИБС на амбулаторном этапе, особенно у мужчин в возрасте 40-45 лет, которые лечились у терапевта с диагнозом «вегето-сосу-

Таблица 1. Исходная характеристика больных стенокардией (2 группы)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=54)
Возраст, лет	50,9±5,2	51,8±5,6
Стенокардия, ФК:		
II	16 (26,7%)	14 (25,9%)
III	31 (51,6%)	28 (51,9%)
IV	13 (21,7%)	12 (22,2%)
Длительность заболевания, лет	4,7±4,3	4,2±3,9
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (63,3%)	33 (61,1%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	3 (5%)	2 (3,7%)
ИМТ, кг/м ²	29,3±6,6	29,1±6,8
Абдоминальное ожирение, n (%)	37 (61,7%)	34 (63%)
Тестостерон, нмоль/л	7,8±2,6	7,6±2,5
Холестерин, ммоль/л	6,0±1,2	5,9±1,1

Таблица 2. Данные велоэргометрии (ВЭМ) исходно и через 3 мес терапии УТ

Период обследования	Показатели ВЭМ			На высоте нагрузки		
	ДН (с)	ПМ (Вт)	ОВР (Вт·мин)	ЧСС (депрессия ST на 1 мм)	АДс (мм.рт.ст.)	ДП (усл. ед)
1-я группа (УТ)						
Исходно	302±26	90±7	401±51	118±11	166±10	195±11
3 мес	364±24*	123±9*	742±56*	135±13*	151±9	203±13
2-я группа						
Исходно	289±25	92±8	409±52	120±12	158±11	189±13
3 мес	292±26	96±7	442±54	124±14	152±10	188±12

ДН – длительность нагрузки, ПМ – пороговая мощность, АДс – систолическое артериальное давление, ОВР – объем выполненной работы, ДП – двойное произведение; * - p<0,05

дистая дистония».

КЖ у больных с андрогенным дефицитом было ниже, чем у мужчин с нормальным уровнем тестостерона (- 10,2±1,3 против - 6,7±1,2 баллов, p=0,008). Среди больных этой группы считали свою жизнь полноценной всего 21 (18,4%) человек. Анализ причин снижения КЖ показал, что у больных со стенокардией напряжения и приобретенным дефицитом андрогенов на первом месте была необходимость приема лекарств, ограничения физической активности и ограничения диеты. Далее – ограничение трудовой деятельности и половой жизни, изменение взаимоотношений с близкими, друзьями, ограничение в проведении досуга. Последнее место занимала необходимость отказа от курения.

Среди мужчин с нормальным уровнем тестостерона отмечена существенно большая доля пациентов, считающих свою жизнь полноценной [- 56 из 133 (42,1%, p<0,001)]. Основными причинами снижения КЖ являлись необходимость лечиться, ограничение физической активности и трудовой деятельности. Корреляционный анализ выявил прямую связь КЖ больных с уровнем тестостерона в сыворотке (r=0,35, p=0,036).

С целью коррекции дефицита андрогенов пациен-

там 1-й группы был назначен УТ. Концентрация тестостерона в сыворотке на фоне приема препарата возросла с 7,8±2,6 (исходно) до 9,1±2,8 через 1 мес (p=0,04) и до 12,2 нмоль/л через 3 мес (p=0,0015).

Трехмесячный прием УТ сопровождался значимым клиническим эффектом. Частота приступов стенокардии в неделю в основной группе уменьшилась на 40,6% (с 6,7±2,4 до 4,0±1,9, p<0,001). В группе сравнения этот показатель снизился в меньшей степени – на 16,9% (с 6,5±2,3 до 5,4±2,2, p=0,006). Если до начала лечения группы были сопоставимы по частоте приступов, то через 3 мес различия между группами стали статистически значимыми: 4,0±1,9 и 5,4±2,2 приступа в неделю (p<0,001).

На фоне лечения УТ наблюдалось статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке как по мощности, так и по объему выполненной работы (табл. 2). Хотя во всех случаях у больных, принимавших УТ, нагрузка прекращалась из-за появления болевого синдрома, последний, как правило, развивался на фоне большего, по сравнению с исходным, объема выполненной работы.

Результаты применения УТ, зарегистрированные с помощью суточного мониторирования ЭКГ, свиде-

Таблица 3. Средняя частота и продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии до и через 3 мес терапии УТ

Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=54)	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
Среднее количество эпизодов болевой и безболевой ишемии со снижением сегмента ST (n)	5,1±1,5	2,9±0,6*	5,2±1,4	5,0±1,3
Средняя продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии со снижением сегмента ST (мин)	87±6	49±4*	89±7	81±6
Среднее количество эпизодов безболевой ишемии с длительным (более 10 мин) снижением сегмента ST (n)	1,8±0,41	1,1±0,23	1,9±0,39	1,8±0,32
Среднее количество эпизодов болевой ишемии с длительным (более 10 мин) снижением сегмента ST (n)	3,3±0,22	1,9±0,16*	3,2±0,21	3,1±0,23

* – p<0,05 – по сравнению с исходными значениями

тельствовались о снижении частоты и продолжительности ишемических эпизодов, в том числе и за счет безболевых форм (табл. 3).

Улучшение самочувствия на фоне приема УТ отмечено у 48 (80%) пациентов, улучшение сна – у 32, уменьшение головных болей – у 17. У 7 больных исчезли эпизоды сердцебиений. В 14 случаях положительная динамика самочувствия наблюдалась на фоне нормализации исходно повышенного АД.

На фоне приема УТ отмечено статистически значимое улучшение КЖ пациентов. До лечения данный показатель составлял $10,2 \pm 1,3$ балла, через 1 мес – $8,1 \pm 1,2$ балла, через 3 мес – $6,9 \pm 1,1$ балла ($p < 0,001$). В результате лечения КЖ больных, получавших УТ, достигло показателей, свойственных мужчинам с нормальным уровнем тестостерона. У пациентов, не получавших заместительной гормональной терапии, существенной динамики КЖ за 3 мес наблюдения не отмечено.

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течение 1 года. К концу срока наблюдения умерло 7 (2,8%) из 247 наблюдавшихся пациентов, что соответствует средней годовой летальности при стенокардии. Однако при раздельном анализе летальности в группах с различным уровнем тестостерона было установлено, что случаи смерти отмечались у пациентов с наиболее низкими значениями тестостерона (от 3 до 7 нмоль/л); все мужчины с сохраненной продукцией андрогенов (более 12 нмоль/л) к концу периода наблюдения оставались живы. Инфаркт миокарда перенесли 6 пациентов с низким уровнем тестостерона и 2 – с нормальным. Частота реваскуляризации миокарда была примерно одинакова – 3 и 4 случая, соответственно.

Группы больных по частоте госпитализации по поводу нестабильной стенокардии существенно различались. Так, среди пациентов с дефицитом андрогенов зарегистрирована 21 госпитализация за год, причем в 10 случаях – повторная, тогда как в группе с нормальным уровнем тестостерона – только 6 случаев (по одному разу в год; $p = 0,012$).

Следует отметить высокую степень приверженности пациентов к лечению тестостероном. Так, к концу трехмесячного курса только один больной отказался от приема УТ, мотивируя это проблемами с мочеиспусканием и болевыми ощущениями в области промежности.

Обсуждение

По нашим данным, приобретенный андрогенный дефицит обнаруживается у 46,2% больных стенокардией, что значительно превышает его частоту в мужской популяции в целом (от 6 до 9,5% [13]). Частота данного состояния у больных ИБС, по данным разных авто-

ров, колеблется от 23% до 74% [14, 15]. Таким образом, андрогенный дефицит у мужчин молодого и среднего возраста может способствовать существенному повышению частоты развития ИБС.

Механизмы антиишемического эффекта тестостерона нельзя считать раскрытыми. K.S. Channer и T. H. Jones [16] на изолированных артериях животных установили вазодилататорный эффект тестостерона, независимый от эндотелиальных факторов и участия андрогенных рецепторов (эффект не предотвращался предварительным введением блокатора андрогенных рецепторов флутамида). Обсуждаемые в литературе механизмы прямого вазодилататорного эффекта тестостерона сводятся к его влиянию на калиевые или кальциевые каналы. K.M. English et al. [17] установили, что тестостерон действует как антагонист кальция. J. Hall et al. [18] доказали способность физиологических концентраций тестостерона селективно подавлять вход кальция в гладкомышечные клетки сосудов по каналам L-типа. Однако указанные работы проводились на небольшом материале и эффект тестостерона прослеживался в течение короткого времени, что не позволяло объективно судить о полезности применения андрогенов в лечении больных стенокардией. Полученные нами данные согласуются с результатами более ранних исследований о благоприятном влиянии тестостерона ундеcanoата на клинико-электрокардиографические проявления преходящей ишемии миокарда у мужчин с андрогенным дефицитом [5-8].

Недостаточно изучены отдаленные результаты применения препаратов тестостерона в лечении больных ИБС. Суммировав данные многих исследований, И.И. Дедов и С.Ю. Калинин [2] пришли к заключению об отсутствии убедительных доказательств канцерогенного влияния заместительной терапии препаратами тестостерона на предстательную железу. А.Л. Верткин и соавт. [19] установили, что длительная терапия препаратами тестостерона не вызывает негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и функционального состояния печени.

В первом большом популяционном исследовании [20] было показано, что при увеличении уровней тестостерона у мужчин снижается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин. Отмечалось, что по снижению уровней тестостерона в сыворотке клиницисты могли бы идентифицировать мужчин с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что включение УТ в комплекс лечения больных со стенокардией сопровождается повышением толерантности к физическим нагрузкам и улучшением КЖ. Андрогенная терапия хорошо переносилась пациентами.

Заключение

У 46,2% мужчин, страдающих стабильной стенокардией, отмечается дефицит андрогенов. Сравнительно короткий (3 мес) курс терапии пероральным препаратом тестостерона у мужчин со стенокардией и андрогенным дефицитом повышает эффективность антиангинальной и антиишемической терапии, улучша-

ет КЖ и не сопровождается серьезными побочными эффектами.

Полученные результаты могут служить обоснованием для проведения более масштабных и длительных исследований эффективности и безопасности препаратов тестостерона в кардиологической практике.

Литература

1. Аметов А.С., Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов (обзор). Тер арх 2007;79(10):50-3.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.
3. Hak E., Witteman J.C., de Jong F.H. et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam Study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(8):3632-9.
4. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones T.H., Channer K.S. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? QJM 2003;96(7):521-9.
5. Walker T.C. Use of testosterone propionate and estrogenic substances in treatment of essential hypertension, angina pectoris and peripheral vascular disease. J Clin Endocrinol 1942;2:560-8.
6. Jaffe M.D. Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. Br Heart J 1977;39:1217-22.
7. Wu S.Z., Weng X.Z. Therapeutic effects of an androgenic preparation on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart disease patients. Chin Med J (Engl) 1993;106(6):415-8.
8. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. Circulation 1999;99:1666-70.
9. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation 2000;102:1906-11.
10. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. J Androl 2006;27(2):135-7.
11. Аронов Д.М., В.П. Лупанов. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
12. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 2002;(5):92-5.
13. Tostain J.L., Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. Nat Clin Pract Urol 2008;5(7):388-96.
14. Pugh P.J., Malkin C.J., Morris P.D. et al. The prevalence of hypogonadism in men with coronary artery disease (abstract). J Am Coll Cardiol. 2003;41(6 Suppl B):344-5.
15. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В., и др. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология. Фарма-тека 2008;(9):27-33.
16. Channer K.S., Jones T.H. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the "male menopause"? Heart 2003;89:121-2.
17. English KM, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium channel antagonist action. J Endocrinol Invest 2002;25:455-8.
18. Hall J, Jones RD, Jones TH, et al. Selective inhibition of L-type Ca²⁺ channels in A7r5 cells by physiological levels of testosterone. Endocrinology 2006;147(6):2675-80.
19. Верткин А.Л., Калинин С.Ю., Полупанова Ю.С. и др. Вопросы безопасности терапии андрогенами. РМЖ 2007;15(16):1226-33.
20. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. Circulation 2007;116:2694-701.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Н. Закирова^{1*}, Р.Г. Оганов², Н.Э. Закирова¹, Г.Р. Клочкова¹, Ф.С. Мусина¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

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

Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца

А.Н. Закирова^{1*}, Р.Г. Оганов², Н.Э. Закирова¹, Г.Р. Клочкова¹, Ф.С. Мусина¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

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

Цель. Установить особенности ремоделирования миокарда у больных стабильной стенокардией в зависимости от тяжести стенокардии и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 148 мужчин, больных стабильной стенокардией, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включены 52 пациента со стенокардией I-II функционального класса (ФК), во 2-ю – 49 больных со стенокардией III ФК, в 3-ю – 47 больных со стенокардией IV ФК. ИМ в анамнезе был у 79,5% больных 1-й группы, у 87,2% – во 2-й группе и у 92,6% пациентов 3-й группы. В контрольную группу включены 35 здоровых мужчин. Проведены коронарография, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), типы ремоделирования изучены с помощью эхокардиографии.

Результаты. У больных стенокардией IV ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза развивается эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. При этом отмечается нарушение сократительной функции, возрастание миокардиального стресса и сферификация ЛЖ. Стенокардия I-II ФК протекает без значимых нарушений систолической функции ЛЖ.

Заключение. Тяжелое течение ишемической болезни сердца ассоциируется с дезадаптивной формой ремоделирования, а легкое течение заболевания проявляется адаптивной формой ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь, ремоделирование миокарда, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз.

РФК 2009;1:42–45

Myocardial remodeling in ischemic heart disease

A.N. Zakirova^{1*}, R.G. Oganov², N.E. Zakirova¹, G.R. Klochkova¹, F.S. Musina¹

¹Bashkir State Medical University, Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

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

Aim. To study the myocardial remodeling features in patients with stable angina depending on disease severity and experienced myocardial infarction (MI).

Material and methods. 148 male patients with stable angina were examined and randomized into 3 groups (G1-G3). 52 patients of G1 had angina of I-II functional class (FC). 49 patients of G2 had angina of III FC, and 47 patients of G3 had angina of IV FC. History of MI had 79,5, 87.2 and 92.6% of patients in G1, G2 and G3 respectively. 35 healthy men were included into control group. Coronarography, bicycle ergometry and 24-hour ECG monitoring was performed. Left ventricular (LV) function and remodeling was assessed with echocardiography.

Results. G3 patients had LV eccentric hypertrophy as a result of postinfarction cardiosclerosis which accompanied with LV systolic dysfunction, a myocardial stress increasing and LV spherification. G1 patients had no any significant disorders of LV systolic function.

Conclusion. Severe ischemic heart disease is associated with a dysadaptive remodeling unlike mild ischemic heart disease, which is associated with an adaptive myocardial remodeling.

Key words: ischemic heart disease, myocardial remodeling, angina, postinfarction cardiosclerosis.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:42–45

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: anna@anrb.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из наиболее тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих высокий риск кардиоваскулярных событий и смерти [1]. Большое значение в прогрессировании ИБС придается процессам ремоделирования миокарда, включающим гипертрофию и дилатацию сердца. Это приводит к изменению его геометрии с переходом в сферическую форму, нарушениям систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) [2,3]. Ишемическое ремоделирование ЛЖ развивается вследствие гибели кардиомиоцитов при инфаркте миокарда (ИМ) [4], острой ишемии с развитием «оглушенного» миокарда или хронической ишемии («гибернация»). Оно характеризуется фазовым течением адаптивных, а в дальнейшем и дезадаптивных процессов [5]. Ремоделирование миокарда наиболее полно изучено при ИМ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2-4]. В то же время недостаточно определены особенности структурно-геометрической перестройки ЛЖ

при стабильной стенокардии, не установлена взаимосвязь процессов ремоделирования ЛЖ с тяжестью клинического течения ИБС.

Цель исследования – установить особенности ремоделирования миокарда у больных ИБС в зависимости от тяжести стенокардии и частоты перенесенного ИМ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 148 мужчин со стабильной стенокардией (средний возраст 55,8±7,3 лет). При постановке диагноза обращали внимание на типичность ангинозного синдрома, данные коронарографии и эхокардиографии, а также специфичность изменений ЭКГ в покое, суточном мониторировании ЭКГ и при велоэргометрии (ВЭМ). Больные с острым ИМ, нестабильной стенокардией, АГ III степени, ХСН III-IV ФК, пороками сердца, сложными нарушениями ритма сердца, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, требующими коррекции, в иссле-

дование не включались. Базисная терапия при ИБС включала антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, по показаниям – нитраты.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 52 пациента со стенокардией I-II функционального класса (ФК) (средний возраст $54,8 \pm 4,3$ лет), во 2-ю – 49 больных стенокардией III ФК (средний возраст $55,7 \pm 3,4$ лет). 3-ю группу составили 47 пациентов со стенокардией IV ФК (средний возраст $56,6 \pm 2,8$ лет). Большая часть больных стенокардией II (79,5%), III (87,2%) и IV ФК (92,6%) имела в анамнезе перенесенный крупноочаговый ИМ. Артериальная гипертония (АГ) I-II степени выявлена у 67% больных 1-й группы, у 70,7% пациентов 2-й группы, у 70% – в 3-й группе. Курение как фактор риска имели, соответственно, 55,5%, 50% и 52,5% пациентов.

В контрольную группу вошли 35 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст $49,9 \pm 6,2$ лет). Им были проведены ВЭМ для исключения скрытой коронарной недостаточности, эхокардиография – для исключения поражений миокарда, дуплексное сканирование сонных артерий – для исключения атеросклероза некоронарной локализации, анализ липидов крови.

Исследование структурно-функциональных показателей сердца проведено на аппарате VINGMED System Five (General Electric, США). Измеряли линейные (конечный диастолический (КДР) и систолический размер (КСР)) и объемные (конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы) показатели, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [6]. Рассчитывали отношение полученных показателей к площади поверхности тела (индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и др.). В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались значения, рекомендованные Европейским обществом кардиологов (115 г/м^2 для мужчин) [7]. Также оценивали параметры ремоделирования ЛЖ (индекс сферичности (ИС), относительную толщину стенок (ОТС), миокардиальный стресс (МС)). Определяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ($\text{ИММЛЖ} \leq N$; $\text{ОТС} < 0,45$); концентрическое ремоделирование ($\text{ИММЛЖ} \leq N$, $\text{ОТС} \geq 0,45$); концентрическая гипертрофия ($\text{ИММЛЖ} > N$, $\text{ОТС} \geq 0,45$); эксцентрическая гипертрофия ($\text{ИММЛЖ} > N$, $\text{ОТС} < 0,45$) [8].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ «Microsoft Excel 7,0» и «Statistica for Windows 6,0». Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

У обследованных больных стенокардией I-II ФК (1-я группа) выявлены наименьшие линейные и объ-

емные показатели; выраженность гипертрофии была больше у пациентов с более тяжелым течением стенокардии и перенесенным крупноочаговым ИМ (табл.).

Параметры, характеризующие глобальную сократимость и выраженность ремоделирования ЛЖ, у больных стенокардией I-II ФК были сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Однако ОТС ЛЖ по сравнению с контролем была больше (достигая значения $0,47$, $p < 0,05$).

Наличие у больных 1-й группы значимого повышения ОТС на фоне относительно низких значений ИММЛЖ и ИС ЛЖ, по-видимому, отражает преобладание у этих пациентов концентрических типов ремоделирования. Особенности ремоделирования миокарда у больных данной группы могут быть обусловлены как сопутствующей АГ, так и адаптивной реакцией ЛЖ на ишемию миокарда.

Отмечено увеличение объемных показателей (КДОИ, КСОИ) при увеличении ФК стенокардии и частоты перенесенного ИМ.

Наиболее существенные различия установлены в отношении КСР и КСОИ ЛЖ, которые у пациентов 3-й группы превышали таковые в группе контроля, соответственно, в 1,6 и 2 раза ($p < 0,01$). Кроме того, у больных со стенокардией IV ФК (3-я группа) выявлено увеличение ИММЛЖ в 1,8 раза по сравнению с контролем и в 1,5 раза при сопоставлении с данными пациентов 1-й группы ($p < 0,01$).

Также по мере возрастания тяжести стенокардии и частоты перенесенного ИМ снижалась и глобальная сократимость ЛЖ. При этом была выявлена тенденция к сферификации ЛЖ и повышению ИС. Эти гемодинамические сдвиги развивались на фоне увеличения ИММЛЖ и уменьшения ОТС.

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании у пациентов 3-й группы эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ, развивающегося на фоне нарушений сократительной функции и перегрузки его объемом.

У пациентов 2-й группы показатели КДОИ, КСОИ и ИММЛЖ превышали данные контроля ($p < 0,05$), но были сопоставимы с параметрами пациентов 3-й группы ($p > 0,05$). В то же время у этих больных по сравнению с пациентами 3-й группы установлены меньшие значения ИС, но имелась большая величина ОТС ЛЖ. Это указывает на сочетание в этой группе концентрического и эксцентрического типов гипертрофии ЛЖ на фоне его перегрузки давлением и объемом.

МС ЛЖ у больных 2-й группы имел тенденцию к повышению. Максимальные его значения, превышающие таковые в 1-й группе и контроле (соответственно, 30,2% и 43,9%; $p < 0,05$) выявлены у пациентов 3-й группы.

Большинство пациентов 1-й группы имело кон-

Таблица. Ремоделирование миокарда, состояние систолической функции ЛЖ у больных ИБС (M+m)

Показатель	Контроль (n=55)	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=49)	3-я группа (n=47)
КДР, см	4,52±0,23	5,13±0,22	5,74±0,44 ^a	5,97±0,36 ^{ab}
КСР, см	2,86±0,35	3,38±0,23	4,15±0,48 ^a	4,62±0,53 ^{ab}
КДОИ, мл/м ²	52,2±3,21	58,8±4,12	66,5±5,01 ^a	75,4±7,12 ^{ab}
КСОИ, мл/м ²	25,2±1,22	29,2±3,18	36,1±4,31 ^a	49,9±6,74 ^{ab}
ИММЛЖ, г/м ²	88,2±9,87	108,6±10,24	137,3±20,62 ^a	159,2±22,24 ^{ab}
ФВ, %	61,4±3,91	58,1±4,02	49,4±3,43 ^a	42,2±4,92 ^{ab}
ОТС	0,44±0,01	0,47±0,01 ^a	0,43±0,02	0,37±0,02 ^{abc}
ИС	0,59±0,02	0,61±0,02	0,65±0,02 ^a	0,72±0,02 ^{abc}
МС, дин/см ²	108,6±9,82	120,0±10,28	138,4±11,25 ^a	156,3±19,38 ^{ab}

a – p<0,05 (по сравнению с контролем); b – p<0,05 (по сравнению со 2-й группой); c – p<0,05 (по сравнению с 3-й группой)

центрическое ремоделирование (38,5%) и концентрическую гипертрофию ЛЖ (26,9%). Однако у трети больных (30,8%) выявлена нормальная геометрия ЛЖ. При стенокардии IV ФК (3-я группа) большинство пациентов имело эксцентрическую гипертрофию (63,8%). У пациентов 2-й группы одинаково часто встречались эксцентрическая (34,7%) и концентрическая (34,7%) гипертрофия ЛЖ.

Таким образом, у больных ИБС развитие ремоделирования миокарда ассоциируется с увеличением тяжести стенокардии и частотой перенесенного ИМ. Эти процессы наиболее выражены у пациентов со стенокардией IV ФК, преобладающее большинство которых ранее перенесло крупноочаговый ИМ.

Обсуждение

Ремоделирование миокарда, включающее гипертрофию и дилатацию ЛЖ с изменением его геометрии и нарушением сократимости, предшествует клиническим проявлениям ХСН. Таким образом, ремоделирование является предвестником декомпенсации сердечной деятельности [2, 3]. Особенности ремоделирования миокарда наиболее широко исследованы у пациентов, перенесших ИМ с развитием ХСН [2-4,7]. Структурно-функциональные изменения сердца после ИМ, затрагивающие одновременно пораженные и интактные участки миокарда, характеризуются развитием адаптивных и дезадаптивных процессов [2,7,9]. В то же время установлено, что гипоксия миокарда также может вызвать в кардиомиоцитах метаболические и функциональные изменения. Последние направлены на снижение потребности клеток в кислороде и экономию энергетических средств. Частые эпизоды ишемии, по-видимому, могут привести к «гибернации» миокарда с последующим развитием процессов дезадаптивного ремоделирования миокарда [5, 10].

Нами установлено, что по мере возрастания тяжести стенокардии и частоты перенесенного ИМ объемные и линейные показатели, ИММЛЖ, ИС прогрессивно увеличивались. Полученные данные свидетельствуют о преобладании у пациентов со стенокардией IV ФК и выраженным постинфарктным кардиосклерозом экс-

центрического типа гипертрофии ЛЖ. В то же время преобладающая часть больных стенокардией I-II ФК, которые реже переносили ИМ, имела концентрическое ремоделирование и концентрическую гипертрофию ЛЖ, а треть больных – нормальную геометрию ЛЖ.

Следовательно, преобладающим структурно-геометрическим изменением ЛЖ у больных стенокардией легкого течения (I-II ФК) была адаптивная форма ремоделирования. У пациентов с тяжелой стенокардией (IV ФК) преобладает дезадаптивное ремоделирование ЛЖ.

Известно, что МС приводит к увеличению ИММЛЖ и дилатации ЛЖ [7]. Расширение полости ЛЖ с нарушением его геометрии приводит к повышению внутрижелудочкового давления, усугублению МС и возрастанию потребления миокардом кислорода [7, 11]. У больных стенокардией I-II ФК МС был менее выражен, чем при стенокардии высоких ФК. Преобладание концентрических типов ремоделирования может быть обусловлено компенсаторным характером гипертрофии ЛЖ у этих пациентов, направленным на нормализацию МС. С другой стороны, эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ у больных стенокардией IV ФК носит дезадаптивный характер. По-видимому, он не способен сдерживать возрастающую нагрузку на ЛЖ и поэтому сопровождается ростом МС. Длительное повышение напряжения стенки ЛЖ способно поддержать порочный круг, при котором высокий стресс стимулирует процесс дезадаптивного ремоделирования. Следствием этого является дальнейшее возрастание МС [9, 12]. Несмотря на увеличение мышечной массы, противостоящей дилатации ЛЖ, регионарное нарушение сократимости миокарда (ИМ) приводит к срыву сердечной компенсации. Более того, гипертрофированное сердце располагает к ограничению коронарного кровотока даже в отсутствие коронарного атеросклероза [13].

В свою очередь, повышение напряжения стенки ЛЖ приводит к увеличению потребления миокардом кислорода. Это провоцирует приступы стенокардии и приводит к ишемической контрактильной дисфункции миокарда [14, 15]. Скорость ремоделирования ЛЖ при

стенокардии, по-видимому, также зависит от наличия жизнеспособного («гибернарованного») миокарда [5, 16, 17].

Полученные результаты согласуются с данными о том, что ишемия миокарда может сопровождаться его дисфункцией [5, 18]. При этом выраженность процессов ремоделирования ЛЖ может определяться как степенью миокардиального повреждения, так и наличием жизнеспособного миокарда.

Следует полагать, что у больных со стабильным течением тяжелой стенокардии, перенесших в анамнезе крупноочаговый ИМ, процессы ремоделирования могут возникать как в результате формирования рубцовой ткани, так и в результате «гибернации» миокарда вследствие значительного ограничения коронарного кровотока [10, 16]. На начальных этапах гибернация миокарда носит защитный характер и стимулирует про-

цессы адаптивного ремоделирования. В то же время длительно сохраняющийся неадекватный кровоток может привести к дезадаптивному ремоделированию миокарда и развитию ишемической кардиомиопатии [19].

Заключение

Тяжелое течение ИБС с тяжелой стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом характеризуется дезадаптивной формой ремоделирования с формированием эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Последняя развивается на фоне нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ, уменьшения ОТС, возрастания МС и ИС. Относительно легкое течение ИБС проявляется адаптивной формой ремоделирования миокарда и протекает без значимых нарушений систолической функции ЛЖ.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007;(1):4-7.
2. Беленков Ю.А. Ишемическая болезнь сердца как основная причина сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность 2004;5(2):77-8.
3. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implication. Circulation 1990; 81(4):1161-72.
4. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунов П.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -адреноблокаторов. Кардиология 2001;(3):79-82.
5. Капелько В.И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. Кардиология 2005;(9):55-61.
6. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) Circulation 2003;108(9):1146-62.
7. Lang R., Biering M., Devereux R.B. et al. Recommendations of chambers quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7(2):79-108.
8. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992;19(7):1550-8.
9. Белов Ю.В., Варакин В.А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка. Кардиология 2003;(1):19-23.
10. Bolognese L., Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after myocardial infarction. Am Heart J 1999;138(2 Pt 2):S79-83.
11. Rahimtoola S.H. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. Circulation 1996;94(12):3055-61.
12. Smart S.C., Knickelbine T., Malik F., Sagar K.B. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Importance of chamber size and systolic wall stress. Circulation 2000;101(3):258-63.
13. Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 1999;(1):54-8.
14. Batista R. Partial left ventriculectomy – the Batista procedure. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15 Suppl 1:S12-9.
15. Kloner R.A., Arimie R.B., Kay G.L. et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. Coron Artery Dis 2001;12(5):349-56.
16. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. Circulation 2001;104(24):2981-9.
17. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2005;(8):61-8.
18. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернарующий и оглушенный миокард». Кардиология 2005;(9):43-6.
19. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. Eur Heart J 1998;19 Suppl F:F45-51.
20. Schelbert H.R. Measurement of myocardial metabolism in patients with ischemic heart disease. Am J Cardiol 1998;82(5A):61K-67K.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА И ИХ СВЯЗЬ С СУТОЧНЫМ ПРОФИЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

О.М. Хромцова*, М.В.Архипов

Уральская государственная медицинская академия Росздрава, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Структурно-функциональные особенности левого желудочка сердца и их связь с суточным профилем артериального давления у больных артериальной гипертонией

О.М. Хромцова*, М.В.Архипов

Уральская государственная медицинская академия Росздрава, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Цель. Определить типы геометрии левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных артериальной гипертонией (АГ), а также оценить связь структурно-функционального состояния миокарда с суточным профилем артериального давления (АД).

Материал и методы. Обследовано 500 больных АГ (250 мужчин и 250 женщин) в возрасте $53,1 \pm 12,2$ лет. Проводили эхокардиографию с оценкой структурно-геометрических показателей ЛЖ, а также суточное мониторирование АД.

Результаты. Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 143 человек (28,6%), концентрическое ремоделирование – у 73 (14,6%), концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 138 (27,6%) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – у 146 (29,2%). При нормальной геометрии ЛЖ наблюдались наименее выраженные изменения суточного профиля АД; у 60,1% больных наблюдалось нормальное снижение АД ночью. Более чем у трети больных зафиксированы нарушения суточного ритма АД (СПАД). Наиболее выраженные нарушения СПАД имели место при концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Нарушения СПАД выявлены у 2/3 пациентов. Преобладали недостаточное ночное снижение АД и инвертированный тип СПАД. Выявлена обратная корреляция между суточным индексом систолического АД и индексом массы миокарда ЛЖ. Пациенты с концентрическим ремоделированием ЛЖ занимают промежуточное положение между пациентами с гипертрофией ЛЖ и с его нормальной геометрией. У них отмечено ухудшение ряда структурно-морфометрических показателей ЛЖ, наличие систолической дисфункции. Также выявлено увеличение доли больных с АГ 3-й степени и чрезмерным ночным снижением АД.

Заключение. Найденные взаимоотношения между особенностями ремоделирования ЛЖ и СПАД у пациентов с АГ могут помочь в выявлении групп риска неблагоприятного течения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ремоделирование левого желудочка, суточный профиль артериального давления.

РФК 2009;1:46-50

Correlation of structural and functional features of left ventricle with ambulatory blood pressure monitoring data in patients with essential hypertension

O.M. Khromtsova*, M.V. Arkhipov

Ural State Medical Academy of Roszdrav, Repina ul. 3, Yekaterinburg, 620028 Russia

Aim. To evaluate the relationship of 24-hour blood pressure (BP) monitoring data with myocardial mass and type of left ventricle hypertrophy (LVH) in non-treated patients with essential hypertension (HT).

Patients and methods. We reviewed echocardiograms and BP monitoring data of 500 patients (250 females and 250 males; aged $53,1 \pm 12,2$ y.o.).

Results. Normal geometry of left ventricle (LV) was found in 143 patients (28,6%), concentric remodeling of LV – in 73 (14,6%), concentric LVH - in 138 (27,6%) and eccentric LVH – in 146 patients (29,2%). The least disturbances of 24-hour BP profile were observed in patients with normal LV geometry; 60,1% of patients had normal reduction of night BP. More than a third of patients had disturbances of circadian BP profile. Mostly severe disturbances of 24-hour BP profile were observed in patients with concentric and eccentric LVH. Circadian BP disturbances were revealed in two thirds of patients. Inadequate night BP reduction and inverted type of circadian BP profile predominated. Negative correlation between 24-hour systolic BP index and LV myocardial mass index was observed. Some LV structural disturbances as well as systolic dysfunction were revealed in patients with LV concentric remodeling. Besides HT of 3 grade and excessive night BP reduction were observed more often in these patients.

Conclusion. The relationships between LV structural disturbances and 24-hour BP profile allow to reveal patients with unfavorable course of HT.

Key words: essential hypertension, left ventricle remodeling, circadian blood pressure profile.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:46-50

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oksanamed7@yandex.ru

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца при артериальной гипертонии (АГ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внезапной смерти. [1-5]. Эхокардиография (ЭХО-КГ) является информативным и чувствительным методом ранней диагностики ГЛЖ. Суточное мониторирование АД (СМАД) – единственный метод, дающий полное представление о колебаниях АД в течение суток, - позволяет выявить группы высокого риска поражения органов-мишеней. В ряде исследований показано, что результаты СМАД теснее, чем клиническое АД, коррелируют с ГЛЖ [6-8]. Однако неясно, что первично – нарушение суточного ритма АД или ремоделирование миокарда ЛЖ. Неизвестно также взаи-

мовлияние этих процессов и их значение при прогрессировании АГ.

Цель работы – определить типы геометрии ЛЖ сердца у больных АГ, а также оценить связь структурно-функционального состояния миокарда с суточным профилем АД.

Материал и методы

На базе городской клинической больницы №7 г. Екатеринбурга нами было обследовано 500 больных АГ (250 мужчин и 250 женщин). Средний возраст пациентов составил $53,1 \pm 12,2$ г.; мужчины и женщины были сопоставимы по данному показателю ($54,4 \pm 11,9$ и $51,4 \pm 12,5$ г., соответственно).

Критерии включения в исследование: наличие АГ у пациентов 18-74 лет; отсутствие гипертонического криза в момент начала наблюдения; I и II стадии АГ, по классификации ВОЗ; отсутствие сопутствующих заболеваний, способных влиять на структурно-функциональное состояние сердца.

Критерии исключения: тяжелые нарушения ритма и проводимости (постоянная форма мерцательной аритмии, АВ-блокада II и III степени); сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе; симптоматические артериальные гипертензии.

Эхокардиографию проводили на диагностическом аппарате Sim5000+ (Россия – Италия) с частотой датчика 2,7-3,5 МГц. Морфометрические показатели – диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу – оценивали методом Teichholz [9]. Далее рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R. Devereux [10]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6$$

Также определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), т.е. отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела больного. Нормальными считались величины менее 134 г/м² для мужчин и менее 110 г/м² для женщин [11]. Относительную толщину стенок (ОТС) миокарда высчитывали по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР}$$

За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более. На основании данного критерия проводилось разделение на концентрический и эксцентрический типы геометрии ЛЖ [12]. Критериями эксцентрического типа ГЛЖ считали ОТС < 0,45 и ИММЛЖ выше нормы; концентрического типа ГЛЖ – ОТС > 0,45 и ИММЛЖ выше нормы; концентрического ремоделирования ЛЖ – ОТС ≥ 0,45, ИММЛЖ в пределах нормы.

Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) (%), степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (%S), ударный (УО) и минутный объем сердца (МО), сердечный индекс (СИ) как отношение МО к поверхности тела, л/мин/м². Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) определяли по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{СрАД} \times 1333 \times 60 / \text{МО} \text{ (дин/см}^5\text{)},$$

где СрАД – среднее артериальное давление в мм рт.ст., которое определялось по формуле Н.Н.Савицкого [13].

Суточное мониторирование АД проводилось в соответствии с рекомендациями с [14] на фоне обычной физической активности через 14 дней после отмены гипотензивной терапии. Использовался аппарат АВРМ-

02 фирмы "Meditech" (Венгрия). При определении суточного профиля АД (СПАД) рассчитывали среднесуточные, среднедневные и средненочные уровни систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового давления (ПАД). Помимо этого, определялись индексы времени (ИВ) и суточные индексы (СИ) для САД и ДАД, а также величина и скорость утреннего подъема (УП) САД и ДАД за период с 4 ч до 10 ч утра. У обследованных больных выявлены следующие типы суточных кривых АД: нормальное снижение АД в ночные часы ("dipper"; СИ – 10-20%), недостаточное снижение ночного АД ("non dipper", СИ < 10%), ночное повышение АД (отрицательные значения СИ) и чрезмерное снижение ночного АД (СИ > 20%).

Обработка информации производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием парных критериев Стьюдента и критерия согласия χ^2 . Проводили корреляционный анализ с определением коэффициентов корреляции (r) Пирсона и Спирмена. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все больные были разделены на 3 возрастные группы. Больных молодого возраста (20 – 44 г) было 144 человека (28,8%), среднего возраста (45-59 лет) – 152 (30,4%), пожилых (60-74 г) – 204 (40,8%). Давность АГ (по данным анамнеза) колебалась от 3 до 40 лет и в среднем составляла 12,4±9,0 лет (13,3±9,3 лет у женщин и 11,5±8,6 лет у мужчин). Первая степень АГ выявлена у 157 больных (31,4%); преобладали же пациенты со 2-й степенью АГ (263 человека – 52,6%), 3-я степень АГ диагностирована у 80 пациентов (16%).

Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 143 человек (28,6%). У остальных больных наблюдались различные варианты ремоделирования ЛЖ (табл. 1). Концентрическое ремоделирование отмечено у 73 человек (14,6%), концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 138 (27,6%) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – у 146 (29,2%).

В группе с нормальной геометрией ЛЖ средний возраст пациентов составил 41,4±13,5 г. при давности АГ 6,8±4,3 лет. В этой группе преобладали больные АГ 1-й степени (59,4%), а пациентов с АГ 3-й степени не было. Следует отметить, что нормальная геометрия ЛЖ чаще имела место у людей молодого возраста (66,4%) и гораздо реже встречалась у пациентов среднего (18,9%) и, тем более, пожилого возраста (14,7%).

У большинства (60,1%) пациентов с нормальной геометрией ЛЖ имело место нормальное снижение ночного АД (рис. 1). Наличие патологических типов СПАД не зависело от возраста. Чаще всего встречались пациенты "non dipper" (23,1%); типы "over dipper" и "night

Таблица 1. Структурно-функциональные показатели ЛЖ и ОПСС у пациентов с АГ в зависимости от типа ремоделирования миокарда ЛЖ (M±m)

Показатель	Нормальная геометрия (n=143)	Концентрическое ремоделирование (n=73)	Концентрическая гипертрофия (n=138)	Эксцентрическая гипертрофия (n=146)
	1	2	3	4
ЛП, см	3,08±0,4 ^{C1-2}	3,4±0,44 ^{C2-3}	3,62±0,43 ^{C3-4}	3,67±0,4
КСР, см	3,01±0,39	3,1±0,29 ^{C2-3}	3,26±0,43 ^{C3-4}	3,61±0,28 ^{C2-4}
КДР, см	4,62±0,43	4,59±0,29 ^{C2-3}	4,91±0,36 ^{C3-4}	5,25±0,26 ^{C2-4}
ТМЖП, см	0,9±0,11 ^{C1-2}	1,14±0,11 ^{C2-3}	1,26±0,17	1,14±0,13
ТЗСЛЖ, см	0,92±0,09 ^{C1-2}	1,11±0,09 ^{C2-3}	1,23±0,17 ^{C3-4}	1,05±0,09 ^{B2-4}
ММЛЖ, г	164±37,1 ^{C1-2}	219,5±35,6 ^{C2-3}	286,6±52 ^{A3-4}	265,4±37,8 ^{C2-4}
ИММЛЖ, г/м ²	84,6±19,1 ^{C1-2}	109,1±15,8 ^{C2-3}	152,6±25,8 ^{C3-4}	139,2±17,8 ^{C2-4}
КСО, мл	36,26±11,79	38,33±8,68 ^{C2-3}	44,08±13,52 ^{C3-4}	55,4±9,97 ^{C2-4}
КДО, мл	99,71±22,72	97,43±14,37 ^{C2-3}	114,27±19,54 ^{B3-4}	132,93±15,3 ^{C2-4}
ФВ, %	63,9±6,6 ^{C1-2}	60,7±6,5 ^{C2-4}	61,8±8,1 ^{C3-4}	58,3±6 ^{A2-4}
%S	32,8±2,9 ^{A1-2}	34±3,6 ^{C2-3}	36,8±5,3 ^{C3-4}	33,1±3,1
УО, мл	63,4±14,7 ^{A1-2}	59,1±10,79 ^{C2-3}	70,18±12,87 ^{C3-4}	77,53±12,14
МО, л/мин	4,68±1,26	4,4±1,08 ^{C2-3}	5,12±1,25 ^{C3-4}	5,71±1,27 ^{C2-4}
СИ, л/мин/м ²	2,42±0,67 ^{B1-2}	2,18±0,48 ^{C2-3}	2,73±0,65 ^{C3-4}	2,99±0,65 ^{C2-4}
ОПСС, дин/с/см ⁵	1802±414 ^{C1-2}	2064±523 ^{C2-3}	1821±439	1567±347 ^{C2-4}

Здесь и в табл. 2 А-р<0,05; В-р<0,01; С-р<0,001

picker” регистрировались значительно реже (13,3% и 3,5%, соответственно). Систолическая дисфункция наблюдалась примерно с одинаковой частотой как при нормальном (17,4% больных), так и при нарушенном СПАД (14,0%).

Концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 73 больных, средний возраст которых составил 52,6±10,8 лет. Давность АГ у пациентов этой группы составила 14,4±8,4 г; преобладали больные АГ 2-й и 1-й степени (57,5% и 23,3%, соответственно). У этих больных в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ значительно больше были размеры ЛП, а также КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИММЛЖ. Отмечена тенденция к снижению систолической функции, однако показатель ФВ находился в пределах нормы.

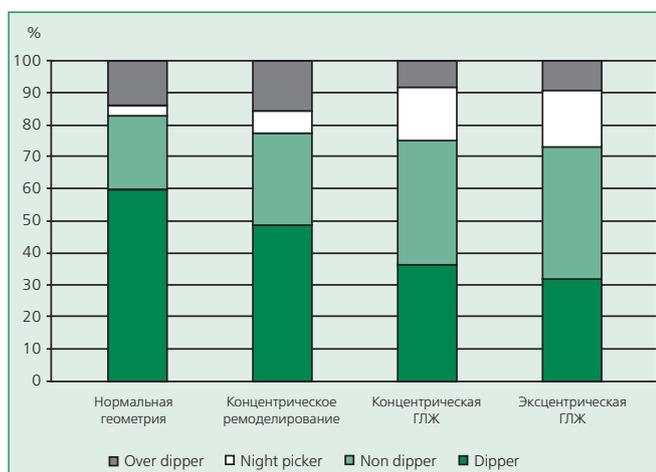


Рисунок 1. Соотношение различных типов СПАД в зависимости от вида ремоделирования ЛЖ у больных АГ (n=500)

Также выявлено снижение УО и СИ и увеличение КСО, %S и ОПСС. Причина увеличения ОТС ЛЖ в этой группе не совсем ясна. Возможно, отчасти это обусловлено уменьшением податливости артерий, на что указывает субнормальный УО.

Распределение типов СПАД у больных АГ с концентрическим ремоделированием ЛЖ было примерно таким же, как и при нормальной геометрии ЛЖ. Однако намечалась тенденция к уменьшению числа пациентов с нормальным снижением ночного уровня АД (49,3%) за счет возрастания доли “non dipper” (28,8%), “over dipper” (15,1%) и “night picker” пациентов (6,8%). Зависимости вариантов СПАД от давности и степени АГ не выявлено. Отмечено лишь увеличение в 3,6 раза числа пациентов “over dipper” при АГ 3-й степени ($\chi^2=5,77$, $p<0,05$). Систолическая дисфункция наблюдалась у 24 человек (32,9%) одинаково часто как при нормальном (13 больных), так и при нарушенном СПАД (11 больных).

Концентрическая ГЛЖ была выявлена у 138 больных (средний возраст 56,3±9,5 лет). Преобладали пациенты со 2-й (55,8%) и 3-й (26,8%) степенью повышения АД. Давность АГ составила 15,9±8,4 лет, т.е. примерно столько же, сколько и у больных с концентрическим ремоделированием. При этом количественные и качественные параметры ЛЖ претерпевают дальнейшие нарушения (табл. 2). Достоверно увеличиваются КСР, КДР, объемы ЛЖ, %S, и наблюдается самый высокий ИММЛЖ. У 24,6% пациентов наблюдается снижение систолической функции ЛЖ. Выявлено достоверное увеличение УО и МО и СИ при снижении ОПСС.

Нормальное снижение ночного уровня АД имело ме-

Таблица 2. Показатели СМАД у пациентов с АГ в зависимости от типа ремоделирования миокарда ЛЖ (M±m)

Показатель	Нормальная геометрия (n=143)	Концентрическое ремоделирование (n=73)	Концентрическая гипертрофия (n=138)	Эксцентрическая гипертрофия (n=146)
	1	2	3	4
САД ₂₄ , мм рт.ст.	138,2±8,1 ^{C1-2}	147,3±14,3 ^{B2-3}	154,7±17,2 ^{C1-3}	151,5±16,6 ^{B2-4}
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	81,3±7,5 ^{C1-2}	87,8±10,3	88,7±12,2 ^{C1-3}	86,0±12,4 ^{C1-4}
САДд, мм рт.ст.	142,9±8,8 ^{C1-2}	152,6±14,3 ^{B2-3}	158,1±17,6 ^{C1-3}	155,4±16,5 ^{C1-4}
ДАДд, мм рт.ст.	85,7±7,7 ^{C1-2}	92,3±11,0	92,1±12,1 ^{C1-3}	89,2±12,7 ^{C1-4}
САДн, мм рт.ст.	127,4±10,8 ^{C1-2}	136,6±15,2 ^{C2-3}	147,4±19,6 ^{C1-3}	144,3±19,7 ^{B2-4}
ДАДн, мм рт.ст.	71,3±8,8 ^{C1-2}	78,9±10,9	81,9±13,8 ^{C1-3}	79,2±13 ^{C1-4}
СИ САД, %	10,3±6,6 ^{C1-3}	9,4±6,7 ^{B2-3}	6,0±8,4	6,5±7,7 ^{B2-4}
СИ ДАД, %	15,3±8,4 ^{C1-3}	13,9±8,3 ^{B2-3}	10,7±8,3	10,9±9,2 ^{B2-4}
ПАДср, мм рт.ст.	56,1±9,8 ^{B1-2}	59,8±11,5 ^{C2-3}	65,7±12,1 ^{C1-3}	66,8±14,3 ^{C1-4}
Время УП САД, мм рт.ст.	2,76±1,39 ^{A1-2}	2,42±1,18	2,49±1,36 ^{B1-3}	2,55±1,35 ^{A1-4}

сто только у 1/3 больных с концентрической ГЛЖ (36,9%); у остальных же суточный ритм АД был нарушен (рис. 1). Среди последних преобладали пациенты "non dipper" (38,5%) и "night picker" (16,7%). По сравнению с группой концентрического ремоделирования ЛЖ в 2,5 раза возросло число больных с ночной АГ ($\chi^2=3,99$, $p<0,05$). Пациентов с чрезмерным ночным снижением АД, наоборот, стало в 2,1 раза меньше ($\chi^2=2,58$, $p>0,05$). Именно в группе больных с концентрической ГЛЖ отмечались самые высокие среднесуточные показатели САД, ДАД, ИВ и ПАД, а также более низкие СИ САД и ДАД. Пациенты с нарушенным суточным ритмом АД имели достоверно большую анамнестическую давность АГ (17,8±8,8 лет), чем больные с нормальным СПАД (14,3±7,2 лет, $p<0,02$). Систолическая дисфункция наблюдалась у 55 человек (39,9%); при этом при патологических профилях АД несколько чаще, чем при нормальном (34 и 21 пациент, соответственно).

Эксцентрическая ГЛЖ зафиксирована у 146 больных АГ, средний возраст которых составил 60,6±9,5 лет, а анамнестическая давность АГ – 14,8±9,8 лет. АГ 1-й степени имела место у 32 пациентов (21,9%), 2-й – у 85 (58,2%), а 3-й – у 29 (19,9%). Этот тип ремоделирования характеризуется дальнейшим увеличением размеров полости и объемов ЛЖ. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ выявлялись нормальные УО и МО, ОПСС при высоком СИ, что указывает на неадекватность гипертрофии ЛЖ. Дилатация ЛЖ выявлена у 24 больных АГ данной группы (16,4%).

При эксцентрической ГЛЖ распределение типов СПАД претерпевает дальнейшие изменения. У 67,9% пациентов наблюдается нарушенный циркадный ритм АД за счет увеличения доли патологических типов СПАД. Лидирующими по встречаемости оказались типы "non dipper" (41,1%) и "night picker" (17,9%). При этом по сравнению с концентрической ГЛЖ исчезает зависимость варианта СПАД от давности заболевания. Си-

столическая дисфункция наблюдалась у 95 человек (65,1%). Ее наличие не влияло на распределение типов СПАД.

Таким образом, среди больных АГ и нормальной геометрией ЛЖ, несмотря на небольшую давность заболевания и более молодой возраст, в 39,9% случаев уже имеет место нарушенный суточный ритм АД. Однако для них характерны наименьшие структурно-функциональные нарушения сердца. У больных АГ и концентрической ГЛЖ структурные изменения ЛЖ были наиболее выражены. Эксцентрическая гипертрофия занимает промежуточное положение между нормальной геометрией ЛЖ и концентрической ГЛЖ.

Ремоделирование миокарда ЛЖ сопровождалось изменением СПАД. Так, при концентрическом ремоделировании ЛЖ патологические типы СПАД встречались у 50,7% пациентов. При концентрической ГЛЖ доля больных с патологическими типами СПАД возросла до 63,1%. При этом особенно увеличилось количество пациентов типа "non dipper" и "night picker" и появилась корреляция с давностью АГ. При эксцентрической ГЛЖ патологические СПАД наблюдались в 67,9% случаев. Методом корреляционного анализа была выявлена средней силы обратная связь ($r=-0,49$) между СИ САД и ИММЛЖ. Недостаточное снижение ночного АД и ночная гипертония у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы. Эти факторы также ассоциируются с большим увеличением ИММЛЖ и более ранним поражением сонных артерий, чем при нормальном ночном снижении АД [15]. Именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней [8]. У больных АГ II стадии без дилатации ЛЖ в ночное время наблюдается отчетливое снижение АД. У больных же с дилатацией левого желудочка при эксцентрической ГЛЖ уменьшено ночное снижение САД, ПАД и фракция выброса; ДАД повышено.

Заключение

При нормальной геометрии ЛЖ наблюдаются наименее выраженные изменения СПАД. Тем не менее, более чем у трети больных фиксируются нарушения суточного ритма АД. Не исключено, что искажение суточного профиля АД опережает морфологические изменения ЛЖ сердца при АГ. Нарушение геометрии ЛЖ (концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ) ассоциировано с нарушением циркадного ритма АД, особенно "non dipper" и "night picker" типов. При этом ГЛЖ формируется как адаптивная реакция миокарда на нагрузку

давлением, особенно при отсутствии его адекватного ночного снижения.

Концентрическое ремоделирование является промежуточным этапом, при котором отмечено ухудшение ряда морфофункциональных показателей и возрастание доли больных АГ 3-й степени типа "over dipper". Дальнейшее изучение начальных этапов ремоделирования ЛЖ и его взаимосвязи с колебаниями АД должно помочь ведению таких пациентов и предупреждению осложнений АГ.

Литература

1. Vakkil B.A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141(3):334-41.
2. Сыркин А.Л., Вейн А.М., Ибатов А.Д. и др. Особенности вегетативной регуляции и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией и различными типами гипертрофии левого желудочка. *Артериальная гипертензия* 2003;9(3):92-4.
3. Козина А.А., Васюк Ю.А., Ющук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия* 2003;9(4):124-7.
4. Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки гипотензивной терапии. *Качественная клиническая практика* 2002;(4):18-22.
5. Foppa M., Duncan B.B., Rohde L.E. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:17.
6. Prisant L.M., Carr A.A. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass. *Am J Hypertens* 1990;3(2):81-9.
7. Sihm I., Schroeder A.P., Aalkjaer C. et al. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy, and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8(10 Pt 1):987-96.
8. Ратова Л.Г., Атауллаханова Д.М., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Сравнительная оценка гипотензивного и кардиопротективного эффектов лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом. Системные гипертензии. Приложение к журналу *Consilium medicum* 2004;6(2):26-32.
9. Fiegenbaum H. *Echocardiography*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1986.
10. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613-8.
11. Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и соавт. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты. *Журнал Сердечная недостаточность* 2003,4(4):187-9.
12. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1550-8.
13. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. М.: Медицина, 1974.
14. Арабидзе Г.Г., Атьков О.Ю., редакторы. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М.: РКНПК МЗРФ; 1997.
15. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Сердечно-сосудистое ремоделирование в условиях инсулинорезистентности, органопротективные возможности патогенетически обоснованной терапии. *Сердце* 2004;3(6):312-5.

САФАРИ – РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко^{1*}, В.В. Якусевич², А.Д. Деев¹, А.А. Серажим¹
от имени рабочей группы по исследованию САФАРИ

Рабочая группа: Т.В. Бобкова², Л.П. Волконская², В.П. Воронина¹, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹,
Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹, А.А. Серажим¹, С.Н. Толпыгина¹, Е.В. Шилова¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий,
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

²Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии,
150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Секция рациональной фармакотерапии в кардиологии ВНОК

САФАРИ – рандомизированное исследование по комплексной медикаментозной терапии артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена. Основные результаты

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко^{1*}, В.В. Якусевич², А.Д. Деев¹, А.А. Серажим¹ от имени рабочей группы по исследованию САФАРИ
Рабочая группа: Т.В. Бобкова², Л.П. Волконская², В.П. Воронина¹, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹, Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹,
А.А. Серажим¹, С.Н. Толпыгина¹, Е.В. Шилова¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

²Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5
Секция рациональной фармакотерапии в кардиологии ВНОК

Цель. Оценить возможность комплексного медикаментозного воздействия одновременно на 2 фактора риска – артериальную гипертензию (АГ) и гиперхолестеринемию (ГХ) – у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы. В исследование включен 101 пациент с АГ 1-й и 2-й степени и ГХ с высоким риском развития ССО (риск по шкале SCORE>5). Больных рандомизировали в 2 группы: группа А (активное лечение) и группа К (контроль). Больным группы А проводили лекарственную терапию, одновременно направленную на контроль АГ и ГХ. Антигипертензивную терапию начинали с нифедипина пролонгированного действия (Нифекард ХЛ, ЛЕК) 30 мг/сут, при недостаточном эффекте последовательно добавляли диуретик гидрохлортиазид 12,5 мг/сут и бета-адреноблокатор бисопролол 5 мг/сут. Для коррекции ГХ назначали аторвастатин (Тулип, ЛЕК) 20 мг/сут с возможным увеличением дозы до 40 мг/сут через 6 нед терапии. Пациенты группы К получали рекомендации по лечению. Ведение данной группы пациентов и назначение им терапии проводилось врачом поликлиники. Общая продолжительность исследования – 12 недель.

Результаты. В группе А во все периоды исследования систолическое и диастолическое АД было достоверно ниже, чем в группе К. В конце исследования целевое АД было достигнуто у 88,4% больных группы А и только у 48,9% больных группы К. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) также во все периоды исследования был достоверно ниже в группе А, чем в группе К. Целевой уровень ХС ЛПНП к концу исследования был достигнут у 37,2% больных группы А и 8,3% больных группы К. Показатели общего и относительного риска ССО к концу исследования были достоверно ниже в группе А, чем в группе К.

Заключение. Исследование САФАРИ продемонстрировало возможность эффективного медикаментозного воздействия одновременно на 2 ключевых фактора риска – АГ и ГХ – и снижения благодаря этому риска ССО.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия.

РФК 2009;1:51-56

SAFARI – randomised trial on complex therapy of arterial hypertension and dislipidemy. The main results

S.Y. Martsevich¹, N.P. Kutishenko^{1*}, V.V. Yakusevich², A.D. Deev¹, A.A. Serazhim¹

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

²Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy, Revolucionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

Section on Rational Pharmacotherapy in Cardiology, Russian Scientific Society of Cardiology

Working group: T.V. Bobkova², L.P. Volkonskaya², V.P. Voronina¹, N.A. Dmitrieva¹, O.V. Lerman¹, J.V. Lukina¹, M.A. Maksimova¹, A.A. Serazhim¹, S.N. Tolpygina¹, E.V. Shilova¹

Aim. To evaluate possibility of complex pharmaceutical effect simultaneously on 2 risk factors – arterial hypertension (HT) and hypercholesterolemia (HH) in patients with high risk of cardiovascular complications (CVC).

Material and methods. 101 patients with HT of 1-2 stage, HH and high risk of CVC (SCORE>5) were included in the study. Patients were randomized in 2 groups: active therapy group (ATG) and control group (CG). ATG patients were actively treated for HT and HH control. The long-acting nifedipine (Nifecard XL, LEK) 30 mg once daily (OD) was prescribed as start antihypertensive drug. Hydrochlorothiazide 12,5 mg/day OD and bisoprolol 5 mg OD was added if antihypertensive effect was insufficient. Atorvastatin (Tulip, LEK) 20-40 mg OD was prescribed for HH control. Management of CG patients was performed by doctors of out-patient clinics. The study duration was 12 weeks.

Results. Systolic and diastolic blood pressure (BP) levels in ATG patients were lower than these in CG patients. Target BP level was reached in 88,4% of ATG patients and only in 48,9% of CG patients. Cholesterol of low density lipoprotein (CH LPLD) level was also lower in ATG patients than this in CG patients. Target CH LPLD level was reached in 37,2 % of ATG patients and in 8,3 % of CG patients. Relative risk of CVC was significantly lower in ATG patients than this in CG patients.

Conclusion. SAFARI trial shows that effective pharmaceutical simultaneous control of 2 key risk factors, HT and HH, results in risk reduction of CVC.

Key words: cardiovascular risk, arterial hypertension, hypercholesterolemia.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:51-56

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: nkutishenko@gnicpm.ru

Максимальное снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных высокого риска является, как известно, важнейшей задачей практического врача [1]. Эта задача, согласно современным

клиническим рекомендациям, достигается путем воздействия на все обратимые факторы риска, включая курение, дислипидемию и диабет, а также благодаря адекватному лечению ассоциированных клинических

состояний, как и снижения АД как такового [1, 2]. Из всех этих факторов, в первую очередь, артериальная гипертония (АГ) и нарушения липидного обмена могут быть скорректированы практическим врачом путем назначения медикаментозной терапии. В многочисленных исследованиях доказано, что снижение АД с помощью лекарственных препаратов приводит к существенному уменьшению вероятности основных осложнений АГ. Аналогично показано, что снижение уровня холестерина у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском существенно улучшает прогноз их жизни.

Как ни странно, исследования по одновременному воздействию на два названных выше фактора риска – АГ и дислипидемию – единичны. Исследований же, ставивших задачу нормализовать эти показатели у каждого включенного больного и вовсе отсутствуют. Даже в исследованиях ALLHAT и ASCOT, в которых изучались как антигипертензивные, так и гиполипидемические препараты, рандомизация в группы лечения АГ и дислипидемии проводилась раздельно [3,4]. Единственным примером исследования по комплексной коррекции факторов риска с целью максимального снижения вероятности осложнений является исследование STENO-2, проводившееся, правда, у больных с сахарным диабетом [5]. Это исследование продемон-

стрировало, что комплексное воздействие (как немедикаментозное, так и с помощью лекарственных препаратов) на основные факторы риска осложнений сахарного диабета значительно улучшает прогноз жизни больных.

Целью исследования САФАРИ (Снижение с помощью медикаментозной коррекции основных факторов Риска сердечно-сосудистых осложнений) была попытка оказать комплексное контролируемое медикаментозное воздействие одновременно на два фактора риска – АГ и дислипидемию у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В данной публикации впервые представляются основные результаты этого исследования.

Материал и методы

Дизайн исследования

Открытое, сравнительное, рандомизированное, проспективное. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГУ ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты

В исследование был отобран 101 пациент с АГ 1-й и 2-й степени и гиперхолестеринемией (ГХ) с высоким риском развития ССО (риск по шкале SCORE > 5).

Протокол исследования

Представлен на рис. 1. Пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы в две группы: группа А (активное лечение) и группа К (контрольная группа). Больным группы А проводилась лекарственная терапия, одновременно направленная на коррекцию повышенного АД и ГХ. Антигипертензивная терапия включала нифедипин пролонгированного действия (нифедкард ХЛ, компания ЛЕК)

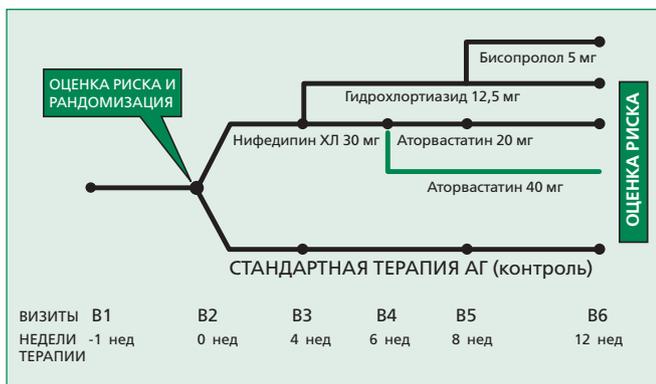


Рисунок 1. Схема исследования

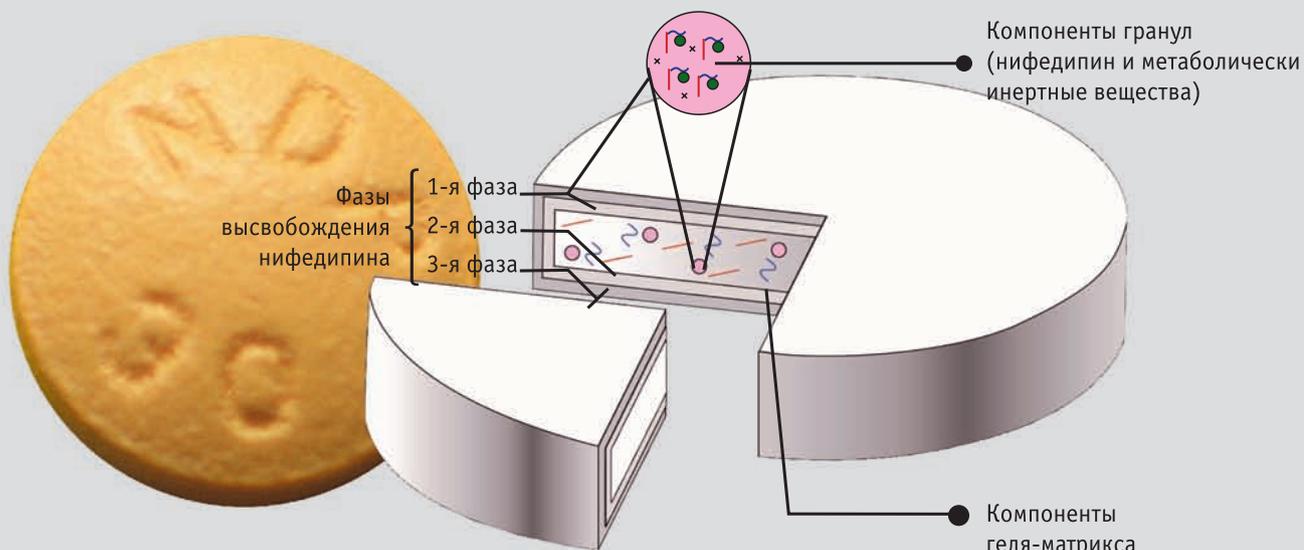
Таблица 1. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты рандомизации (n=97)

Фактор риска	Активное лечение (n=48)	Контроль (n=49)	p	
Основные ФР	Возраст*, n	20	27	0,19
	Курение, n	16	7	0,03
	Гиперхолестеринемия, n	28	27	0,50
	Наследственность, n	35	35	0,85
	Сахарный диабет, n	6	9	0,42
Дополнительные ФР и ПОМ	ГЛЖ, n	25	25	0,77
	НТГ, n	4	6	0,81
	МАУ при диабете, n	3	5	0,78
	Малоподвижный образ жизни, n	39	42	0,55
	Ожирение, n	24	26	0,70
	Социально-экономический фактор, n	21	27	0,26

*возраст >55 лет для мужчин и >65 лет – для женщин, n – количество пациентов, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, МАУ – микроальбуминурия, ПОМ – поражение «органов-мишеней»

Нифекард® ХЛ

НИФЕДИПИН SR/GITS



СЛОЖНОЕ строение —
НОРМАЛЬНОЕ давление

Нифекард® ХЛ —

это препарат для лечения артериальной гипертонии, стабильной и вазоспастической стенокардии, который действует в течение суток.
Противопоказания: артериальная гипотония, гиперчувствительность к нифедипину, тяжелый стеноз аортального клапана, обструктивная кардиомиопатия.

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



Реклама

П №011996/01

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

 **SANDOZ**

ЗАО «Сандоз»
123104 Москва, Б. Палашевский пер., д.15
тел.: +7 (495) 660-75-09

Тулип®
аторвастатин



Статин Вашей мечты

Показания: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредериксону), комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (тип IIb по Фредериксону), гетерозиготная и гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, заболевания печени в активной фазе, печеночная недостаточность, повышение АЛТ или АСТ более чем в 3 раза, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты: чаще всего (2% и более) встречаются: запоры, метеоризм, диспепсия, тошнота, миалгия, астения, бессонница.



Реклама

ПН 015755/01

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



SANDOZ

ЗАО «Сандоз»
123104 Москва, Б. Палашевский пер., д.15
тел.: +7 (495) 660-75-09

30 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте последовательно добавляли мочегонный препарат гидрохлортиазид 12,5 мг/сут и бета-адреноблокатор бисопролол 5 мг/сут (визиты для контроля АД и подбора терапии проводились каждые 4 недели). Для коррекции ГХ назначался аторвастатин (Тулип, ЛЕК) в дозе 20 мг/сут с возможным увеличением дозы до 40 мг/сут через 6 нед терапии. Пациенты группы К получали лишь рекомендации по лечению, ведение данной группы пациентов и назначение им терапии проводилось врачом поликлиники. Общая продолжительность исследования составляла 12 недель.

Конечной точкой исследования было достижение целевых цифр АД (<140/90 мм рт.ст.) и холестерина липопротеидов низкой плотности (<2,5 ммоль/л), закрепленных в международных рекомендациях, существовавших в момент начала проведения исследования.

Статистический анализ

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

Результаты

В исследование был отобран 101 пациент (50 пациентов в Москве и 51 пациент в Ярославле), рандомизированы – 97 пациентов (50 – в Москве и 47 – в Ярославле). На этапе включения выбыли по различным причинам 4 пациента. Средний возраст пациентов составил $60,0 \pm 10,1$ лет (включались пациенты от 34 до 80 лет). В группу А были рандомизированы 48 пациентов (16 мужчин и 32 женщины), в группу К – 49 пациентов (18 мужчин и 31 женщина). Группы были

сопоставимы по половому составу ($p=0,73$). Полностью завершили исследование 92 человека, при этом 5 пациентов из группы А выбыли на разных этапах исследования.

Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 1. По наличию основных ФР значимых различий между группами не было, за исключением факта курения, который в группе А регистрировался в два раза чаще, чем в группе К.

У 38 пациентов (39,2%) регистрировался очень высокий риск ССО, поскольку у них среди сопутствующих заболеваний были указаны ишемическая болезнь сердца (19 человек), перенесенный мозговой инсульт (4 человека) или сахарный диабет 2-го типа (15 человек). При этом у 6 пациентов сахарный диабет сочетался с ишемической болезнью сердца (ИБС). Только 11 пациентов этой группы получали аспирин в различных дозах и один пациент – варфарин. В антиангинальной терапии пациенты с ИБС, как правило, не нуждались. Все пациенты с сахарным диабетом получали сахароснижающие препараты.

Необходимо отметить, что доля пациентов с очень высоким риском ССО была довольно высокой, что было характерно как для московского центра, так и для ярославского центра – по 19 пациентов в каждом. Данные этих пациентов в дальнейшем не учитывались при анализе динамики общего риска ССО, рассчитанного по шкале SCORE.

Представленные в табл. 2 данные показывают, что группы пациентов, сформированные на основании проведенной рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим данным. Достоверных отличий между группами выявлено не было, за исключением частоты сердечных сокращений (ЧСС), которая была исходно выше в группе А ($p=0,009$). Определенный по шкале SCORE риск серьезных ССО в обеих группах значимо не отличался.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных (клинические данные). Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$), $n=97$

Показатель	Активное лечение ($n=48$)	Контроль ($n=49$)	p
Возраст, лет	$58,8 \pm 10,7$	$61,9 \pm 9,5$	0,13
Рост, см	$160,9 \pm 24,8$	$165,8 \pm 9,0$	0,20
Вес, кг	$78,8 \pm 13,2$	$79,2 \pm 13,5$	0,85
ИМТ, кг/м ²	$28,8 \pm 3,2$	$28,7 \pm 2,9$	0,86
ОТ, см	$94,8 \pm 12,1$	$93,8 \pm 12,2$	0,69
ОБ, см	$105,7 \pm 9,3$	$106,4 \pm 9,4$	0,68
САД, мм рт.ст.	$155,2 \pm 9,9$	$158,9 \pm 9,9$	0,07
ДАД, мм рт.ст.	$91,5 \pm 6,7$	$92,8 \pm 8,1$	0,39
ЧСС, уд./мин	$72,7 \pm 8,6$	$68,2 \pm 8,2$	0,009
Риск ССО, %	$5,7 \pm 3,6$	$6,2 \pm 4,6$	0,52

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных (исходные биохимические данные). Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$), $n=97$

Показатель	Активное лечение ($n=48$)	Контроль ($n=49$)	p
АЛТ, ед/л	28,5±12,8	26,4±2,5	0,44
АСТ, ед/л	25,9±9,4	27,2±9,8	0,50
КФК, ед/л	130,4±64,3	152,5±66,7	0,10
ХС общий, ммоль/л	6,48±1,15	6,10±1,01	0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,31±0,99	4,09±0,93	0,25
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,31	1,30±0,33	0,81
ТГ, ммоль/л	1,76±0,89	1,47±0,84	0,10
Креатинин, мкмоль/л	91,6±14,0	87,1±13,2	0,11
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,06	5,2±1,02	0,66

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды

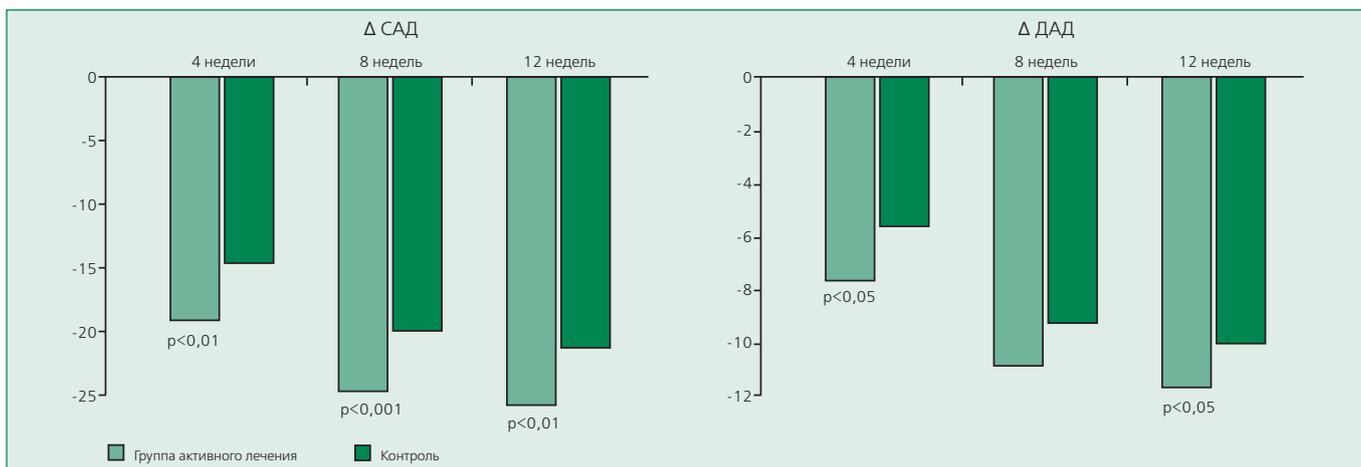


Рисунок 2. Изменения показателей САД и ДАД (мм рт.ст) в различные периоды исследования

Между двумя сформированными группами также не было выявлено существенных отличий по основным биохимическим показателям и показателям липидного обмена. Эти данные представлены в табл. 3.

На рис. 2 представлена динамика систолического и диастолического АД в процессе исследования. Видно, что на всех этапах лечения оба показателя снижались по сравнению с исходными значениями, причем это снижение во все периоды исследования было достоверно более выражено в группе А, чем в группе К. На комбинированную терапию в группе А были переведены 10 больных (22,2%), 4-м из них потребовалось, кроме гидрохлортиазида, добавление бета-блокатора бисопролола. Целевые цифры АД к концу периода лечения достигались у 88,4% больных в группе А и у 48,9% больных в группе К.

Показатели липидного спектра, полученные в различные периоды лечения у пациентов обеих групп, представлены на рис. 3. На фоне приема аторвастатина в группе А отмечались статистически значимое снижение уровня ОХ и ХС ЛПНП, а также повышение уровня ХС ЛВП, в контрольной группе динамики этих показателей не наблюдалось. Увеличение дозы аторва-

статина до 40 мг через 6 недель терапии было проведено 25 больным (56,8%). Целевые цифры ХС ЛПНП к концу периода лечения были достигнуты у 37,2% больных группы А и только у 8,3% больных в группе К.

Комплексная медикаментозная коррекция АГ и нарушений липидного обмена привела к статистически значимому снижению как общего, так и относительного риска ССО, при этом различия между группами были статистически значимыми. Данные по снижению риска ССО представлены в табл. 4.

Безопасность проводимой терапии оценивалась на каждом визите и включала в себя сбор данных обо всех нежелательных явлениях (НЯ), возникших во время поведения исследования, а также значимое изменение биохимических показателей по сравнению с исходными данными.

Полностью завершили исследование 92 человека, 5 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы, при этом все выбывшие пациенты были из группы А. Четыре пациента выбыли в первую неделю терапии: двое – из-за неэффективности терапии и развития нежелательных явлений, двое – из-за отказа от

Таблица 4. Показатели риска в различные периоды исследования (M±σ)

Параметр	Группа активной терапии	Группа контроля	p
Общий риск			
исходно	5,7±3,6	6,2±4,6	0,52
12 нед	2,4±1,1***	4,2±1,9***	p<0,001
Относительный риск	0,47±0,19***	0,71±0,28***	p<0,001

*** - p<0,001

Таблица 5. Неблагоприятные явления, зарегистрированные в процессе исследования

Побочный эффект	Группа активной терапии		Группа контроля
	Нифекард ХЛ	Тулип	
Тошнота		2	
Горечь во рту		2	
Сердцебиение	1		
Люмбаго			1
Крапивница			1
Носовое кровотечение на фоне повышенного АД	1		
Обострение желчно-каменной болезни		1	
ВСЕГО:	7		2

Указано число больных

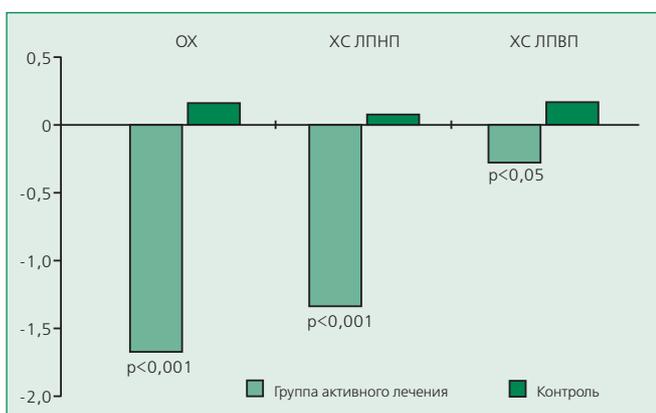


Рисунок 3. Изменения показателей липидного спектра (ммоль/л) во время исследования

дальнейшего участия в исследовании. Один пациент из группы активного лечения внезапно умер между визитами 8 нед и 12 нед терапии. Связи между смертью и приемом изучаемых препаратов установлено не было. Возможной причиной, приведшей к смерти данного пациента, полагают длительное злоупотребление алкоголем накануне гибели.

Остальные зарегистрированные исследователями НЯ представлены в табл. 5.

По мнению врачей, проводивших исследование, все побочные явления не носили характера серьезных, отмена терапии аторвастатином потребовалась только у двух пациентов при возникновении у них горечи и тошноты. Отмена нифедипина была проведена также в двух случаях: при возникновении сердцебиения и при неэффективности антигипертензивной терапии. Последнее проявлялось в повышении АД и на этом фоне

появления носовых кровотечений, эти два пациента были исключены из исследования.

Обсуждение

Исследование САФАРИ было проведено на современном методическом уровне с использованием строгой рандомизации. Качество рандомизации оказалось высоким, что видно из сопоставления двух групп – активной терапии и контрольной. Группы не отличались по полу, возрасту, распространенности основных факторов риска (небольшое различие было зарегистрировано лишь в частоте курения), наличию ассоциированных клинических состояний и т.д. Одинаковыми в обеих группах были и те показатели, на которые проводилось воздействие в процессе лечения: уровень АД и липидов крови. Все это позволило утверждать, что в результате рандомизации были сформированы две одинаковые группы больных. Выявленные же в процессе исследования различия между этими группами можно было отнести за счет проводимого вмешательства – назначения антигипертензивной терапии и гиполипидемической терапии в группе активной терапии.

Анализируя результаты вмешательства, можно отметить, что на всех его этапах (начиная с первого после рандомизации больного визита через 4 недели) выявлялись статистически значимые различия между группами как по уровню АД, так и, в особенности, по уровню липидов. Это свидетельствовало о том, что, несмотря на полученные рекомендации, больные контрольной группы получали значительно менее активную терапию. Поскольку в исследовании САФАРИ проводилось воздействие одновременно на два показателя

– АГ и дислипидемию, – в относительно короткие сроки удалось зарегистрировать достаточно существенное снижение расчетных показателей сердечно-сосудистого риска. Можно предполагать, что, если бы исследование проводилось дольше, это нашло бы отражение в снижении вероятности реальных сердечно-сосудистых осложнений.

Использованная в исследовании САФАРИ схема лекарственной терапии оказалась весьма эффективной и безопасной. Напомним, что антигипертензивная терапия основывалась на дигидропиридиновом антагонисте кальция – препарате нифедипина пролонгированного действия нифекарде-ХЛ, который ранее доказал свои положительные свойства в многоцентровом исследовании по лечению больных с АГ [6]. Последовательное добавление к нему при необходимости тиазидного диуретика гидрохлортиазида и бета-блокатора бисопролола обеспечило достижение целевых цифр АД у 88,4% больных группы активного лечения (по сравнению с 48,9% больных в контрольной группе).

Для снижения уровня холестерина использовался препарат аторвастатина – Тулип, ранее также хорошо

изученный в сравнительных клинических исследованиях [7]. Частота достижения целевых цифр ХС ЛПНП оказалась несколько ниже, чем частота достижения целевых цифр АД (37,2%), однако этот показатель был намного больше аналогичного показателя в контрольной группе (8,3%). Возможно, относительно невысокая доля достижения целевых цифр ХС ЛПНП объясняется недостаточным увеличением дозы препарата врачами, участвовавшими в исследовании. Более подробный анализ этих закономерностей будет представлен в следующих публикациях, посвященных результатам исследования САФАРИ.

Заключение

Таким образом, исследование САФАРИ наглядно продемонстрировало возможность эффективного медикаментозного воздействия одновременно на два ключевых фактора риска – повышенное АД и повышенный уровень холестерина – и существенного снижения благодаря этому расчетных показателей риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
3. Wright J.T. Jr, Dunn J.K., Cutler J.A. et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293(13):1595–608.
4. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
6. Марцевич С.Ю., Алимova E.В., Горбунов В.М., и др. Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия - Нифекарда-ХЛ при лечении артериальной гипертонии. *Российский кардиологический журнал* 2003;(5):55-8
7. Семенова Ю.Э., Марцевич С.Ю., Перова Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности дженерика аторвастатина у больных с гиперлипидемией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005;(3):24-8.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ИНГИБИТОРЫ АПФ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ФОКУС НА ЛИЗИНОПРИЛ

В.И. Подзолков, К.К. Осадчий*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл

В.И. Подзолков, К.К. Осадчий*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Обсуждается проблема выбора антигипертензивной терапии. Рассмотрена доказательная база ингибитора АПФ лизиноприла, приведены данные о его влиянии на конечные точки, органопротективном действии, преимуществе перед другими ингибиторами АПФ.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, артериальная гипертензия, лизиноприл.

РФК 2009;1:57-62

ACE inhibitors in arterial hypertension treatment: focus on lisinopril

V.I.Podzolkov, K.K.Osadchy*

Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov, Trubeckaya ul. 8, stroen. 2, Moscow, 119991 Russia

Approaches to the choice of antihypertensive pharmacotherapy are discussed. Evidence base of ACE inhibitor lisinopril is surveyed. Data about lisinopril effects on different end-points, organoprotective action and advantages over other ACE inhibitors are presented.

Key words: ACE inhibitors, arterial hypertension, lisinopril.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:57-62

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

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеванием, ее распространенность в нашей стране превышает 39% [1]. Она является основным модифицируемым фактором риска заболеваний сердца, сосудов и почек и одним из принципиально важных звеньев сердечно-сосудистого и почечного континуумов. Поэтому АГ расценивается сегодня как болезнь, определяющая величину сердечно-сосудистой и отчасти почечной смертности как в национальном, так и в мировом масштабах [2].

Возможности фармакотерапии АГ

Наиболее важным методом лечения АГ является фармакотерапия. Польза от снижения АД до целевых значений подтверждается как результатами проспективных клинических испытаний, так и реальным увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы по мере улучшения популяционного контроля АГ. В частности, мета-анализ рандомизированных клинических испытаний (РКИ) антигипертензивных средств при «мягкой» и «умеренной» АГ, выполненных до 1990 г., показал существенное уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при снижении АД. Отмечено, что антигипертензивная терапия уменьшает относительный риск развития мозгового инсульта (МИ) на 38%, нефатальной/фатальной ишемической болезни сердца (ИБС) на 16%, смерти от сосудистых катастроф на 16% и хронической сердечной недостаточности на 52% [3].

Дальнейшие крупные РКИ подтвердили эти данные. Выполненный позднее крупнейший мета-анализ 61-го проспективного и обсервационного исследования (1 млн. пациентов, 12,7 млн. пациенто-лет) показал, что снижение систолического АД (САД) всего на 2 мм рт.ст. обеспечивает снижение риска смерти от ИБС на 7%, а смерти от мозгового инсульта – на 10%, снижение же АД на 20/10 мм рт.ст. обеспечивает уменьшение сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [4]. При этом результаты как отдельных РКИ, так и мета-анализов показывают, что в наибольшей степени на судьбу больного АГ оказывает снижение АД как такового, вне зависимости от используемого класса антигипертензивных препаратов. Это находит свое отражение в современных международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [5-7]. Показано, что препараты, рассматриваемые в качестве средств первого ряда (диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)) при применении в соответствующих дозах снижают АД примерно в равной степени. Это наглядно продемонстрировало исследование TOMHS, в котором проводилось прямое сравнение эффективности пяти основных классов антигипертензивных препаратов [8]. Кроме того, в сравнении с плацебо все основные классы антигипертензивных препаратов продемонстрировали способность положительно влиять на основные конечные точки, что и позволяет сформировать «список» препаратов первого ряда.

В то же время, между классами антигипертензивных препаратов и между отдельными их представителями имеются различия по влиянию на конечные точки, на сопутствующие и ассоциированные клинические состояния, а также по органопротективному действию и профилю побочных эффектов. При этом дополнительные эффекты отдельных препаратов нередко простираются за пределы собственно антигипертензивного действия и не могут быть объяснены только лишь снижением АД. Это позволяет говорить о дополнительных, или «плейотропных», свойствах отдельных антигипертензивных средств. Учет этих свойств особенно важен при подборе терапии не столько пациентам с неосложненной АГ, сколько «особым подгруппам» больных. К последним, прежде всего, нужно отнести пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, диабетической и недиабетической нефропатией, а также с поражением органов-мишеней (гипертрофией левого желудочка сердца и почечной дисфункцией).

Преимущества ингибиторов АПФ

Наличие у антигипертензивных препаратов дополнительных свойств позволяет сегодня сформировать требования к современному лекарству для лечения АГ. Современный антигипертензивный препарат должен обеспечивать не только снижение АД, но и положительно влиять на конечные точки (МИ, ИМ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая почечная недостаточность (ХПН), сердечно-сосудистая и общая смертность). Также он должен обеспечивать органопротекцию, то есть предотвращать поражение органов мишеней, а в идеале и способствовать его обратному развитию (прежде всего, имеются в виду ГЛЖ и поражения почек). Важно, чтобы антигипертензивный препарат был метаболически нейтральным, а в идеале способствовал улучшению метаболизма углеводов и липидов. Большое значение имеет и безопасность препарата. При этом, помимо хорошего общего профиля переносимости, необходимо учитывать возможность предотвращать развитие СД и прогрессирование атеросклероза. И, наконец, современный антигипертензивный препарат должен обеспечивать необходимую длительность действия и минимальную кратность приема с целью повышения приверженности к лечению.

Данным требованиям в большой степени удовлетворяют ИАПФ. История применения ИАПФ в кардиологии насчитывает уже более 30 лет. Первый представитель данного класса лекарственных препаратов – каптоприл – был синтезирован под руководством D. Cushman и M. Ondetti в 1975 г. К настоящему моменту создано несколько десятков химических соединений, способных блокировать активность АПФ, и уже более десятка препаратов внедрены в клиническую практику. С момента публикации IV доклада Объединенного национального комитета США по диагностике и лечению АГ в 1988 г. [9] ИАПФ неизменно входят в число антигипертензивных препаратов первого

ряда во всех международных и национальных рекомендациях по лечению АГ.

Механизм действия ИАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ. С одной стороны, это приводит к уменьшению образования ангиотензина II (АТ II) – основного эффектора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а с другой – уменьшает деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обуславливает фармакологические эффекты ИАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек.

Механизм действия и основные фармакологические эффекты едины для всего класса ИАПФ. Все ИАПФ обладают антигипертензивной активностью, не вызывая сомнений. Недавно специалистами Кокрезовского сотрудничества был выполнен крупный мета-анализ 92 РКИ, включавших 12 954 пациентов, в которых изучалась эффективность 14 различных ИАПФ в сравнении с плацебо. Отмечено, что применение ИАПФ в дозах, половинных от максимальных рекомендованных, обеспечивает снижение АД в среднем на 8/5 мм рт.ст. При этом от 60 до 70% эффекта снижения АД достигается даже при использовании минимально рекомендованных дозировок препаратов. Преимуществ или недостатков каких-либо конкретных препаратов выявлено не было [10]. Выраженный антигипертензивный эффект позволяет рассматривать назначение ИАПФ при АГ как вмешательство с уровнем доказательности «А» [11]. Дополнительные «плейотропные» эффекты ИАПФ включают способность замедлять сердечно-сосудистое ремоделирование, снижать экскрецию альбумина с мочой, замедлять прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатии и др. (табл. 1).

В связи с этим в современных рекомендациях по лечению АГ наибольшее количество дополнительных показаний существует именно для ИАПФ (табл. 2).

Однако ИАПФ представляют собой гетерогенную группу препаратов, отличающихся между собой как по химической структуре, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики, так и по наличию доказательной базы для применения (табл. 3). Важно понимать, что, хотя способность ИАПФ снижать АД и замедлять прогрессирование ХСН расценивается как класс-эффект [10], многие органопротективные эффекты отдельных ИАПФ с позиций доказательной медицины не могут быть перенесены на весь класс препаратов.

Большинство ИАПФ является пролекарствами, метаболизирующимися в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих непосредственное фармакодинамическое действие. Кроме печени, определенную роль в метаболической трансформации пролекарственных форм ИАПФ играют гидролазы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, крови и внесосудистых тканей. Лишь четыре ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, либезапприл и ценолаприл) не-

Таблица 1. Основные эффекты ингибиторов АПФ

Орган-мишень	Эффекты
Сердце	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Гипертрофии ЛЖ • ↑ Сократимости ЛЖ • ↑ Коронарного кровотока • Вторичная кардиопротекция
Почки	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Почечного кровотока • ↑ Афферентной вазодилатации • ↑ Эфферентной вазодилатации • ↓ Микроальбуминурии/протеинурии • Ренопротекция
Сосудистое русло	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Высвобождения NO • ↓ Артериальной жесткости • ↓ Гипертрофии сосудистой стенки • ↓ Атерогенеза

Таблица 2. Клинические ситуации в пользу назначения различных антигипертензивных препаратов

Показания	иАПФ	АК	БРА	БАБ	Диуретик
Изолированная систолическая АГ (пожилых)			+		+
Гипертрофия ЛЖ	+	+	+		
ХСН	+		+	+	+
Дисфункция ЛЖ	+				
Перенесенный ИМ	+		+	+	
Стенокардия			+	+	
Атеросклероз сонных артерий	+	+			
Атеросклероз коронарных артерий			+		
Диабетическая нефропатия	+		+		
Недиабетическая нефропатия	+				
Протеинурия/микроальбуминурия	+		+		
Метаболический синдром	+		+		
Беременность			+		
Фибрилляция предсердий	+		+		
Тахикардия				+	
АГ у афроамериканцев		+			+
Глаукома				+	
Кашель, вызванный приемом иАПФ			+		

посредственно обладают биологической активностью, прямо связываясь с ионом цинка в активных центрах АПФ. Фармакокинетика различных ИАПФ весьма неодинакова. Каптоприл является липофильным ИАПФ, частично метаболизируется в печени с образованием метаболитов, обладающих некоторой биологической активностью. Лизиноприл, либензаприл и цилазаприл являются гидрофильными ИАПФ, они не подвергаются метаболическим изменениям в организме и выводятся в неизменном виде. Системная биодоступность гидрофильных ИАПФ ниже, чем липофильных. Для всех известных ИАПФ и их метаболитов основным путем выведения из организма является почечный. Поэтому у большинства больных с почечной недостаточностью необходима коррекция доз ИАПФ. Среди ИАПФ имеются препараты, диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом – фозиноприл, трандолаприл, спираприл. Применение таких препаратов может быть более безопасно у больных с ХПН.

Лизиноприл: фармакологические особенности и клиническое применение

Среди всех антигипертензивных препаратов в нашей стране ИАПФ назначаются врачами наиболее широко [1]. По результатам опросов врачей, проводившихся в рамках программы Пифагор, наиболее часто в нашей стране используются такие ИАПФ, как эналаприл (28%), каптоприл (21%), лизиноприл (14%) и периндоприл (14%). Другие ИАПФ используются реже [12].

Одним из широко используемых ИАПФ является препарат лизиноприла Диротон® (Гедеон Рихтер, Венгрия), обладающий весьма своеобразными свойствами. Лизиноприл является гидрофильным ИАПФ, его биодоступность составляет от 25 до 50%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, пик плазменной концентрации наступает через 6 часов. С белками плазмы препарат не связывается. Лизиноприл не метаболизируется в печени, он экскретируется почками в неизменном виде за счет канальцевой секреции с последующей частичной реабсорбцией. В быструю фазу элиминации период полувыведения составляет 12,6 часа. Вторая фаза элиминации – около 30 часов (обусловлена временем связывания с АПФ). В связи с этим препарат рекомендуется применять однократно, что обеспечивает наряду со стабильностью антигипертензивного действия удобство приема и повышение приверженности лечению. Состояние стабильной равновесной концентрации наступает на вторые–третьи сутки постоянного приема. Средний почечный клиренс при применении в дозе в 2,5–5 мг составляет 3,11–3,76 л/ч. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому по мере снижения клиренса креатинина уменьшается и выведение лизиноприла. У больных с почечной недостаточностью выведение препарата замедленное, что требует коррекции дозы. Высокая гидрофильность лизиноприла обеспечивает отсутствие распределения в жировой ткани и проникновения через гематоэнцефалический барьер.

Антигипертензивная эффективность лизиноприла подтверждена результатами множества исследований, причем зачастую сравнительных. В ряде небольших работ препарат сравнивался с эналаприлом [13,14], квинаприлом [15], фелодипином [16], небивололом [17], нифедипином [18], телмисартаном [19] и рилменидином [20]. Во всех этих исследованиях антигипертензивный эффект лизиноприла не только не был ниже, но зачастую превышал таковой у препарата сравнения при хорошей переносимости.

В РКИ PREVAIL (The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) лизиноприл продемонстрировал сравнимую эффективность с БРА валсартаном. В исследование было включено 1 213 пациентов с АГ 1–3-й степени. Больные рандомизировались для приема валсартана в дозе 160 мг или лизиноприла 20 мг в сутки. Через четыре недели при недостаточной эффективности к терапии добавлялся гидрохлортиазид. Общая продол-

Таблица 3. Основные свойства ингибиторов АПФ

Препараты	Выведение почками, %	T1/2, час	Суточные дозы, мг	Кратность приема, в сут
Содержащие сульфгидрильную группу				
Каптоприл	95	2	25-300	3
Беназеприл	85	11	2,5-40	2
Содержащие карбоксильную группу				
Эналаприл	88	11	5-40	2
Периндоприл	75	10-24	2-16	1
Квинаприл	75	2-4	10-40	2
Рамиприл	85	8-14	2,5-10	1
Лизиноприл	70	12	5-80	1
Трандолаприл	15	16-24	1-4	1
Содержащие фосфинильную группу				
Фозиноприл	50	12	10-40	1-2

жительность лечения составила 16 недель. Полностью курс лечения закончили 1 100 больных. Снижение АД оказалось идентичным в обеих группах лечения – 31,2/15,9 мм рт.ст. и 31,4/15,9 мм рт.ст., соответственно. В группе лизиноприла частота такого побочного явления, как сухой кашель, была выше (7,2% против 1,0%) [21]. Из-за побочных эффектов прекратили лечение 51 больной из группы валсартана и 62 больных из группы лизиноприла.

Одним из крупнейших сравнительных РКИ является ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [22]. В этом испытании изучались эффекты длительного медикаментозного лечения АГ четырьмя различными препаратами (хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, доксазозин). В исследовании ALLHAT 15 255 больных получали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг, 9 048 больных – амлодипин в дозе 2,5–10 мг и 9 054 пациента получали лизиноприл в дозе 10–40 мг в сутки. Если целевого уровня АД достигнуть не удавалось, то на следующей ступени добавляли второй препарат (атенолол, резерпин или клоидин, а затем и гидралазин). Средний срок наблюдения составил 4,9 лет. В результате хлорталидон, амлодипин и лизиноприл в одинаковой степени снижали частоту наступления основной комбинированной конечной точки (фатальная ИБС и нефатальный ИМ). Анализ наиболее жесткой конечной точки – общей смертности – также не выявил преимуществ какого-либо препарата. Лизиноприл несколько уступал хлорталидону по способности предотвращать МИ (ОР=1,15) и прогрессирование сердечной недостаточности (ОР=1,19). Возможно, это связано с тем, что лизиноприл в целом несколько хуже снижал артериальное давление по сравнению с хлорталидоном (САД – на 4 мм рт.ст. и ДАД – на 2 мм рт.ст.). Подобный эффект необходимо оценивать с учетом большой доли афроамериканцев, у которых диуретики более эффективны (вследствие сверхвысокой чувствительности к соли) в отличие от ИАПФ. Существенную часть участников этого РКИ составляли латиноамериканцы. Клинические особенности АГ и эффективность различных препаратов в этой популяции исследованы недостаточно. Кроме того, исходно многие участники ALLHAT уже получали диуретики, а при включении в исследование проводилась за-

мена терапии. В целом, терапия лизиноприлом у больных европеоидной расы в исследовании ALLHAT была более успешной. Так, у последних лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации ХСН. У афроамериканцев эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась.

Важным аспектом исследования ALLHAT стала оценка влияния препаратов на развитие новых случаев СД. В этом отношении лизиноприл представляется весьма безопасным. В исследовании ALLHAT на момент включения средний по всем группам уровень глюкозы составлял 5,16 ммоль/л. Через четыре года наблюдения в группе хлорталидона уровень глюкозы составил 5,77 ммоль/л, в группе амлодипина – 5,72 ммоль/л, а в группе лизиноприла – 5,61 ммоль/л ($p < 0,001$ для лизиноприла против хлорталидона). Число новых случаев СД было достоверно меньше в группе лизиноприла, нежели в группе хлорталидона (8,1% против 9,8%, $p < 0,001$).

Эти данные согласуются с результатами мета-анализа 22 РКИ, включавших 143 153 пациента, оценившего влияние различных классов антигипертензивных препаратов на развитие СД de novo [23]. В качестве референтного агента использовались диуретики, для которых отношение шансов (ОШ) было принято за 1,0. По влиянию на число новых случаев СД классы антигипертензивных препаратов и плацебо расположились в следующем порядке: БРА (ОШ=0,57), ИАПФ (ОШ=0,67), АК (ОШ=0,75), плацебо (ОШ=0,77), БАБ (ОШ=0,90). Таким образом, если сравнивать с плацебо, БРА, ИАПФ и АК достоверно снижают число новых случаев СД, тогда как диуретики и БАБ – увеличивают.

Этот аспект представляется весьма значимым, поскольку неуклонный рост числа больных СД 2-го типа во всем мире представляет собой важнейшую медико-социальную проблему. Накоплено большое количество доказательств того, что при сочетании АГ с СД препаратами выбора являются ИАПФ. Очень важно, что ИАПФ на сегодня являются основной группой нефропротективных средств. Способность этих препаратов замедлять прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатии как у пациентов с АГ, так и при

нормальных значениях АД, а также уменьшать экскрецию белка с мочой и снижать смертность больных ХПН убедительно доказана.

Нефропротективное действие лизиноприла было продемонстрировано на различных стадиях диабетической нефропатии вне зависимости от наличия АГ. Так, в плацебо-контролируемом исследовании у нормотензивных больных СД 1-го и 2-го типа с микроальбуминурией (МАУ) к концу 1 года терапии при приеме лизиноприла МАУ снижалась в 2 раза по сравнению с исходной. При этом более чем у половины пациентов (7 из 12) уровень экскреции альбумина с мочой полностью нормализовался. В то же время в группе плацебо снижения МАУ не было, и большинство пациентов (9 из 15) оставались на стадии МАУ, а у 3-х отмечалось прогрессирование болезни до стадии протеинурии [24]. В одно из крупнейших исследований с использованием лизиноприла у больных СД 2-го типа были включены 3 463 пациента с начальной и выраженной нефропатией и АГ. Назначение лизиноприла даже на короткий период (3 месяца) показало не только высокую антигипертензивную эффективность препарата, но и улучшение азотовыделительной функции почек. Практически у 50% пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина этот показатель стабилизировался. В исследовании также были отмечены положительное влияние лизиноприла на уровни гликированного гемоглобина и липидов крови, а также хорошая переносимость терапии – побочные эффекты развивались лишь у 2,2% пациентов [25].

Доказательства нефропротективного действия лизиноприла на начальной стадии диабетической нефропатии получены в исследовании EUCLID (The EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes) [26]. Целью этого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проводившегося в 18 европейских медицинских центрах, было изучить влияние раннего назначения ИАПФ на прогрессирование патологии почек. В исследование включили 530 больных СД 1-го типа в возрасте 20–59 лет с нормоальбуминурией (85% пациентов) и микроальбуминурией (15%) без АГ, 265 пациентов были рандомизированы в группу лизиноприла и 265 – в группу плацебо. По завершении 2-летнего периода наблюдения уровень экскреции альбумина был на 18,8% ниже в группе лизиноприла, чем в группе плацебо. Также показано, что уровень экскреции белка с мочой до начала лечения является строгим предиктором эффективности терапии. Так, у пациентов с исходной нормоальбуминурией снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7%, в то время как у пациентов с исходной МАУ – 49,7%. Таким образом, в ходе исследования EUCLID была доказана способность лизиноприла замедлять как развитие, так и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии. При этом наибольшие нефропротективные свойства проявлялись именно на стадии МАУ.

В исследовании EUCLID также оценивалось влияние терапии лизиноприлом на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР) [27]. В группе лизиноприла было выявлено снижение риска прогрессирования ДР на 50% по сравнению с плацебо. При этом максимальный протективный эффект ингибиторов АПФ в отношении развития и прогрессирования ДР отмечался у пациентов с компенсацией углеводного обмена – при уровне HbA1c менее 7%. Также было отмечено, что положительное влияние терапии ИАПФ на состояние глазного дна не зависело от наличия нефропатии и сохранялось даже при отсутствии МАУ.

Помимо нефропротективного действия для лизиноприла продемонстрированы и другие органопротективные эффекты, в частности способность влиять на прогрессирование ГЛЖ. В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у пожилых больных с АГ, не получавших антигипертензивной терапии. В исследование были включены 166 больных с САД 160–220 мм рт.ст и ДАД 95–115 мм рт.ст. в возрасте от 60 до 75 лет. Амлодипин в дозе 2–10 мг в сутки был назначен 81 пациенту, а 85 пациентов лечили лизиноприлом в дозе 10–20 мг в сутки. Срок наблюдения составил два года. В результате было отмечено, что оба препарата одинаково повлияли на выраженность ГЛЖ – индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² в группе лизиноприла [28]. При этом в обеих группах было отмечено и улучшение диастолической функции ЛЖ [29]. Эти данные согласуются с результатами нескольких мета-анализов, показавших, что различные ИАПФ не только способны вызывать регресс ГЛЖ, но, по-видимому, превосходят в этом другие классы антигипертензивных препаратов [29–31].

Вместе с тем, наличие у лизиноприла своеобразных фармакологических особенностей позволяет выделить несколько групп пациентов, у которых его применение особенно предпочтительно. Лизиноприл сочетает в себе высокую гидрофильность, а значит не распределяется в жировой ткани, и большую продолжительность действия (24 и более часов). Эти свойства позволяют считать его препаратом выбора при лечении АГ и избыточной массы тела.

В этом плане представляет интерес РКИ TROPHY [32], в котором сравнивалась эффективность 12-недельной терапии 232 больных с ожирением и АГ лизиноприлом и гидрохлортиазидом. Больные с уровнем ДАД 90–109 мм рт.ст. были рандомизированы на лечение лизиноприлом (10, 20 или 40 мг 1 раз в день) или гидрохлортиазидом (12,5, 25 или 50 мг). Средний показатель индекса массы тела статистически достоверно не различался в разных группах больных. Данные СМАД показали, что лизиноприл и гидрохлортиазид эффективно снижали АД на протяжении суток по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Однако отличный эффект (нормализация АД) при лечении лизинопри-

лом достигался чаще, чем при использовании гидрохлортиазида, кроме того, лизиноприл лучше снижал ДАД, чем гидрохлортиазид. Отмечено также, что большая часть больных (57%), принимавших лизиноприл, оставалась на дозе 10 мг в течение всего периода лечения. В то же время большинству больных, получавших гидрохлортиазид (71%), потребовалось увеличение дозы до 25–50 мг в сутки (вследствие возникновения так называемого «эффекта ускользания»). Учитывая метаболическую нейтральность лизиноприла, можно также рекомендовать его использование у больных с метаболическим синдромом.

Другой интересной особенностью лизиноприла является отсутствие его метаболизма в печени и взаимодействия с алкоголем. Это делает препарат достаточно безопасным для больных с заболеваниями печени, в частности гепатитами и циррозом. В исследовании О.М. Драпкиной и соавт. [33] лизиноприл назначался 25 больным с АГ I-II ст., протекавшей на фоне заболе-

ваний печени алкогольной, вирусной и аутоиммунной этиологии. Лечение лизиноприлом в течение 12 недель не только обеспечило устойчивый контроль АД (САД снизилось на 21,8%, ДАД на 16%), но и хорошо переносилось больными. Отличная переносимость препарата отмечена в 76% случаев, хорошая – в 24%.

Заключение

Таким образом, лизиноприл, представленный в России дженериками, одним из которых является Диротон, обеспечивает устойчивое антигипертензивное действие, имеет доказательную базу по влиянию на основные конечные точки, обеспечивает защиту органов-мишеней (сердца, почек, сетчатки глаза). Кроме того, особые свойства лизиноприла позволяют рекомендовать его для более широкого использования у больных АГ с сопутствующими ожирением и поражением печени.

Литература

- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45-50.
- Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360(9343):1347-60.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693): 827-38.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):3-32.
- Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Prineas R.J. et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993;270(6):713-24.
- The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988;148(5):1023-38.
- Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD003823.
- Lpez-Send n J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(16):1454-70.
- Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная клиническая практика 2002;(3):47-53.
- Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1999;13(6):405-12.
- Landmark K., Tellnes G., Fagerthun HE et al. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice [in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991;111(26):3176-9.
- Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 1995;48(11):746-53.
- Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A* 1992;14(6):1095-110.
- Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl* 2003;1:30-5.
- Os I., Bratland B., Dahl f B. et al. Lisinopril and nifedipine in essential hypertension: a Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens Suppl* 1991;9(6): S382-3.
- Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G. et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough:peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42(4):491-6.
- Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005;21(1):113-9.
- Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004;26(6):855-65.
- Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-97.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557): 201-07.
- O'Donnell M.J., Rowe B.R., Lawson N. et al. Placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive diabetic patients with incipient nephropathy. *J Hum Hypertens* 1993;7(4):327-32.
- Parving H.H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1996;10(3): 133-5.
- Chaturvedi N., Stevenson J., Fuller J.H. et al. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normal albuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349(9068): 1787-92.
- Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998;351(9095):28-31.
- Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19(2):303-9.
- Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22(7):1309-16.
- Dahl f B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5(2):95-110.
- Schmieder E.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275(19):1507-13.
- Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V., Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;6(2):85-90.
- Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(5):18-22.



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- *Официальный журнал ВНОК*
- *Результаты оригинальных исследований*
- *Лекции, обзоры, анализ клинической практики*
- *Публикация Рекомендаций Европейского общества кардиологов*
- *Рецензирование, многоступенчатое редактирование*
- *Рефераты на русском и английском языке*
- *Рекомендован ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций*
- *Включен в Российский индекс научного цитирования*
- *Электронная версия по адресу www.rpcardio.ru и на сайте Научной электронной библиотеки*

Подписные индексы

	Роспечать	Пресса России
Для физических лиц	20168	81306
Для юридических лиц	20169	81309

Можно подписаться через Издательство
(см. подписной купон в конце журнала)

Редакция: 625-37-49; E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Издательство: 585-44-15; E-mail: rpc@sticom.ru; vasilyev@sticom.ru; prepress@sticom.ru; editing@sticom.ru

www.rpcardio.ru



Ренитек®†

(эналаприла малеат, MSD)



НАСТОЯЩИЙ ЭНАЛАПРИЛ¹!



Литература:

1. Шашкова Г.В., Лепехин В.К., Юргель Н.В. Справочник синонимов лекарственных средств. Изд. 9-е, перераб. и доп. - М.: РЦ "ФАРМЕДИНФО", 2005. - 496 с.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению

Ренитек - зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2007.

Авторские права Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006. Все права защищены
121059, г. Москва, пл. Европы, 2, гостиница "Славянская - Радиссон", Южное Крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276. www.msd.ru
06-2011-RNT-2007-RUCA-001-J (rev 0)

ПРОБЛЕМА ДЖЕНЕРИЧЕСКОЙ ЗАМЕНЫ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

С.Н. Толпыгина*, С.Ю. Марцевич

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

Проблема дженерической замены: плюсы и минусы

С.Н. Толпыгина*, С.Ю. Марцевич

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

Описаны основные различия между оригинальными и дженерическими препаратами (копиями) и приведены критерии, на основании которых последние регистрируются. Представлены возможные причины несоответствия биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности оригинальных и дженерических препаратов. Приведены примеры такого несоответствия, полученные в результате сравнительных клинических исследований, в том числе на примере эналаприла малеата (Ренитек® в сравнении с Энамом®). Изложены методические подходы к планированию сравнительных исследований терапевтической эквивалентности препаратов.

Ключевые слова: оригинальные и дженерические препараты, эналаприл, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, сравнительные исследования.

РФК 2009;1:63-68

Problem of generic replacement: advantages and disadvantages

S.N. Tolpygina*, S.Yu. Martsevich

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

The main differences between original and generic drugs as well as registration criteria for generics are described. Possible reasons of discrepancy in bioequivalence and therapeutic equivalence of original and generic drugs are reviewed. The examples of such a discrepancy as a result of comparative clinical trails (enalapril maleate) are discussed. Approaches to planning of comparative trails on drug therapeutic equivalence are presented.

Key words: original and generic drugs, enalapril, bioequivalence, therapeutic equivalence, comparative trails.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:63-68

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Введение

Последние годы отмечены появлением понятия «доказательная медицина», подразумевающего использование особого подхода к лечению и профилактике заболеваний, основанного на анализе данных масштабных, многолетних, контролируемых, рандомизированных исследований. В этих исследованиях изучается влияние различных тактик лечения или отдельных лекарственных препаратов на прогноз заболевания (продолжительность жизни, частоту развития осложнений и др.). В результате была доказана способность целого ряда лекарственных препаратов положительно влиять на исходы этих заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь пациента. Такой подход дает врачу колоссальные возможности в отношении эффективного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ. Однако подобные исследования проводились с использованием оригинальных препаратов, под которыми понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные препараты (ЛП), активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» [1].

Дженерики и оригинальный препарат

Разработка нового лекарственного средства является весьма трудоемким и дорогостоящим процессом. Затраты на создание одного нового препарата достигают 600 млн долларов США, причем на доклиническое изучение и проведение клинических испытаний

оригинального лекарства требуется, в среднем, 8,5 лет. Для того чтобы найти новое лекарственное вещество, требуется предварительно синтезировать, по разным оценкам, от 3 до 10 тыс. новых соединений. Более 90% синтетических препаратов, появившихся за последние 20 лет, были созданы на средства частных фармацевтических компаний и лишь около 2% разработаны благодаря государственному финансированию. Чтобы вернуть затраченные деньги, компания-разработчик должна обладать монополией на производство и продажу данного лекарства. В цену патентованного препарата, помимо расходов на производство, заложены расходы на разработку и клинические испытания, обучение врачей и провизоров, стоимость исследовательского оборудования, затраты на наблюдения за действием препарата в начальной стадии его продвижения на рынок и затраты на маркетинг. При этом около 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80% - на его последующее экспериментальное и клиническое изучение [2].

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость. Однако в нашей стране с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ. Помогает решить эту проблему создание препаратов-дженериков. Под последними понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. его копию), содержащий то же

самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, выведенный на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала [1, 3, 4]. Следует заметить, что монопольное право патентообладателя ограничено во времени сроком действия патента (в РФ 20 лет) и в пространстве (территория страны, в которой действует патент). По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может приобрести право производить свою версию оригинального препарата, т.е. дженерик. Производство дженерика существенно менее затратно, чем создание оригинального препарата, поскольку нет необходимости включать в стоимость расходы, связанные с обширными и длительными клиническими испытаниями, так как копируемый препарат уже хорошо известен и имеет доказанные и проверенные эффективность и безопасность. Поэтому дженерик всегда значительно дешевле. В странах с развитой патентной защитой потребители изначально сталкиваются с оригинальным препаратом, и лишь затем препаратам дженерической линии приходится завоевывать свое место на рынке. В России же на долю дженерических препаратов на фармацевтическом рынке приходится, по различным данным, от 78 до 95%. Рынок стран большой семерки формируется следующим образом: в США – 12% дженериков, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Англии – 55%, в Италии – 60%, в Канаде – 64% [5].

Строгого определения понятия «дженерик» не существует. Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration - FDA) под дженериком понимает «лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным лекарственным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению». Однако встречается и иное определение дженерика: «Препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом» [6]. Такое определение скорее выдает желаемое за действительное: на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается редко.

Дженерик: точная копия или имитация?

Дженериковая компания выпускает лекарственный препарат по собственной технологии, поскольку фирма-разработчик этого препарата, как правило, указывает в патенте лишь приблизительную схему синтеза химического вещества. Сам же "ноу-хау" ("знаю как", т.е. секрет производства) фирма-производитель тщательно охраняет независимо от патента и передает только при заключении лицензионного договора. Кроме того, при производстве воспроизведе-

нных препаратов предприятия используют субстанции различного происхождения и технологии, отличающиеся от оригинальных. Поэтому они могут отличаться по своим фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам от оригинальных препаратов, и качество разных дженериков неодинаково. Вспомогательные же вещества (наполнители) часто составляют основную часть прописи, и к ним применимы те же требования и критерии качества, что и к активным ингредиентам. Любое изменение в составе вспомогательных веществ может привести к отклонению биодоступности и вызвать токсические явления или аллергию [6].

Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату, необходимого для регистрации препарата, используют данные фармацевтической эквивалентности (в частности, пробы на растворимость *in vitro*), а также данные биоэквивалентности. Под последней понимают фармакокинетическую эквивалентность оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24, в России – на 18) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (*C_{max}*) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация-время», так называемую AUC (*area under curve*). Считается, что 90% значений *C_{max}* и AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [3,4]. Понятно, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому значению, то потери в содержании препарата в крови больных (а соответственно, и в эффективности!) будут составлять около 20 – 30%. Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого «супердженерика») также может быть связано с серьезными проблемами. В первую очередь, это тяжесть и частота развития нежелательных побочных реакций, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Можно спорить о том, насколько доказательство биоэквивалентности дженерика гарантирует эквивалентность терапевтическую. Считается, что лекарственный препарат считается терапевтически эквивалентным другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения [7]. Существует, по крайней мере, несколько причин, вследствие

Таблица 1. Показатели АД и ЧСС исходно и в конце периода терапии Энамом® и Ренитеком® в зависимости от порядка назначения препарата (M±m)

Показатель	Энам®		Ренитек®	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
САД, мм рт.ст.	151,6 ± 2,3	138,9 ± 2,3	152,3 ± 2,3	137,6 ± 2,3
ΔСАД, мм рт.ст.	-16,8 ± 3,2 ***		-19,1 ± 2,6 ***	
ДАД, мм рт.ст.	94,3 ± 1,3	88,4 ± 1,3	92,2 ± 1,3	85,9 ± 1,3
ΔДАД, мм рт.ст.	-8,2 ± 2,4 ***		-9,6 ± 1,6 ***	
ЧСС, уд. в мин	72,6 ± 1,3	74,5 ± 1,3	74,1 ± 1,3	74,5 ± 1,3

*** p<0,001 (по сравнению с исходными данными)

которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия:

1. Биоэквивалентность изучают на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных.

2. Как правило, изучаются только разовые дозы препаратов.

3. Не всегда есть возможность определять метаболиты, в том числе фармакологически активные.

4. Определяют только основное активное вещество (наполнители могут влиять на эффективность и безопасность).

5. Не оценивают наличие посторонних примесей.

6. Критерии биоэквивалентности условны.

Дженерики: примеры из практики

Приведем известный пример клинической неэквивалентности оригинального препарата и его дженерика. Проведено сравнение двух препаратов верапамила у пожилых больных с использованием двойного слепого рандомизированного метода. Выявлено, что максимальная концентрация этого препарата в крови при использовании дженерика была на 77% выше, чем при использовании оригинального препарата. Интересно, что у здоровых добровольцев различий в максимальной концентрации этих же препаратов выявлено не было и препараты были признаны биоэквивалентными. Клиническая неэквивалентность между препаратами нашла отражение и в безопасности лечения: частота побочных действий дженерика у больных была существенно больше, чем частота побочных действия оригинального препарата [8].

Тем не менее, данные о биоэквивалентности дженерика оригинальному препарату необходимы. Эти данные являются необходимым условием регистрации дженерика, однако в подавляющем большинстве случаев недоступны клиницисту. В этом легко убедиться, открыв любой из справочников по лекарственным препаратам, предназначенных для практических врачей. Несмотря на то, что дженерики описываются в этих справочниках под их коммерческими названиями, сведений, ка-

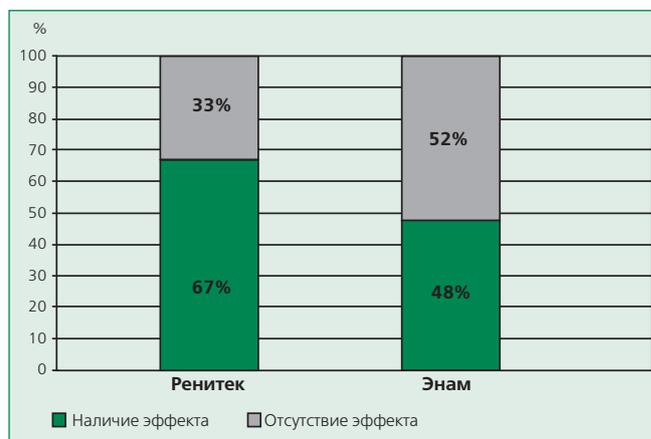


Рисунок 1. Эффективность терапии Энамом® и Ренитеком® по критерию снижения САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст.

сающихся изучения данного конкретного дженерика, в этих справочниках нет.

Как уже отмечалось, сравнительное изучение терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального препарата не является обязательным для его регистрации, однако подобные исследования иногда проводятся. Так, например, в исследовании С.В. Недогоды и др. сравнивалась эффективность 5 различных дженериков эналаприла у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2-й степени. Было выявлено, что для нормализации АД потребовалась доза оригинального препарата (Ренитека®) 12 мг в сутки, а дженерика Энама® – в 3 раза больше (36,6 мг в сутки) [9]. Сходные результаты были показаны и в исследовании О.Д. Остроумовой и соавт., где эквивалентный эффект (достижение целевого уровня АД) у пациентов с 1-й степенью АГ был достигнут при приеме 8 мг Ренитека®, 13 мг энапа и 26 мг Энама® [10].

В нашем отделе также было проведено сравнительное рандомизированное изучение эффективности и переносимости двух названных выше препаратов эналаприла – оригинального Ренитека® и дженерика Энама® у больных с артериальной гипертонией 1-2-й ст. [11]. Исследование проводилось с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice) с использованием жесткого протокола (контролируемое,

рандомизированное, перекрестное исследование). В исследование было включено 16 мужчин и 30 женщин в возрасте от 28 до 78 лет с уровнем АД 140-179/90-109 мм рт.ст. Длительность АГ составила около $10,1 \pm 9,6$ лет (от 1 года до 35 лет). В исследование не включались пациенты со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

После рандомизации каждый пациент прошел два периода терапии Энамом® и Ренитеком® по 4 недели каждый. Каждому периоду лечения предшествовало 14 дней отмывочного периода, когда пациенты не принимали никаких антигипертензивных средств. Препараты назначались 2 раза в день (утром и вечером). Начальная доза эналаприла малеата составляла 5 мг × 2 раза в день. При недостаточном антигипертензивном эффекте через две недели дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут (10 мг × 2 раза в день).

Контроль эффективности терапии осуществляли по динамике клинического АД от базового уровня по окончании 4-недельного периода терапии.

Исходно обе группы пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность назначения терапии Энамом® и Ренитеком®, были сопоставимы по основным клиническим показателям.

Оба препарата – Энам® и Ренитек® - через четыре недели регулярной терапии вызвали достоверное снижение САД и ДАД (табл. 1), однако имелась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®. Изменение ЧСС было недостоверным.

Данные индивидуального анализа подтверждают тенденцию к более выраженному эффекту Ренитека® по сравнению с Энамом®. Энам® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 70,8% больных, а 29,2% пациентов принимали Энам® в дозе 20 мг/сут. Ренитек® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 79,1% пациентов, а увеличение дозы до 20 мг/сут в соответствии с протоколом потребовалось у 20,9% пациентов. Средняя доза Энама® во время исследования составила $15,9 \pm 0,8$ мг/сут, Ренитека® - $14,0 \text{ мг} \pm 0,8 \text{ мг/сут}$ ($p=0,09$).

Целевой уровень АД (АД < 140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 21 пациента на фоне лечения Энамом® и у 25 пациентов на фоне лечения Ренитеком®. При оценке антигипертензивного эффекта препаратов по параметру снижения САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст. оказалось, что Энам® был эффективен у 22-х пациентов, а Ренитек® - у 31-го пациента. Различия между препаратами при выборе данного критерия эффективности антигипертензивной терапии (рис. 1) носили достоверный характер ($p < 0,01$).

Проведен расчет эквивалентной дозы обоих препаратов, необходимой для достижения одинакового гипотензивного эффекта. Было установлено, что доза дженерического препарата Энама®, необходимая для достижения целевых цифр АД, в 1,5 раза больше, чем доза оригинального препарат Ренитек®. Различия в переносимости отсутствовали.

Выявленные различия в клинической (терапевтической) эффективности оригинальных и дженерических препаратов ставят под сомнение основное преимущество последних – дешевизну. Реальные затраты на лечение с учетом эффективных доз могут оказаться при использовании дженерика выше, чем у оригинального препарата [10, 12].

Дженерики и оригинальные препараты: причины несоответствия

Причины неоднозначных результатов в клинической оценке дженериков могут быть обусловлены как различиями в эффективности и безопасности между различными препаратами, так и различиями в методах оценки, которые используются авторами при проведении таких исследований. Можно назвать ряд типичных ошибок, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и, соответственно, сделать результаты такого исследования в отношении эффективности того или иного дженерика недостоверными. Наиболее типичными ошибками являются:

- проведение несравнительного и нерандомизированного исследования [13];
- неверно проведенная рандомизация (данные пациентов, вошедших в каждую группу, должны быть сопоставимы по основным клиническим показателям) [14];
- неверно проведенный статистический анализ.

Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или нескольких препаратов, что может привести к совершенно иным выводам. При сравнении эффективности нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, должен применяться дисперсионный анализ повторных наблюдений [15].

Помимо описанного выше исследования в нашем отделе в последние годы была проведена серия сравнительных исследований по тому же протоколу (контролируемое, рандомизированное, перекрестное) оригинальных и дженерических препаратов. Результаты, полученные в данных исследованиях, можно сгруппировать следующим образом:

1. Дженерический препарат терапевтически эквивалентен и так же безопасен, как и оригинальный препарат (эгилок [16], амлорус [17], ацекардол [18], ведикардол [19], кардилопин [20]).
2. Дженерический препарат терапевтически экви-

валентен оригинальному препарату, но имеет худшую переносимость (рениприл ГТ [21]).

3. Дженерический препарат уступает оригинальному по эффективности при равной безопасности (бисогама [12]).

4. Дженерический препарат уступает оригинальному по эффективности и безопасности (возможен теоретически).

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии существенных различий в клинической эквивалентности дженерических препаратов, зарегистрированных в России на основании заключения о биоэквивалентности.

К сожалению, практические врачи плохо ориентируются в проблеме дженерической замены. По результатам проведенного опроса, о существовании на фармацевтическом рынке оригинальных препаратов и дженериков знают 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей. Причем о существовании оригинальных препаратов и их дженериков известно, в основном, специалистам в возрасте 33-45 лет и потребителям с высшим образованием [22].

Подводя итог, назовем те данные, которые, с нашей точки зрения, должен иметь каждый врач, чтобы решить вопрос о возможности дженерической замены оригинального препарата:

1. Врач должен иметь возможность четко отличать оригинальный лекарственный препарат от препарата-дженерика (большинство существующих справочников по лекарственным препаратам такой возможности не предоставляют). Можно назвать лишь единичные примеры, когда практическому врачу четко дают название оригинального лекарственного препарата и список его дженериков. [23].

2. В описании каждого дженерика должны присутствовать не только фармакологические свойства конкретной молекулы, т.е. лекарственного вещества под международным непатентованным названием, но и свойства самого дженерика. В частности, должны быть приведены данные о его фармакологической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату.

3. Желательно иметь данные о терапевтической эквивалентности препарата-дженерика оригинальному препарату. Такие исследования должны проводиться на небольших группах больных по жестко регламентированному протоколу (как при проведении исследований по биоэквивалентности). Они должны быть рандомизированными, перекрестными, с обязательным отмывочным периодом перед началом исследо-

вания и между двумя курсами терапии.

Таким образом, в настоящее время мы можем руководствоваться лишь предположением о том, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Однако полная уверенность может появиться только после проведения сравнительных испытаний по терапевтической эквивалентности препаратов. Наличие таких данных позволит в полной мере воспользоваться экономическими преимуществами широкого применения дженериков [24]. В США с целью обеспечения надлежащей безопасности дженериков FDA не рекомендует в качестве замены использовать дженерики, которым присвоен код "NB". Последний обозначает лекарственные средства, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Любой врач в США может легко узнать код нужного ему рецептурного препарата, заглянув в ежегодно переиздаваемую "Оранжевую книгу", доступную и в Интернете [25]. К сожалению, на сегодняшний день в России нет централизованной базы данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным лекарственным препаратам. Отсутствие объективной информации о терапевтической эквивалентности дженериков вызывает у специалистов неуверенность в их одинаковом качестве и взаимозаменяемости. В результате проблема выбора эффективного и безопасного лекарственного препарата стоит по-прежнему остро.

Заключение

В последнее время проведение испытаний на терапевтическую эквивалентность становится «хорошим стилем» при выводе на рынок новых дженерических препаратов [5]. Однако до настоящего времени количество публикаций о результатах исследований сравнительной эффективности оригинальных и воспроизведенных препаратов является крайне недостаточным, не говоря уже о качестве самих исследований. Это определяет субъективизм и даже случайность выбора специалистом конкретного лекарственного препарата и зависимость этого выбора от вариантов, предлагаемых в рамках проведения рекламных компаний или в рамках принятия административных решений. Появление у специалистов систематизированной и непрерывно обновляющейся информации об альтернативных лекарствах позволило бы значительно повысить качество лечения и обеспечить высокую безопасность фармакотерапии.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; (7-8):4-9.
2. Арифиллина З.А., Бунятян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженерики - реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам. Фармация 2002;(1):25-8.
3. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998;352(9122):85-6.
4. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplant Proc 1999;31(3A Suppl):105-125.
5. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами. Неотложная терапия 2004;(1-2):16-7.
6. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003;(3):103-4.
7. EMEA The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence 1998;3C:231-44.
8. 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(4):359-68.
9. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1): 52-4.
10. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертонии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов. Системные гипертензии 2008;(4):18-20.
11. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;(2):33-7.
12. 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 гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;(3):15-21.
13. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Кардиология 2003;(5):42-7.
14. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). Южно-Российский медицинский журнал 2004;(4):36-8.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
16. 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 гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;(3):35-40.
17. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Зверков Ю.Б. и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препарата амлодипина у больных мягкой и умеренной АГ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;(5):39-44.
18. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Литинская О.А. и др. Дезагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата «Аспирин Кардио» и его дженерика «Ацекардола» у больных АГ 1-2ст. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(1):19-26.
19. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф. и др. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертонией 1-2-й степени. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(3):39-44.
20. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Российский кардиологический журнал 2004;(4):53-6.
21. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;(3):29-34.
22. Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум 2000;(1-2):74-5.
23. Мешковский А.П. Дженерики: что мы о них знаем? Фарматека 2000;(5):8-13.
24. Videau J.-Y., Fundafunda B. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. WHO Drug Information 2000;14(2):77-81.
25. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23 th Edition. 2003.

ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СООТНОШЕНИЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Л.Н. Коричкина*, В.С. Волков

Кафедра госпитальной терапии Тверской государственной медицинской академии, 170100 Тверь, ул. Советская, 4

Изменения межклеточных соотношений в периферической крови у кардиологических больных под влиянием лекарственной терапии

Л.Н. Коричкина*, В.С. Волков

Кафедра госпитальной терапии Тверской государственной медицинской академии, 170100 Тверь, ул. Советская, 4

Цель. Изучить изменения межклеточных соотношений в периферической крови у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) под влиянием лекарственной терапии.

Материал и методы. Обследовано 610 больных, в том числе 250 с АГ I-III стадии, 150 – с ИБС и 210 – с ХСН I-III стадии. Все больные получали лекарственную терапию, кроме 50 больных АГ. В мазках капиллярной крови (окраска по Романовскому-Гимзе) подсчитывали общее число лейкоцитов, число ауторозеток (АР) и АР с лизисом эритроцитов. За АР принимали клеточную ассоциацию, состоящую из нейтрофила, моноцита или эозинофила с плотно прилегающими к их поверхности тремя и более эритроцитами. Определяли содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Контрольную группу составили 80 здоровых лиц (40 мужчин, 40 женщин).

Результаты. В контрольной группе и у больных АГ без лечения в периферической крови выявляются единичные АР. У больных ИБС, АГ и ХСН под влиянием лекарственной терапии число АР значительно повышается, нарастает число АР с лизисом эритроцитов, уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина крови.

Заключение. У кардиологических больных под влиянием лекарственной терапии изменяются межклеточные соотношения, что необходимо учитывать при назначении интенсивного и длительного медикаментозного лечения.

Ключевые слова: ауторозетка, лизис эритроцитов, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

РФК 2009;1:69-72

Changes of intercellular cooperation in peripheral blood in treated patients with cardiologic diseases

L.N. Korichkina*, V.S. Volkov

Chair of Hospital Therapy, Tver State Medical Academy, Sovetskaya 4, Tver, 170100 Russia

Aim. To study changes of intercellular cooperation in peripheral blood induced by treatment in patients with arterial hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 610 patients were involved into the study, including 250 patients with HT of stages I-III (50 untreated patients), 150 patients with IHD and 210 patients with CHF of stages I-III. All patients were treated except 50 hypertensive ones. 80 healthy patients (40 men, 40 women) were included into control group. Blood smears of patients were evaluated (Romanovsky's stain). A number of leukocyte, autorosettes and autorosettes with erythrocyte lysis was calculated. The cellular association consisting of a neutrophil, monocyte or eosinocyte with 3 or more erythrocytes skintight to their surface defined as autorosettes. Erythrocytes number and hemoglobin level determined in peripheral blood.

Results. Single autorosettes in peripheral blood were observed in patients of control group and in untreated patients with HT. Treated patients with HT, IHD and CHF had increased number of autorosettes and autorosettes with erythrocytes lysis. This phenomenon resulted in reduction of erythrocytes number and hemoglobin level in peripheral blood.

Conclusion. Treated patients with cardiologic diseases had changes in intercellular cooperation. It should be considered at intensive and long term therapy.

Key words: autorosettes, erythrocyte lysis, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:69-72

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: nvporov@tvcom.ru

При многих заболеваниях в периферической крови изменяются лейкоцитарно-эритроцитарные соотношения. Одним из проявлений этого феномена является образование клеточных ассоциаций, имеющих вид розеток [1-3]. У здоровых людей в периферической крови отмечаются единичные ауторозетки (АР), однако при патологических состояниях их количество значительно увеличивается. Процесс внутрисосудистого ауторозеткообразования (АРО) завершается разрушением эритроцитов, входящих в их состав. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями феномен АРО изучен недостаточно. Фактически остается неясным вопрос о влиянии лекарственной терапии на межклеточные соотношения в периферической крови.

Цель исследования – изучение изменений межклеточных взаимоотношений в периферической кро-

ви у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне лекарственной терапии.

Материал и методы

Обследовано 610 пациентов (табл. 1), находившихся на лечении в кардиологическом стационаре. У 250 больных была диагностирована АГ I-III стадии, при этом у 50 больных АГ была выявлена впервые и они не получали лечения. У 150 больных была диагностирована ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), а 210 больных имели ХСН I-III стадии, развившуюся на фоне постинфарктного кардиосклероза. Все больные получали лекарственную терапию. Наибольшее количество препаратов получали больные ХСН (4-6 лекарственных препаратов), а наи-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	АГ (n=250)	ИБС (n=150)	ХСН (n=210)
Возраст, лет	49,5±1,3	65,8±1,2	64,7±0,8
Мужчины, n (%)	150 (60%)	75 (50%)	105 (50%)
Давность заболевания и длительность лекарственной терапии, лет	6,7±2,3	9,6±4,5	5,8±1,4
Частота назначения лекарственных препаратов, n (%)			
Ингибиторы АПФ	220 (88%)	71 (47,3%)	197 (93,8%)
Бета-адрено-блокаторы	173 (69,2%)	115 (76,6%)	157 (74,8%)
Антагонисты кальция	129 (51,6%)	46 (30,6%)	37 (17,6%)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	74 (29,6%)	-	13 (6,2%)
Диуретики	213 (85,2%)	37 (24,6%)	201 (95,7%)
Аспирин	108 (43,2%)	137 (91,3%)	210 (100%)
Нитраты	-	1139 (92,6%)	210 (100%)
Дигоксин	-	-	57 (27,1%)

меньшее – больные АГ (1-3 препарата).

Пробы капиллярной крови у больных брали из пальца по стандартной методике. В мазках крови (окраска по Романовскому-Гимзе) подсчитывали общее число лейкоцитов (Л) и лейкоцитарную формулу, общее число АР и АР с экзоцитарным лизисом (ЭЛ) эритроцитов (рис 1, 2). За АР принимали клеточную ассоциацию, состоящую из нейтрофила (Н), моноцита (М) или эозинофила (Эо) с плотно прилегающими к их поверхности тремя и более эритроцитами (Э). Также определяли количество Э и концентрацию гемоглобина (Hb) в периферической крови.

Контрольную группу (КГ) составили 80 здоровых лиц (40 мужчин, 40 женщин), средний возраст 47,5±1,1 г.

Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В КГ общее число лейкоцитов в периферической

крови составило $4,8 \times 10^9$ /л, АР – $0,75 \pm 0,11\%$ ($0,036 \times 10^9$ /л от общего числа лейкоцитов). Из них в $0,39 \pm 0,07\%$ ($0,019 \times 10^9$ /л) АР наблюдался экзоцитарный лизис эритроцитов (53% от общего числа ауторозеток). Доминировали АР, образованные нейтрофилами (81%), реже встречались моноцитарные АР (19%). Содержание в крови эритроцитов в среднем было $4,6 \times 10^{12}$ /л, Hb – 135,0 г/л (табл. 2).

У пациентов с впервые выявленной АГ (без лечения) общее число Л было на 21% больше ($p < 0,01$), а количество выявленных АР не отличалось от такового в КГ. В то же время, по сравнению с КГ отмечено резкое снижение процентного содержания АР с лизисом Э (на 52,9%; $p < 0,001$). Количество нейтрофильных АР (НАР) было на 21% больше, а число моноцитарных АР (МАР) составило лишь 10,5% от их числа в КГ ($p < 0,001$). Содержание Э и Hb в обеих группах не различалось. Иными словами, межклеточные взаимоотношения у больных с впервые выявленной АГ практически не отличались от таковых у здоровых лиц за исключением уменьшения числа АР с лизисом Э и количества МАР.

У больных АГ, получающих лекарственную терапию, общее число Л и АР было, соответственно, на 25% ($p < 0,01$) и на 13,3% больше ($p < 0,001$), а число АР с ЭЛ – на 33% меньше ($p < 0,01$), чем в КГ. Содержание НАР было на 6% больше, а МАР – на 8% меньше, чем в КГ. Впервые были выявлены АР, образованные эозинофилами. Количество Э и Hb не отличалось от контроля.

Таким образом, для больных с впервые выявленной АГ характерно резкое уменьшение числа АР с лизисом эритроцитов. При проведении лекарственной терапии в периферической крови отчетливо увеличивается общее количество АР и АР с лизисом, а также появляются АР, образованные эозинофилами.

У больных ИБС общее число Л было на 66%, а АР – на 13,6% больше, чем в КГ ($p < 0,001$). Содержание АР с ЭЛ было на 7% меньше, НАР – на 17% меньше,

Таблица 2. Содержание лейкоцитов, ауторозеток и ауторозеток с экзоцитарным лизисом, эритроцитов и гемоглобина у здоровых людей и больных АГ, ИБС или ХСН (M±m)

Показатель в системе единиц СИ	Контрольная группа (n=80)	Больные			
		АГ без лечения (n=50)	АГ (n=200)	ИБС (n=150)	ХСН (n=210)
Лейкоциты, 10^9 /л	4,8±0,04	5,8±0,07 ^a	6,0±0,03 ^{ab}	7,98±0,05 ^a	5,1±0,05 ^a
АР % и 10^9 /л	0,75±0,11 0,036±0,004	0,85±0,37 0,049±0,09	14,0±0,5 ^{ab} 0,866±0,06 ^{ab}	14,3±0,03 ^a 1,300±0,03 ^a	13,8±0,03 0,695±0,36 ^a
АР с ЭЛ (%)	53	0,1	20,3	46	53
НАР (%)	81	98	87	72	71,6
МАР (%)	19	2	10,9	28	29,4
ЭоАР (%)	-	-	2,1	-	-
Эритроциты, 10^{12} /л	4,6±0,06	4,8±0,07	4,3±0,05 ^{ab}	3,9±0,05 ^a	3,7±0,06 ^a
Гемоглобин, г/л	135,0±1,1	138,0±1,5	135±1,2	123,0±1,5 ^a	116,0±0,8 ^a

a - $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; b - $p < 0,05$ – при сравнении больных АГ без лечения и на фоне лечения

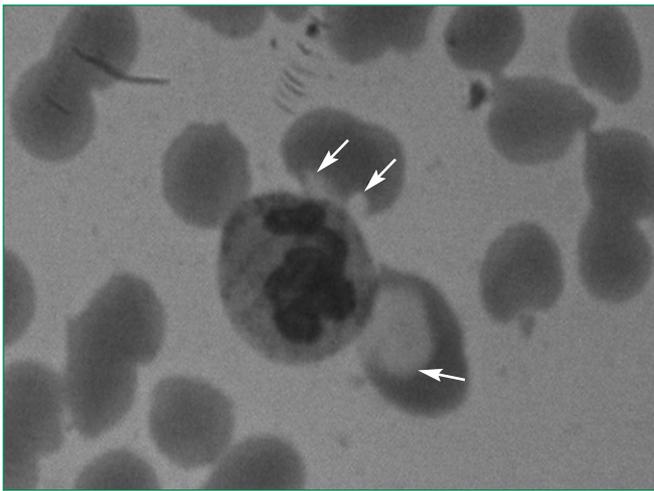


Рисунок 1. Мазок периферической крови (окраска по Романовскому-Гимзе; ув. 10x100)

В центре видна ауторозетка, образованная нейтрофилом; наблюдается экзоцитарный лизис эритроцитов (стрелки)

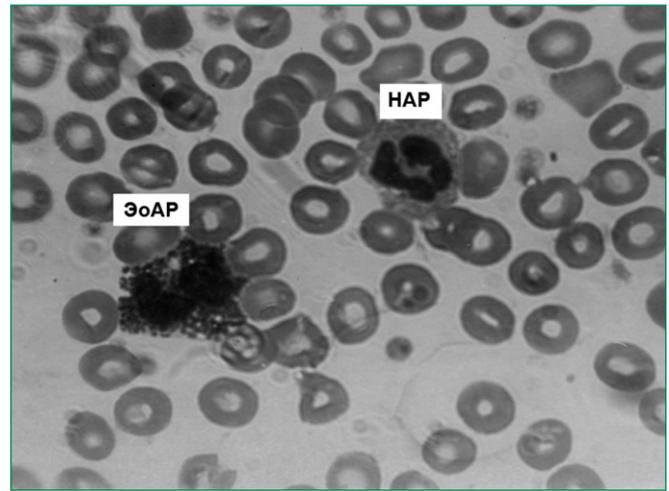


Рисунок 2. Мазок периферической крови (окраска по Романовскому-Гимзе, ув. 7x90)

В центре видны 2 розетки, образованная нейтрофилом (НАР) – выше, образованная эозинофилом (ЭоАР) – ниже

а МАР – на 9% больше, чем в КГ. Количество Э и Нб было, соответственно, на 15% и 9% меньше, чем в КГ ($p < 0,05$).

У больных ХСН общее число Л было на 6,7% ($p > 0,05$), а число АР – на 13,1% ($p < 0,001$) больше, чем в КГ. Доля АР с ЭЛ не отличалась от таковой в КГ. В то же время, количество Э, Нб и НАР было меньше, чем в контрольной группе, соответственно, на 20%, 14% и 9,4%, а МАР – на 10,4% больше, чем в КГ.

Результаты исследования показали, что у здоровых лиц в периферической крови присутствуют единичные АР, половина из которых имеет признаки экзоцитарного лизиса. Физиологический смысл этого явления состоит в том, что лейкоциты стремятся удалить из гемодикуляции старые, антигенно неполноценные эритроциты [4-7].

Не исключено, что при некоторых заболеваниях возникают свои особенности межклеточных соотношений. Об этом, в частности, свидетельствуют данные, полученные у пациентов с впервые выявленной АГ: резкое уменьшение числа АР с лизисом эритроцитов. Патологическая сущность этого феномена остается неясной. Возможно, он находит отражение в известной тенденции к эритроцитозу и увеличению концентрации Нб в крови больных АГ [8,9], что, по существу, подтверждено в нашем исследовании.

Найти группу больных (кроме больных АГ), которые в настоящее время не получали бы лечение, очень трудно. Поэтому выяснение межклеточных соотношений при «нелеченых» болезнях требует дополнительных исследований. Однако обращает на себя внимание тот факт, что с присоединением лекарственной терапии увеличивается количество АР, в том числе АР с лизисом эритроцитов. Одновременно наблюдается отчетливая тенденция к развитию анемии. Считается, что при

хронических заболеваниях анемия является следствием метаболических нарушений, присущих тяжелым заболеваниям. Представленные данные позволяют предположить, что в развитии анемии при хронических заболеваниях могут принимать участие лекарственные средства, усиливающие лизис эритроцитов в периферической крови. Не исключается, что некоторые лекарства адсорбируются на поверхности эритроцита. Вследствие этого эритроцит воспринимается лейкоцитами как инородное тело, захватывается ими и лизируется. Это и приводит в конечном итоге к развитию анемии, которая, в сущности, не является клинически значимой и на практике не учитывается. Создается впечатление, что в развитии анемии большее значение имеет не длительность лекарственной терапии, а ее интенсивность. На это указывает достоверное снижение содержания эритроцитов и Нб у больных ХСН, принимавших наибольшее число лекарственных препаратов за меньшее время.

Привлекает внимание увеличение числа лейкоцитов в условиях лекарственной терапии. Поскольку изучаемые заболевания относятся к категории невоспалительных, то увеличение количества лейкоцитов можно связать с возникающими в организме иммунными сдвигами и необходимостью удаления иммунокомпетентными клетками антигенно измененных эритроцитов. В этом плане интересны данные о соотношении НАР и МАР в периферической крови у здоровых и больных людей. У больных, длительно получающих лекарственную терапию (больные АГ, ИБС и ХСН), наблюдается относительное увеличение МАР. Это можно расценить, как активное включение моноцитов в процесс АРО и удаление из периферической крови антигенно измененных эритроцитов.

Представленные данные должны стимулировать

углубленное изучение межклеточных соотношений не только под влиянием комплексной терапии, но и при введении отдельных лекарственных препаратов. Не исключено, что АРО точнее отражает нежелательные эффекты лекарств, чем клинически явные и достаточно известные проявления.

Литература

1. Коричкина Л.Н. Феномен эндогенного ауторозеткообразования у больных стенокардией и его клиническое значение. Российский кардиологический журнал 2003;(1):15-7.
2. Волков В. С., Коричкина Л. Н., Соловьева А. В. О роли внутрисосудистого ауторозеткообразования в формировании анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Тер арх 2006;(11):54-5.
3. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Мойсова Д.Л. Взаимосвязь цитохимической активности лейкоцитов с феноменом ауторозеткообразования и его клиническое значение у больных лептоспирозом. Клиническая лабораторная диагностика 1997;(1):13-5.
4. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. М: Феникс; 2007.
5. Рейхарт Д.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Болевич С.Б. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том 1. М.: Литтерра; 2007.
6. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра; 2005.
7. Караулов А.В., редактор. Клиническая иммунология. М: МИА; 1999.
8. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина; 1965.
9. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз; 1950.

Заключение

Больные АГ, ИБС или ХСН имеют некоторые особенности межклеточного взаимодействия. У них отмечается увеличение образования АР, количество которых возрастает на фоне длительной фармакотерапии. При этом также отмечена тенденция к увеличению моноцитарных АР. С увеличением интенсивности и длительности лекарственной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией нарастает число АР с лизисом и уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови.

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова*, П.М. Губская, И.А. Сухенко, В.Е. Горицына, Т.М. Нуржанова

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, 173003 Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская, 41

Отдел профилактики неинфекционных заболеваний Северо-западного федерального округа (Великий Новгород) Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий

Влияние дофамина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца в эксперименте

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова*, П.М. Губская, И.А. Сухенко, В.Е. Горицына, Т.М. Нуржанова

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, 173003 Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская, 41

Отдел профилактики неинфекционных заболеваний Северо-западного федерального округа (Великий Новгород) Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий

Цель. Изучить морфологические изменения в миокарде крыс при однократном и длительном введении максимальных доз дофамина.

Материал и методы. В остром эксперименте дофамин (10 мкг/кг) вводили 15-ти крысам однократно интраперитонеально (доза, вызывающая стимуляцию β_1 - α -адренорецепторов). Забор материала производили через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после введения препарата. В хроническом эксперименте дофамин (10 мкг/кг) вводили 15-ти крысам интраперитонеально 3 раза в день на протяжении 2-х недель. Забор материала производили сразу после прекращения введения препарата и через 1 месяц содержания животных без стрессовых и медикаментозных воздействий. Контрольную группу составили 15 крыс, сопоставимых по возрасту и массе, содержащихся без стрессовых и медикаментозных воздействий. Определяли морфометрические показатели левого и правого желудочков. Также проводили морфологическое исследование (оценка плотности кардиомиоцитов, коллагена, сосудов и объема внеклеточного пространства с расчетом соотношения плотности коллагена).

Результаты. Как в остром, так и в хроническом эксперименте выявили увеличение фиброзного каркаса, причем в остром опыте – в основном, в правом желудочке. При длительном введении препарата изменения были в обоих желудочках, но с преобладанием фиброза в правом.

Заключение. Развитие значительного морфологического «асинхронизма» ремоделирования левых и правых отделов сердца предполагает разработку мер по защите миокарда от токсических эффектов дофамина и контроля функционального состояния сердца при его введении.

Ключевые слова: дофамин, фиброз миокарда, крысы линии Вистар.

РФК 2009;1:73-76

Dopamine effect on cardiac remodeling in experiment

V.R. Veber, M.P. Rubanova, S.V. Zhmailova*, P.M. Gubskaya, I.A. Suchenko, V.E. Goricina, T.M. Nurjanova

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Bolshaya St. Petersburgskaya ul. 41, Veliky Novgorod, 173003 Russia

Department of noninfectious disease prevention at North-West federal district region (Veliky Novgorod) of State Research Centre for Preventive Medicine of Rosmedtechnology

Aim. To study morphologic changes in myocardium of Wistar rats caused by single and long term dopamine administration.

Methods. In acute study dopamine 10 mkg/kg was administrated to 15 rats by a single intraperitoneal injection. The material was taken in 2, 6, 24 hours and in 1 month after drug administration. In chronic study dopamine 10 mkg/kg was administrated to 15 rats 3 times a day by intraperitoneal injections during 2 weeks. The material was taken just after the drug administration was stopped and in 1 month of animals keeping without stress and drug influences. Control group included 15 rats comparable with experimental animals in age and weight. They were kept without stress and drug influences. Morphometric parameters of left and right ventricles were evaluated as well as density of cardiomyocytes, collagen, vessels and volume of extracellular space.

Results. The enlargement of cardiac fibrosis is found both in acute, and in chronic study. In acute study cardiac fibrosis was located mainly in a right ventricle. In chronic study cardiac fibrosis was located in both ventricles, but also mainly in a right one.

Conclusion. Significant morphological «asynchronism» of the left and right ventricles remodeling requires elaboration of methods of myocardium protection and cardiac function control during dopamine administration.

Key words: dopamine, myocardium fibrosis, Wistar rats.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:73-76

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: sv560@yandex.ru

Интенсивная терапия в кардиологии практически всегда связана с использованием агонистов адренорецепторов [1, 2]. При введении дофамина, как и при активации дофаминергической системы на фоне стресса, не исключается токсическое влияние дофамина на миокард [3, 4].

Цель исследования - изучить морфологические изменения в миокарде крыс при однократном и длительном введении максимальных доз дофамина.

Материал и методы

Эксперименты проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных (Директи-

ва 86/609/ЕЕС). Исследование проводилось на крысах-самцах линии Вистар. В остром эксперименте 15-ти крысам однократно интраперитонеально вводили дофамин (в дозах, вызывающих стимуляцию β_1 - и α -адренорецепторов) из расчета 10 мкг/кг. Декапитация (под эфирным наркозом) и забор материала производились через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после однократного введения препарата. В хроническом эксперименте дофамин вводили 15-ти крысам интраперитонеально в той же дозе на протяжении 2-х недель 3 раза в день. Декапитацию и забор материала проводили сразу после прекращения введения препарата и через 1 месяц содержания животных без стрессовых

Таблица 1. Морфометрические показатели полутонких срезов левого желудочка у крыс контрольной серии и крыс, получавших дофамин, через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после однократного введения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	2 ч	6 ч	24 ч	1 мес
КМЦ (об.%)	82,3±1,4	56,8±1,9 ^a	70,5±1,5 ^{ad}	62,1±2,2 ^{ac}	80,5±0,7 ^c
Коллаген (об.%)	6,33±0,92	31,70±0,09 ^a	19,40±1,83 ^{ac}	22,14±1,72 ^a	12,32±0,69 ^{ac}
Внеклеточное пространство (об.%)	6,92±0,6	6,28±0,64	3,86±0,38 ^{ac}	3,58±0,29 ^a	4,07±0,39 ^a
Сосуды (об.%)	4,46±1,3	6,12±0,65	6,80±0,88	12,48±1,50 ^{ac}	2,98±0,26 ^c
ИММ (мг/г)	2,1±0,08	2,71±0,02 ^a	2,26±0,07 ^c	2,75±0,05 ^{ac}	3±0,04 ^{ac}

Здесь и в табл. 2 a–p<0.001, b–p<0.05 (по сравнению с контролем); c–p<0.001, d–p<0.05 (по сравнению с предыдущим значением)

и медикаментозных воздействий. В контрольную группу вошли 15 крыс, сопоставимых по возрасту и массе, содержащихся без стрессовых и медикаментозных воздействий.

Определяли массу миокарда левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков на торсионных весах, измеряли толщину стенки ЛЖ и ПЖ, рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ, масса миокарда/масса крысы, мг/г) каждого желудочка.

Кусочки тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин-целлоидин. Парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. С помощью сетки Г.Г. Автандилова (1990) проводили морфометрию в 45 полях зрения в каждом желудочке в каждой серии эксперимента. Оценивали плотность (в объемных процентах, об.%) кардиомиоцитов (КМЦ), коллагена, сосудов и объем внеклеточного пространства. В каждом желудочке рассчитывали коэффициент соотношения плотности коллагена (в об.%) к ИММ (мг/г).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Биостат» и «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

В остром эксперименте наиболее выраженные изменения в ЛЖ наблюдались через 2 часа после введения дофамина (табл. 1). Выявлены значительное уменьшение плотности КМЦ (с 82,34±1,38 до 56,80±1,87 об.%, p=0,001) и увеличение объема коллагена (с 6,33±0,92 до 31,70±0,09 об.%, p=0,001). Объем внеклеточного пространства практически не менялся

(6,92±0,60 и 6,28±0,64 об.%, p=0,482), а плотность сосудов незначительно увеличилась (4,46±1,30 и 6,12±0,66 об.%, соответственно, p=0,224). Полученные данные позволяют предполагать наличие выраженного отека стромы через 2 часа после введения дофамина.

Через 6 часов и 24 часа в миокарде ЛЖ выявлены уменьшение плотности КМЦ (до 70,53±1,56 и 62,08±2,19 об.%, p=0,001) и увеличение объема сосудистого русла (до 6,80±0,88 и 12,48±1,50 об.%, p=0,001). Отмечена тенденция к увеличению объема коллагена, а объем внеклеточного пространства практически не изменился.

Через 1 мес после однократного введения дофамина в миокарде ЛЖ отмечалось увеличение плотности КМЦ почти до контрольных значений. Плотность коллагена оставалась в 2 раза выше, чем в контрольной серии, но отмечались уменьшение объема внеклеточного пространства и значительное, почти в 2 раза, уменьшение плотности сосудистого русла. Таким образом, через 1 месяц после однократного введения дофамина полной реверсии морфоструктурных изменений в миокарде не происходило. Наблюдаемое значительное уменьшение плотности сосудистого русла приводит к нарушениям микроциркуляции и в последующем может способствовать прогрессированию фиброза миокарда ЛЖ.

В миокарде ПЖ (табл. 2) значимые морфоструктурные изменения развивались уже через 2 часа после введения дофамина. Плотность КМЦ достоверно снизилась по сравнению с контрольной серией, но не достигала такой степени выраженности, как в ЛЖ.

Через 1 месяц после однократного введения дофамина происходили выраженные изменения, преж-

Таблица 2. Морфометрические показатели полутонких срезов правого желудочка у крыс контрольной серии и крыс, получавших дофамин, через 2, 6, 24 часа и через 1 месяц после однократного введения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	2 ч	6 ч	24 ч	1 мес
КМЦ (об.%)	83,31±1,45	72,34±1,75 ^a	72,54±1,12 ^c	71,82±1,50 ^a	75,20±1,07 ^a
Коллаген (об.%)	8,59±1,28	16,83±1,39 ^a	12,56±1,21 ^{bc}	18,48±0,88 ^{ac}	16,71±1,01 ^a
Внеклеточное пространство (об.%)	2,9±0,36	4,19±0,48 ^a	8,09±0,89 ^{ac}	2,82±0,25 ^c	3,34±0,33
Сосуды (об.%)	5,21±0,91	6,72±0,84	6,24±0,73	7,00±1,44	1,85±0,23 ^{ac}
ИММ (мг/г)	1,04±0,07	0,74±0,02 ^a	0,57±0,01 ^c	0,62±0,003 ^{ac}	0,84±0,01 ^{bc}

де всего, во внеклеточном матриксе миокарда. По сравнению с контролем как в ЛЖ, так и в ПЖ плотность коллагена (в об.%) увеличилась в 2 раза (в ЛЖ с $6,33 \pm 0,92$ до $12,32 \pm 0,69$ об.%, $p < 0,05$, а в ПЖ с $8,59 \pm 1,28$ до $16,71 \pm 1,01$ об.%, $p < 0,05$). Кроме того, плотность коллагена в препаратах миокарда ПЖ через месяц после введения дофамина оставалась выше, чем в миокарде ЛЖ ($16,71 \pm 1,01$ и $12,32 \pm 0,69$ об.%, $p = 0,023$). Обращает на себя внимание значительное уменьшение в ПЖ, по сравнению с контролем, плотности сосудистого русла (с $5,21 \pm 0,91$ до $1,85 \pm 0,23$ об.%, $p = 0,001$).

Таким образом, при остром введении дофамина более выраженные и более динамичные морфоструктурные изменения развиваются в миокарде ЛЖ. Через 1 месяц после однократного воздействия больших доз дофамина как в ЛЖ, так и в ПЖ наблюдается значительное уменьшение объема сосудистого русла, усиливающее микроциркуляторные нарушения и способствующее прогрессированию фиброза миокарда.

Полученные данные позволяют оценить роль дофамина в повреждении миокарда при проведении интенсивной терапии.

Через 1 месяц после однократного введения дофамина происходили выраженные изменения, прежде всего, во внеклеточном матриксе миокарда. По сравнению с контролем как в ЛЖ, так и в ПЖ плотность коллагена (в об.%) увеличилась в 2 раза (в ЛЖ с $6,33 \pm 0,92$ до $12,32 \pm 0,69$ об.%, $p < 0,05$, а в ПЖ с $8,59 \pm 1,28$ до $16,71 \pm 1,01$ об.%, $p < 0,05$).

В хроническом эксперименте через 1 месяц после прекращения двухнедельного введения дофамина плотность коллагена в обоих желудочках также увеличилась в 2 раза по сравнению с контрольной серией (в ЛЖ с $7,50 \pm 0,85$ до $14,36 \pm 1,65$ об.%, $p < 0,05$, а в ПЖ с $6,83 \pm 0,77$ до $13,72 \pm 1,35$ об.%, $p < 0,05$).

Таким образом, даже однократное введение дофамина приводит к развитию выраженных изменений внеклеточного матрикса в миокарде обоих желудочков. Эти изменения сопоставимы с таковыми при длительном введении препарата. Иными словами, первая доза дофамина оказывает наиболее выраженное повреждающее действие на миокард.

В экстренной кардиологии при развитии кардиогенного шока в результате значительного поражения (некроз) миокарда ЛЖ при использовании стимуляторов адренергических рецепторов можно было бы ожидать развития отека легких из-за повышения сократительной способности миокарда интактного ПЖ. Однако в клинической практике при введении дофамина такие осложнения наблюдаются редко.

По нашим данным, однократное введение больших доз дофамина приводило к выраженным изменениям в миокарде как ЛЖ, так и ПЖ. Но если в клини-

ческой практике медикаментозное поражение миокарда ЛЖ не столь важно, поскольку в нем уже произошли тяжелые повреждения (некроз, ишемия), то токсическое воздействие дофамина на интактный ПЖ может играть самостоятельную роль в процессе выхода больного из кардиогенного шока.

Уже через 2 часа после введения препарата в миокарде ПЖ уменьшилась плотность КМЦ (с $83,31 \pm 1,45$ до $72,34 \pm 1,75$ об.%, $p < 0,05$), увеличились плотность коллагена (с $8,59 \pm 1,25$ до $16,83 \pm 1,39$ об.%, $p < 0,05$) и объем внеклеточного пространства (с $2,9 \pm 0,36$ до $4,19 \pm 0,48$ об.%, $p < 0,05$). В более поздние сроки после введения дофамина морфологические изменения усугублялись, достигая максимума через сутки. Структурные изменения, возникающие в миокарде ПЖ под влиянием дофамина, безусловно, ухудшают сократительную способность ПЖ. Как ни парадоксально, повреждающий эффект дофамина на миокард ПЖ препятствует развитию отека легких и в этот период играет позитивную роль для функционирования сердца как целостной системы.

Через 1 месяц после однократного введения больших доз дофамина изменения в ПЖ сохранялись. Достоверно уменьшилась плотность кардиомиоцитов ($p < 0,05$), а плотность коллагена оказалась в 2 раза больше ($p < 0,05$). Таким образом, даже однократное введение больших доз дофамина приводит к стойким фиброзным изменениям в миокарде ПЖ, что способствует нарушению микроциркуляции, трофики миокарда, дальнейшему прогрессированию фиброза и постепенному развитию у больного тотальной сердечной недостаточности.

При острой сердечной недостаточности почти всегда используются препараты, стимулирующие адренорецепторы. Нередко у больных возникает рефрактерность к проводимой терапии. Одной из ее причин могут быть последствия введения адреномиметиков.

Увеличение плотности коллагена через 2 часа после введения дофамина, вероятнее всего, связано с отеком и набуханием коллагеновых волокон и отчасти с появлением новых отростков фибробластов, из которых формируются тонкие волоконца, имеющие характеристику коллагена [5]. КМЦ окружены избыточным коллагеновым каркасом, как муфтой. Такое увеличение объемного отношения коллагена (в 5 раз в ЛЖ и в 2 раза в ПЖ), безусловно, приводит к нарушению метаболизма КМЦ, изменяет их трансмембранный потенциал и чувствительность рецепторного аппарата. То есть влияние адреномиметиков на миокард может быть причиной рефрактерности к терапии у части больных с острой сердечной недостаточностью.

Известно, что изменения фиброзного каркаса миокарда играют немалую роль в формировании сердечной недостаточности [6, 7]. Условия для ее развития соз-

даются как при избыточном образовании в миокарде коллагена, так и при его недостатке. В ПЖ коэффициент отношения плотности коллагена к ИММ через 1 месяц как после однократного, так и после длительного введения дофамина был достоверно больше, чем в ЛЖ. После однократного введения препарата это соотношение в ПЖ увеличилось с 8,3 до 19,9 ($p < 0,05$), а в ЛЖ – с 3,0 до 4,1. После двухнедельного введения дофамина этот коэффициент в ПЖ увеличился с 5,7 до 13,3 ($p < 0,05$), а в ЛЖ – с 4,4 до 8,0 ($p < 0,05$).

Заключение

Как при однократном, так и при длительном введении дофамина происходит увеличение фиброзно-

го каркаса миокарда, причем в остром опыте – в основном, в ПЖ, а при длительном введении препарата – как в ЛЖ, так и в ПЖ. Это свидетельствует о развитии в обеих ситуациях значительного морфологического «асинхронизма» ремоделирования левых и правых отделов сердца, что, безусловно, нарушает работу сердца как единого целого и приводит к нарушению сначала диастолической, а затем и систолической функции желудочков.

Выраженные изменения в миокарде желудочков, особенно в ПЖ, развивающиеся под влиянием дофамина, обуславливают необходимость четкого контроля за функциональным состоянием миокарда у больных, получавших большие дозы дофамина.

Литература

1. Александер Р.В., Шлант Р.К., Фастер В. и др., редакторы. Клиническая кардиология. Руководство для врачей. С-Пб.: Невский диалект; 2002.
2. Вебер В.Р. Клиническая фармакология. Учебное пособие. Великий Новгород; 2006.
3. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Прошина Л.Г., Жмайлова С.В. Динамика морфологических изменений миокарда крыс, возникших под влиянием больших доз дофамина. Морфология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Материалы докладов VIII Конгресса международной ассоциации морфологов. Орел, 2006:31.
4. Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Вебер В.Р., Губская П.М. Возможность обратного развития структурного ремоделирования миокарда левого и правого желудочков крыс, возникшего под влиянием больших и малых доз дофамина и адреналина. Материалы Российской научной конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения С.П.Боткина. СПб, 2007:109-110.
5. Целлариус Ю.Г. Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск: Наука; 1972.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002;3(11):7-11.
7. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000;(9):78-87.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА (ПО ДАННЫМ 5-МИНУТНЫХ И 24-ЧАСОВЫХ ЗАПИСЕЙ ЭКГ) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д.А. Аничков*, А.А. Платонова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом

Д.А. Аничков*, А.А. Платонова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

Цель. Оценить вариабельность сердечного ритма (ВСР) по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ у больных ревматоидным артритом (РА) и пациентов контрольной группы; изучить взаимосвязь показателей ВСР с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и клиническими характеристиками РА.

Материал и методы. Обследовано 90 больных РА и 30 пациентов контрольной группы. У всех пациентов регистрировали факторы риска ССЗ, у больных РА были оценены клинические характеристики РА, включая С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и суммарный показатель активности заболевания (disease activity score, DAS28). Проводили регистрацию ЭКГ в течение 5 мин и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Анализировали следующие параметры ВСР: для 5-минутных и 24-часовых записей – временные (time-domain) индексы (SDNN, rMSSD, pNN50); для 5-минутных записей – спектральные (LF, HF, отношение LF/HF) и нелинейные (SD1, SD2, SD21) показатели.

Результаты. Показатели ВСР, полученные при 24-часовых и 5-минутных записях ЭКГ (SDNN, rMSSD, pNN50), были существенно ниже у больных РА, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). По данным 5-минутных записей ЭКГ выявлена обратная корреляция всех временных (SDNN, rMSSD, pNN50), частотных (LF, HF) и нелинейных (SD1, SD2) параметров ВСР с уровнем СОЭ ($p < 0,05$). Наблюдалась также отрицательная корреляция суммарного показателя активности РА DAS28 и всех параметров ВСР (за исключением pNN50). Выявлена обратная взаимосвязь возраста и частотных параметров ВСР: у больных РА – LF и HF ($r = -0,27$; $p = 0,01$; $r = -0,2$; $p = 0,05$), у пациентов контрольной группы – HF и LF ($r = -0,54$; $p = 0,002$; $r = -0,51$; $p = 0,005$; соответственно). Значимых взаимосвязей с другими показателями выявлено не было. По данным 24-часовой записи ЭКГ выявлена обратная зависимость всех временных параметров ВСР от показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ и DAS28).

Заключение. У больных РА наблюдается снижение всех показателей ВСР. Выявлена взаимосвязь параметров ВСР с показателями воспалительной активности РА. Снижение ВСР в сочетании с высокой активностью РА может быть неблагоприятным фактором развития ССЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, вариабельность сердечного ритма.

РФК 2009;1:77-82

Clinical significance of heart rate variability indexes derived from 5-minute and 24-hour ECG recordings in patients with rheumatoid arthritis

D.A. Anichkov*, A.A. Platonova

Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Leninsky prosp. 8, korp. 10, Moscow, 117049 Russia

Aim. To estimate heart rate variability (HRV) from 5-min and 24-h electrocardiogram (ECG) recordings in female patients with rheumatoid arthritis (RA) and patients of control group, to analyze association between HRV indexes and cardiovascular risk factors and RA-related clinical characteristics.

Material and Methods. 90 female patients with RA and 30 healthy subjects matching for age were included in the study. The baseline evaluation included a physical examination, assessment of the cardiovascular risk factors and RA clinical characteristics, laboratory tests, 5-min and 24-hour ECG recordings. We analyzed the time-domain (SDNN, rMSSD, pNN50), frequency-domain (LF, HF, LF/HF ratio) and nonlinear indexes (SD1, SD2, SD21) of HRV from 5-min ECG recording and the time-domain (SDNN, rMSSD, pNN50) indexes from 24-h ECG recordings.

Results. Patients with RA had lower HRV in comparison with control subjects ($p < 0,05$). We got the following results for 5-min ECG recordings: time-domain (SDNN, rMSSD, pNN50), frequency-domain (LF, HF) and nonlinear indexes (SD1, SD2) negatively correlated with erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p < 0,05$). All parameters of HRV (except for pNN50) strongly negatively correlated with disease activity score (DAS28). LF and HF levels depended on age. The analysis of 24-h ECG recordings showed negative correlation of time-domain indexes (SDNN, rMSSD, pNN50) with DAS28 and ESR.

Conclusion. Reduced HRV is associated with inflammation activity in patient with RA. Low level of HRV and high RA activity are unfavorable cardiovascular factors.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, heart rate variability.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:77-82

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

В нескольких эпидемиологических исследованиях продемонстрирована высокая частота сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда и внезапной смерти, у больных РА [1, 2]. По данным исследования случай-контроль, включавшего более чем 34 тыс. пациентов с РА и более 103 тыс. контрольных лиц, максимальный риск инфаркта миокарда наблюдается у женщин в возрасте до 40 лет и не зависит от традиционных факторов риска [3]. Предполагается, что

основная причина повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости у больных РА – ускоренное развитие атеросклероза [4].

В то же время, роль «традиционных» факторов риска (возраста, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ожирения) в генезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА не столь очевидна, как у лиц в общей популяции [5]. В нескольких исследованиях выявлены дополнительные факторы неблаго-

приятного прогноза в отношении ССЗ у пациентов с РА: высокая активность заболевания [6]; наличие внесуставных проявлений [7,8]; серопозитивность по ревматоидному фактору [9]. В популяционном исследовании H. Maradit-Kremers и соавт. было показано, что увеличение СОЭ (более 60 мм/ч) – независимый дополнительный фактор риска ССЗ и смерти от них у пациентов с РА [10]. Повышение другого воспалительного маркера, С-реактивного белка, четко взаимосвязано с прогрессированием атеросклероза в общей популяции и является дополнительным фактором риска ССЗ у пациентов РА [11,12].

Возможный дополнительный фактор неблагоприятного прогноза в отношении ССЗ у больных РА – низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР). Известно, что снижение ВСР – независимый предиктор внезапной смерти и фатальных аритмий [13-16]. В нескольких исследованиях продемонстрирована обратная взаимосвязь ВСР и маркеров воспаления [17-21]. Единичные работы посвящены значению ВСР у пациентов РА; авторы применяли метод суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру [22-24]. В то же время, анализ ВСР по данным краткосрочных записей ЭКГ (от 2 до 5 мин) в положении лежа – достаточно простой тест, имеющий прогностическую значимость [14,25,26,27], роль которого у больных РА не изучена.

Цель работы – оценить ВСР по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ у больных РА и контрольных лиц; изучить взаимосвязь показателей ВСР с факторами риска ССЗ и клиническими характеристиками РА.

Материал и методы

Пациенты

В исследование включены 90 пациентов с РА и 30 соответствующих по возрасту здоровых лиц. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, контрольная группа сформирована из сотрудников и их родственников. Исследование проводилось в период с мая 2006 по сентябрь 2008 года.

Критериями включения были женский пол, возраст 35-65 лет, диагноз РА (по критериям АРА 1987 г.), информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация в анамнезе, клинические проявления ХСН II-IV ФК, клапанные пороки сердца, периферический атеросклероз (с клиническими проявлениями), гемодинамически значимые аритмии, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, полинейропатия, наличие факторов риска, требующих немедленного назначения терапии – повышение АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. и

ОХС ≥ 8 ммоль/л, уже проводимая антигипертензивная, липидснижающая терапия, верифицированный диагноз сахарного диабета 1-го или 2-го типа, клинически значимые заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, диффузный токсический зоб), онкологические заболевания, острые воспалительные заболевания, психические заболевания, алкоголизм и употребление наркотиков, прием психотропных препаратов, а также прием препаратов, влияющих на ВСР (в том числе β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, антиаритмических препаратов).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации.

Протокол исследования

Проведено исследование случай-контроль с соотношением пациентов и контрольных лиц 3:1. Проводилось тщательное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза для выявления факторов риска ССЗ, антропометрические измерения (рост, вес, расчет индекса массы тела [ИМТ], окружности талии и бедер, их отношения [ОТ/ОБ]). У пациентов с РА оценивали суставной статус (счет припухших, болезненных суставов, индекс Ричи), проводили оценку внесуставных проявлений и длительности заболевания. Пациентам с РА проводилась оценка боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Суммарную активность РА оценивали с помощью показателя активности заболевания – Disease Activity Score (в модификации DAS28, которая включает число болезненных суставов из 28, число припухших суставов из 28, уровень СОЭ и общее состояние здоровья пациента по ВАШ). Определяли концентрацию глюкозы крови натощак, уровень общего холестерина, а также количество лейкоцитов, уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). Пациентам с РА определяли РФ в сыворотке крови. Всем пациентам и контрольным субъектам проводились 5-минутные записи ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ с анализом ВСР. Все процедуры проводили в утренние часы, в период от 10:00 до 12:00.

Методы анализа ВСР

Для анализа ВСР проводили запись ЭКГ компактным Холтеровским регистратором МТ-100 с частотой дискретизации сигнала 500 Гц (фирма Schiller, Швейцария) в течение 10 мин в положении пациента лежа при произвольном дыхании в тихой комнате. Последовательности RR-интервалов (в виде файла ASCII) экспортировали в программу HRV Analysis Software [28] (любезно предоставлена Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Финляндия). При необходимости проводили ручную коррекцию и маркировку QRS комплексов. Для анализа

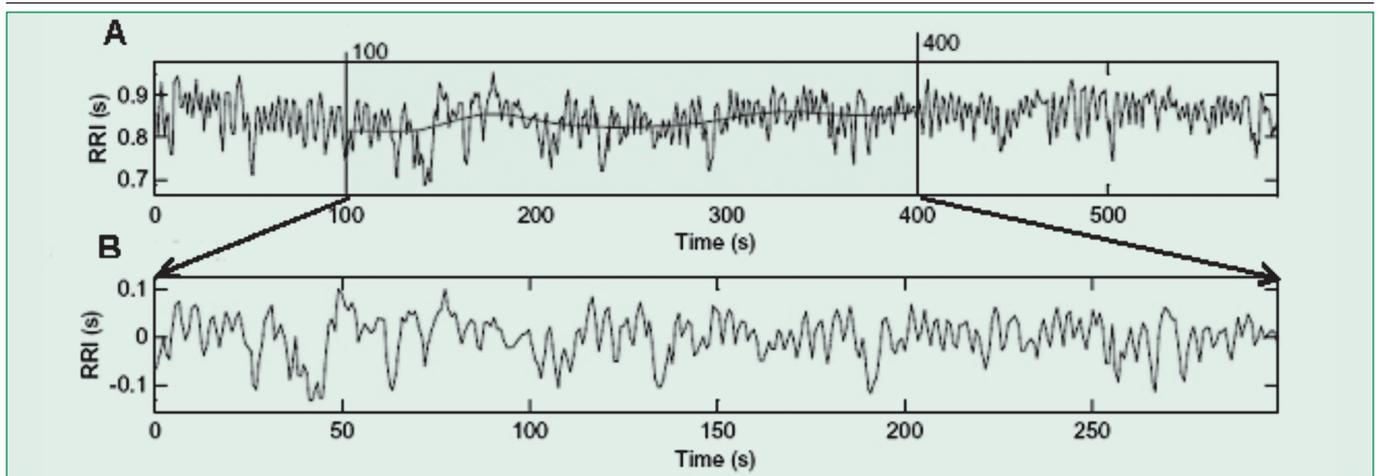


Рисунок 1. Выбор 5-минутного фрагмента последовательности RR-интервалов
 А – 10-минутная запись, В – выбранный 5-минутный фрагмент

5-минутных фрагментов в каждой 10-минутной записи последовательности RR интервалов выбирали участок между 100 и 400 с (рис. 1). Оценивали следующие параметры: SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R), rMSSD (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R), pNN50 (доля соседних синусовых интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс.). В качестве нелинейных параметров ВСП определяли «размерность» графика Пуанкаре (SD1 – «ширина графика», SD2 – «длина графика», SD21 – их отношение) [29].

Для спектрального (частотного) анализа ВСП применяли быстрое преобразование Фурье. Оценивали высокочастотный компонент спектра (HF) в диапазоне 0,15-0,40 Гц, низкочастотный (LF) – 0,04-0,15 Гц, а также их отношение (LF/HF). Для статистического анализа применяли «исходные» данные (в мс2).

Сразу после регистрации ЭКГ в течение 10 мин прибор Schiller MT-100 устанавливали для проведения суточное мониторирование ЭКГ. Пациентам рекомендовали соблюдать обычный режим активности и вести дневник с указанием происходящих событий и времени ночного сна. Анализ ВСП проводили с помощью программы MT-200 (Schiller, Швейцария), входящей в комплект поставки Холтеровской системы. После автоматической обработки проводили тщательную коррекцию и маркировку QRS комплексов. Время ночного сна устанавливали с учетом данных дневника пациента. Анализировали временные параметры – SDNN, rMSSD, pNN50.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc, США). Нормальность распределения переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количе-

ственные переменные в случае нормального распределения представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, при отклонении от нормального – в виде медианы и квартилей. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера, количественных – с помощью критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи ВСП с факторами риска и характеристиками РА проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика больных РА и контрольных лиц

Факторы риска ССЗ у больных РА и у контрольных лиц представлены в табл. 1. Ранние ССЗ у ближайших родственников чаще регистрировались у больных РА, чем у контрольных лиц ($p = 0,045$). По остальным показателям группы статистически значимо не различались.

Клиническая характеристика пациентов с РА представлена в табл. 2. Все пациенты получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами; 21 пациент – глюкокортикостероидами (преднизолон от 5 до 30 мг/сут); 48 пациентов получали лечение метотрексатом (в дозе 7,5 – 15 мг/нед).

Показатели ВСП у больных РА и контрольных лиц

У больных РА все временные, частотные и нелинейные (характеристики графика Пуанкаре SD1, SD2) параметры ВСП, полученные при 5-минутных записях ЭКГ, были статистически значимо ниже, чем у контрольных лиц (табл. 3). Все параметры ВСП (SDNN, rMSSD и pNN50) по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных РА также были статистически

Таблица 1. Факторы риска ССЗ у пациентов с РА и контрольных лиц

Показатель	Больные РА (n=90)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, лет	48,5±9	45±11	0,17
ИМТ>30 кг/м ² , n (%)	15 (17)	5 (17)	0,6
ОТ/ОБ> 0,85, n (%)	26 (29)	8 (27)	0,8
Ранние ССЗ у ближайших родственников, n (%)	46 (51)	9 (30)	0,045
Курящие, n	17 (19)	10 (33)	0,42
Постменопауза, n (%)	56 (62)	13 (43)	0,07
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (13)	8 (27)	0,09

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с РА

Показатель	Больные РА (n=90)
Боль по ВАШ, мм	50 (21,2; 70)
Утренняя скованность, мин	60 (30; 120)
Более 2 припухших суставов, n (%)	54 (60)
Высокая активность по DAS28 (>5,1), n (%)	21 (23)
Внесуставные проявления, n (%)	25 (28)
Длительность РА, лет	7,5
Серопозитивность, n (%)	61 (68)
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6 (5,5; 7,4)
СОЭ, мм/ч	20 (11; 34)
СРБ ≥5 мг/л, n (%)	60 (67)
Проводимая терапия:	
Глюкокортикостероиды, n (%)	21 (23)
Метотрексат, n (%)	48 (53)

значимо снижены по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3).

Взаимосвязь ВСР с факторами риска ССЗ и характеристиками РА

Проведена оценка взаимосвязи показателей ВСР с факторами риска ССЗ (возрастом, ИМТ, АД, наличием ранних ССЗ у ближайших родственников, курением, уровнями холестерина и глюкозы). По данным 5-минутных записей ЭКГ выявлена обратная взаимосвязь возраста и частотных параметров ВСР: у больных

РА – LF и HF ($R=-0,27$; $p=0,01$; $R=-0,2$; $p=0,05$), у контрольных лиц – HF и LF ($R=-0,54$; $p=0,002$; $R=-0,51$; $p=0,005$, соответственно). Другие зависимости не обнаружены.

По данным 24-часовых записей ЭКГ, в группе контроля наблюдалась обратная взаимосвязь $pNN50$ с возрастом ($R=-0,48$; $p=0,006$).

Далее была проведена оценка взаимосвязи ВСР и показателей воспалительной активности РА. По данным 5-минутных записей ЭКГ выявлена обратная зависимость всех временных (SDNN, rMSSD, pNN50), частотных (LF, HF) и нелинейных параметров ВСР (SD1, SD2) от уровня СОЭ (табл. 4). Наблюдалась также отрицательная корреляция суммарного показателя активности РА DAS28 и всех параметров ВСР (за исключением pNN50). Статистически значимых взаимосвязей с другими показателями выявлено не было.

По данным 24-часовой записи ЭКГ (табл. 5) выявлена обратная зависимость всех временных параметров ВСР от показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ и DAS28), а также rMSSD и СРБ.

Обсуждение

В нашей работе выявлено достоверное снижение всех показателей ВСР у пациентов РА по сравнению с контрольной группой. Как известно, снижение ВСР – независимый предиктор внезапной сердечно-сосу-

Таблица 3. Показатели ВСР у больных РА и контрольных лиц

Показатель	Больные РА (n=90)	Контрольная группа (n=30)	p
5-минутные записи ЭКГ			
SDNN, мс	24 (18; 34)	36,0 (24,5; 43,5)	0,001
rMSSD, мс	19,8 (16; 28,7)	30,5 (23,2; 47,5)	<0,001
pNN50, %	1,2 (0,3; 5,9)	7,4 (2,8; 29,4)	<0,001
LF, мс ²	50 (23; 94)	147,5 (64,5; 239)	0,008
HF, мс ²	50 (25; 103)	124,5 (55,5; 303,5)	<0,001
LF/HF	1,35 (0,88; 2,45)	0,92 (0,61; 1,29)	0,049
SD1, мс	14,2 (11,6; 20,6)	21,8 (16,8; 34,1)	<0,001
SD2, мс	37,7 (29; 54,5)	56,3 (43; 67,9)	<0,001
SD21	2,5 (2,0; 3,0)	2,32 (1,70; 2,9)	0,19
24-часовые записи ЭКГ			
SDNN, мс	102,5 (84; 123)	116,8 (101; 127)	0,013
rMSSD, мс	27,5 (21; 37)	38,5 (27; 45)	0,02
pNN50, %	4 (2,3; 8,7)	13,9 (3,9; 17,4)	0,003

Таблица 4. Взаимосвязь ВСР (по данным 5-минутных записей ЭКГ) и показателей воспалительной активности РА

Показатель	СОЭ		DAS28	
	R	p	R	p
SDNN	-0,4	<0,0001	-0,28	0,007
rMSSD	-0,38	<0,0001	-0,28	0,007
pNN50	-0,3	0,003	-0,18	0,08
LF	-0,4	<0,0001	-0,26	0,014
HF	-0,35	0,0006	-0,21	0,04
SD1	-0,38	<0,0001	-0,27	0,007
SD2	-0,43	<0,0001	-0,28	0,008

Здесь и в табл. 5: DAS28 – Disease Activity Score, показатель активности заболевания; R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

дистой смерти и фатальных аритмий, что было показано в ряде работ у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа [13-15]. В единственной работе по прогностическому значению ВСР, выполненной в небольшой группе больных РА, продемонстрировано ухудшение долгосрочного прогноза в отношении сердечно-сосудистой смертности у лиц с низкой ВСР [23].

Снижение частотных параметров ВСР с возрастом, наблюдающееся в нашем исследовании у больных РА и контрольных лиц, подтверждается данными литературы [30].

Нами обнаружена четкая взаимосвязь ВСР с воспалительной активностью заболевания у обследованных больных РА. Взаимосвязь с традиционными факторами риска ССЗ (за исключением возраста) не выявлена. Ассоциация параметров ВСР, полученных при регистрации 5-минутных записей ЭКГ, и показателей активности РА продемонстрирована впервые. По литературным данным, у больных РА применялось только суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру [22-24]. В одной работе не оценивалась корреляция ВСР и активности РА [22]. Е.Я. Парнес и соавт. обнаружили, что у больных РА высокая активность РА сочетается с низкими показателями ВСР [23]. Однако авторы не применяли современные методы оценки активности РА, такие как DAS28. В исследовании, выполненном нами ранее, выявлена негативная корреляция SDNN и SDANN с числом припухших суставов, суставным индексом Ричи и DAS [24].

По данным ряда исследований, проведенных у клинически здоровых лиц и у больных ССЗ, повыше-

ние уровней маркеров воспаления ассоциируется со снижением ВСР [31]. Так, А. Sajadieh и соавт. обследовали лиц (n=643), не имеющих клинических признаков ССЗ, с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ. Была выявлена обратная корреляционная зависимость ВСР и маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) [20]. Эти данные подтверждены в исследовании Т. Madsen и соавт. [21], проведенном у пациентов с ИБС. Используя краткосрочные записи ЭКГ (от 2 до 10 мин), различные группы авторов продемонстрировали взаимосвязь маркеров воспаления (СРБ, интерлейкина-6) и параметров ВСР (временных и частотных) [17,19,32].

Основная концепция, объясняющая корреляцию ВСР и маркеров воспаления, – существование взаимосвязи между активностью парасимпатической нервной системы и продукцией цитокинов. В эксперименте показано, что стимуляция блуждающего нерва подавляет высвобождение фактора некроза опухолей – альфа (ФНО-α) [33]. Этот эффект был подтвержден на экспериментальных моделях сепсиса [34] и инфаркта миокарда [35], что дало основание сформулировать гипотезу «воспалительного рефлекса» [36]. В недавно опубликованном исследовании А.Л. Marsland и соавт. [37] гипотеза «воспалительного рефлекса» подтверждена у клинически здоровых лиц. Нарастание активности блуждающего нерва, вызванное контролируемым дыханием и документированное анализом ВСР, сопровождалось снижением продукции ФНО-α и интерлейкина-6, индуцированной in vitro липополисахаридом [37].

Клиническое применение полученных нами данных возможно при стратификации риска ССЗ у больных РА, в частности внезапной коронарной смерти, частота которой при РА выше, чем в популяции [38]. ВСР – доказанный предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции и у больных ССЗ [13-16]. Определение ВСР по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ рекомендовано в качестве одного из неинвазивных тестов стратификации риска внезапной смерти у больных ИБС [39]. Высокая воспалительная активность РА увеличивает риск смерти от ССЗ [6,10], поэтому при выявлении сниженной ВСР у больного РА с высокой активностью заболевания желательнее рассмотреть возможность дальнейшего обследования (включая методы оценки субклинического атероскле-

Таблица 5. Взаимосвязь ВСР (по данным 24-часовых записей ЭКГ) и показателей воспалительной активности РА

Показатель	СРБ	СОЭ	DAS28			
	R	p	R	p	R	p
SDNN	-0,18	0,07	-0,38	<0,001	-0,3	0,003
rMSSD	-0,21	0,042	-0,28	0,006	-0,22	0,035
pNN50	-0,18	0,07	-0,3	0,003	-0,23	0,029

роза) и, при необходимости, терапии статинами, эффективность которых при РА продемонстрирована в нескольких исследованиях [40].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Проведено одномоментное исследование, поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования с вовлечением большего числа пациентов с оценкой динамики параметров ВСР у больных РА под влиянием проводимой терапии. При использовании новых методов оценки ВСР (турбулентность сердечного ритма, фрактальный анализ, способность сердечного

ритма к замедлению) возможно, будут выявлены более четкие взаимосвязи с воспалительной активностью РА.

Заключение

У больных РА наблюдается снижение всех показателей ВСР по данным как 5-минутных, так и 24-часовых записей. Выявлена взаимосвязь ВСР (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) с показателем воспалительной активности РА (СОЭ, СРБ, DAS28). Снижение ВСР в сочетании с высокой активностью РА может быть неблагоприятным фактором в отношении развития ССЗ.

Литература

1. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:36-40.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
3. Arden N.K., Edwards C.J., Fisher D.J. et al. The increased risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis is greatest in young women and is not due to traditional risk factors [abstract OP2]. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 1:i1. Available from URL: http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/45/suppl_1/i1
4. Szekanecz Z., Kerekes G, Der H, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:349-58.
5. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2737-45.
6. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol.* 2005;32(3):430-4.
7. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):70-5.
8. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30.
9. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol.* 1997;24(3):445-51.
10. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722-32.
11. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1219-23.
12. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и др. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2007;79(5):9-14.
13. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, Yamane K, Kohno N. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;64(1):51-8.
14. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation.* 2000;102(11):1239-44.
15. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998; 1;82(11):1323-8.
16. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(10):899-908.
17. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med.* 2007;13(3-4):178-84.
18. Psychari SN, Apostolou TS, Iliodromitis EK, et al. Inverse relation of C-reactive protein levels to heart rate variability in patients after acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):64-71.
19. Kon H, Nagano M, Tanaka F, et al. Association of decreased variation of R-R interval and elevated serum C-reactive protein level in a general population in Japan. *Int Heart J.* 2006;47(6):867-76.
20. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J.* 2004;25(5):363-70.

21. Madsen T, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12(3):216-22.
22. Evrengül H, Dursunoglu D, Cobankara V, et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004;24(4):198-202.
23. Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В., Стрюк Р.И. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма. *Тер арх* 2005;(9):77-80.
24. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):777-83.
25. Liao D, Carnethon M, Evans GW, et al. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes.* 2002;51(12):3524-31.
26. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2003;107(4):565-70.
27. Steeds R, Fletcher J, Smith M, et al. Prognostic significance of early short-term measurements of heart rate variability following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;94(10):1275-8.
28. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;76(1):73-81.
29. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas.* 2007;28(3):287-300.
30. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381-5.
31. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(10):1305-12.
32. Nolan RP, Reid GJ, Seidelin PH, Lau HK. C-reactive protein modulates vagal heart rate control in patients with coronary artery disease. *Clin Sci (Lond).* 2007;112(8):449-56.
33. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2002;405:458-62.
34. Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med.* 2005;201(7):1113-23.
35. Mioni C, Bazzani C, Giuliani D, et al. Activation of an efferent cholinergic pathway produces strong protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2621-8.
36. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420:853-9.
37. Marsland AL, Gianaros PJ, Prather AA, et al. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosom Med.* 2007;69(8):709-16.
38. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11.
39. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1179-99.
40. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol.* 2008;27(3):281-7.

И ВНОВЬ О БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ЧТО ЖЕ РЕКОМЕНДОВАТЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ?

С.Ю. Марцевич*

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

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

И вновь о бета-адреноблокаторах при артериальной гипертензии. Что же рекомендовать практическому врачу?

С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10
Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

Анализируется роль бета-блокаторов (ББ) в лечении артериальной гипертензии с позиций доказательной медицины и международных клинических рекомендаций. Представлены данные последних мета-анализов, сравнивавших влияние ББ и других классов антигипертензивных препаратов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, доказательная медицина.

РФК 2009;1:83-86

Once again about beta-adrenoblockers in arterial hypertension. What should doctor recommend to the patient?

S.Y. Martsevich*

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia
Chair of Evidence Based Medicine, Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov,

The role of beta-blockers (BB) in arterial hypertension therapy is discussed from the evidence based medicine point of view and according to international guidelines. Data of the latest meta-analysis comparing effects of BB and other antihypertensive drugs on a probability of cardio-vascular complications are presented.

Key words: arterial hypertension, beta-adrenoblockers, evidence based medicine.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:83-86

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

Введение

Бета-адреноблокаторы (ББ) – группа препаратов, использующихся в кардиологии более 40 лет для лечения самых различных заболеваний. Первым показанием к назначению ББ стала ишемическая болезнь сердца (ИБС). Первоначально их использовали только как препараты, обладающие антиангинальным действием, впоследствии стало ясно, что они способны оказывать намного более значимое действие – снижать вероятность осложнений ИБС, в первую очередь у больных, перенесших инфаркт миокарда. Довольно скоро после внедрения в клиническую практику ББ стали использовать и как антигипертензивные препараты, они неоднократно тестировались в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) по предупреждению осложнений артериальной гипертензии (АГ), оспаривая первенство, в первую очередь, с диуретиками [1-5]. Наконец, с конца 90-х годов стала очевидной еще одна сфера применения ББ: было доказано, что эти препараты (правда, не все, а лишь некоторые представители этой группы) способны улучшать (и весьма существенно) прогноз жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Иными словами, к концу 90-х годов XX века ББ вошли в арсенал клинициста практически при всех основных сердечно-сосудистых заболеваниях.

В настоящее время, когда появился ряд новых самых раз-

личных лекарственных препаратов, возникает вопрос, какова роль ББ, сохранили ли они свои позиции в лечении всех названных выше заболеваний, или появившиеся новые группы препаратов сделали ББ менее значимыми. Если говорить о лечении ИБС (во всех ее формах), то здесь роль ББ никак не изменилась и эти препараты являются обязательными для каждого больного, что четко отражено в современных международных и национальных клинических рекомендациях. То же самое можно сказать и о лечении хронической сердечной недостаточности – ББ необходимы каждому больному, если только нет противопоказаний к их назначению. Сложнее ответить на вопрос, сохранили ли свои позиции ББ при лечении АГ. Именно этому посвящена настоящая публикация.

Роль бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии

Как уже отмечалось, к концу 90-х годов XX века ББ рассматривались (наряду с диуретиками) как основная группа антигипертензивных препаратов (АГП), что было закреплено в соответствующих клинических рекомендациях. После этого ББ стали использоваться в РКИ как препараты сравнения. Первое «соревнование» с новыми АГП ББ не проиграли (исследование STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2) [6], последующие РКИ давали не-

однозначные в отношении ББ результаты. Однако с позиций доказательной медицины лишь в одном РКИ были выявлены явные преимущества нового АГП (антагониста рецепторов ангиотензина лозартана) перед ББ во влиянии на первичную конечную точку: в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) было показано, что ББ атенолол, вызывая такое же, как и лозартан, снижение АД, существенно уступал последнему во влиянии на вероятность осложнений АГ: сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта (комбинированная первичная конечная точка). При этом атенолол вызывал больше побочных действий, чем лозартан [7]. Следует отметить, однако, что исследование LIFE проводилось у селективной группы больных с четкими признаками гипертрофии левого желудочка и его результаты вряд ли могут быть распространены на всю популяцию больных АГ.

Убеждая в преимуществах новых АГП перед ББ, обычно вспоминают результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm), в котором было показано, что длительная терапия, основанная на дигидропиридиновом антагонисте кальция амлодипине (с возможным добавлением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла), имеет преимущества в отношении влияния на осложнения АГ (в первую очередь, развития сахарного диабета) по сравнению с терапией, основанной на ББ (с возможным добавлением тиазидного диуретика) у всех пациентов с АГ [8]. Следует отметить, однако, что с позиций строгой доказательной медицины исследование ASCOT-BPLA нельзя трактовать как однозначное поражение ББ и диуретиков: во влиянии на первичную конечную точку (смерть от ишемической болезни сердца или развитие нефатального инфаркта миокарда) они достоверно не уступали препаратам сравнения, а все преимущества терапии амлодипином в комбинации с периндоприлом доказываются исходя из их влияния на вторичные конечные точки.

В других крупных РКИ, в которых изучались ББ (INVEST, NORDIL), они достоверно не отличались по влиянию на первичные конечные точки от сравниваемых с ними более новых АГП [9, 10].

Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии с точки зрения доказательной медицины: результаты мета-анализов

В последние годы был проведен целый ряд мета-анализов, обобщивших вклад разных АГП во влиянии на исходы АГ. Роль ББ в лечении АГ в них была оценена несколько по-разному.

В мета-анализ, выполненный коллективом исследователей-специалистов по лечению АГ (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration), были включены данные 29 РКИ (162 341 больной), в которых сравнивалась эффективность различных АГП как с плацебо, так и между собой.

Результаты этого мета-анализа однозначно продемонстрировали, что главным условием уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений является снижение уровня АД, выбор же препарата не имеет существенного значения [11]. ББ ничем не отличались от других групп АГП как по влиянию на общую смертность, так и по влиянию на отдельные сердечно-сосудистые осложнения, в том числе и мозговой инсульт. В этом анализе, правда, не оценивалось влияние препаратов на развитие новых случаев сахарного диабета.

Мета-анализ, выполненный учеными из Швеции и опубликованный в 2005 г. в том же журнале Lancet, был конкретно ориентирован на установление роли именно ББ в лечении АГ. В нем были использованы результаты 13 РКИ (105 951 больной). Оказалось, что ББ не отличаются от других АГП по влиянию на общую смертность и вероятность возникновения инфаркта миокарда, но при этом уступают другим АГП во влиянии на риск мозгового инсульта (хотя существенно превосходят при этом плацебо) [12].

С самого начала применения ББ в клинике было обращено внимание на возможность их неблагоприятного влияния на некоторые показатели метаболизма, в первую очередь на обмен глюкозы и обмен липидов. Эти данные получили подтверждение в ряде РКИ, в том числе упоминавшихся выше [7].

Проведенный мета-анализ (22 РКИ у 143 153 больных АГ без признаков сахарного диабета при включении в исследование) подтвердил, что ББ существенно уступают другим АГП и плацебо во влиянии на вероятность возникновения новых случаев сахарного диабета, однако превосходят при этом диуретики [13].

В 2008 г. были опубликованы результаты еще одного крупного мета-анализа (в него были включены данные 31 исследования, в которых участвовало более 190 000 больных), выполненного все тем же коллективом исследователей-специалистов по лечению АГ (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration), целью которого было сравнить действие различных групп АГП у больных АГ разного возраста [14]. В этом мета-анализе вновь не было выявлено различий во влиянии ББ и ИАПФ или антагонистов кальция на вероятность осложнений АГ как у пожилых больных (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста.

Наконец, в конце 2008 г. появился очередной мета-анализ, выполненный группой ученых под руководством F. Messerli, целью которого было оценить эффективность ББ в первичной профилактике сердечной недостаточности у больных АГ. В этот анализ были включены 12 РКИ, в которых участвовало 112 177 больных с АГ. В анализ включались только те РКИ, в которых отслеживались новые случаи развития сердечной недостаточности [15]. В этом мета-анализе было показано, что ББ не уступают другим группам АГП, но и не превосходят их в способности предупреждать развитие сердечной недостаточности. Еще раз был подтвержден известный вывод о том, что главным является снижение АД как такового. Анализ вторичных исходов показал, что ББ не отличаются от

других АГП по влиянию на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от инфаркта миокарда. Было выявлено, однако, что ББ увеличивают риск мозгового инсульта на 19% у пожилых больных. Именно последнее наблюдение дало повод авторам сделать вывод, что ББ не должны использоваться как препараты первой линии для предупреждения сердечной недостаточности.

Несмотря на внешнюю противоречивость заключений разных мета-анализов, оценивавших роль ББ в лечении АГ, выводы из них, с нашей точки зрения, в целом представляются достаточно однозначными. Во-первых, очевидно, что ББ так же положительно, как и другие АГП, влияют на показатели смертности, как общей, так и от сердечно-сосудистых осложнений. Во-вторых, ББ не уступают другим АГП по влиянию на вероятность развития ИБС и ее осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. В-третьих, столь же очевидно, что ББ уступают другим АГП в способности предупреждать новые случаи сахарного диабета. Менее ясен вопрос о роли ББ в предупреждении мозгового инсульта, особенно у пожилых больных.

Следует сказать и о том, что во все названные выше мета-анализы включались РКИ, в которых назначались ББ первого поколения. Причина этого проста: РКИ с ББ нового поколения у больных с АГ просто не проводились. Нет ни одного крупного РКИ, проведенного с ББ, имеющими дополнительные вазодилатирующие свойства (например, с карведилолом), а также с высокоселективными ББ (в первую очередь, с бисопрололом). Поэтому с позиций доказательной медицины просто невозможно ответить на вопрос, какова роль ББ второго поколения в лечении АГ. То, что разные ББ отличаются между собой как по влиянию на отдельные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, так и на отдаленные результаты лечения, говорят результаты немногочисленных РКИ, в которых сравнивали между собой разные ББ. Среди таких РКИ надо назвать, в первую очередь, исследование COMET (в котором сравнивали метопролол и карведилол у больных с хронической сердечной недостаточностью) и исследование GEMINI (в котором сравнивали эти же препараты у больных с сахарным диабетом).

Современные рекомендации о месте бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии

Возникает вопрос, как вести себя практическому врачу в отношении тактики применения ББ у больных с АГ. С одной стороны, нельзя не обращать внимания на данные доказательной медицины, свидетельствующие о меньшей эффективности и безопасности ББ у определенных категорий больных. С другой стороны, наличие в арсенале новых ББ, обладающих более выгодными свойствами по сравнению со старыми ББ, пусть и не имеющих доказанного действия в отношении долгосрочных результатов лечения, делает их весьма привлекательными для практического врача.

Ответ на это вопрос, с нашей точки зрения, достаточно

прост. Врач должен в максимальной степени следовать существующим клиническим рекомендациям, документам, составляющимся большими коллективами экспертов, в максимальной степени обобщающих как данные доказательной медицины (в первую очередь), так и (при их отсутствии) существующий клинический опыт. Если посмотреть на рекомендации по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, то в них отмечается, что главным принципом терапии должно быть достижение так называемых целевых цифр АД (с этим принципом соглашаются практически все) и что все современные группы АГП в целом при соблюдении этого условия одинаково влияют на исходы АГ [16].

В основе выбора конкретной группы АГП рекомендации видят дополнительные показания и противопоказания к их назначению. Такими дополнительными показаниями к назначению ББ в рекомендациях 2007 г. считается, в первую очередь, наличие ишемической болезни сердца, проявляющейся в виде стенокардии напряжения, или перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, различных видов тахикардий. В то же время рекомендации не советуют использовать ББ в качестве препаратов первой линии у больных, склонных к развитию сахарного диабета (т.е. больных с метаболическим синдромом и значительно выраженными отдельными его компонентами). Следует отметить, что ни в одних рекомендациях ББ не считаются противопоказанными при наличии сахарного диабета, поскольку существует ряд крупных РКИ, в которых ББ с самой лучшей стороны проявили себя при назначении таким больным [17, 18].

Необходимо отметить, что рекомендации за редким исключением не выделяют каких-то отдельных препаратов внутри класса: вопрос выбора конкретного лекарственного препарата остается исключительно за практическим врачом. В самом общем виде рекомендации отмечают лишь, что избранный препарат должен быть удобен для применения, обладать способностью поддерживать эффект в течение 24 ч, чтобы его можно было принимать 1 раз в день. Напомним, что далеко не все существующие ББ обладают такой способностью. Среди препаратов, которые можно назначать 1 раз в день, надо назвать бисопролол, небиволол, бетаксоллол, а также лекарственные формы метопролола продленного действия. Кроме того, рекомендации отмечают важность того, чтобы препарат обладал хорошей переносимостью. Из ББ наилучшей переносимостью, как известно, обладают препараты, имеющие высокую селективность действия в отношении β_1 адренорецепторов, – бисопролол, небиволол, бетаксоллол.

В отношении возможного отрицательного влияния ББ у больных с риском развития сахарного диабета в рекомендации сделана оговорка, что это может не иметь отношения к двум ББ, обладающим дополнительными вазодилатирующими свойствами, – карведилолу и небивололу, однако этот вывод фактически основан на формальной логике и не подкреплен никакими доказательными данными: нет ни

одного крупного РКИ, в котором изучали бы эффект этих двух ББ у больных с АГ.

Говоря о последних рекомендациях по лечению АГ, следует отметить, что в них значительно расширился круг больных, которым сразу же должна назначаться комбинированная терапия АГП. К таким больным относят как больных со значительным повышением АД (систолическим – более чем на 20 мм рт.ст., диастолическим – более чем на 10 мм рт.ст.), так и больных с менее значительным повышением АД, но имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений с множественными факторами риска, субклиническим поражением органов, ассоциированными клиническими состояниями, сахарным диабетом, нарушенной функцией почек.

Комбинированная терапия с использованием бета-адреноблокаторов

Для ББ наиболее выгодными комбинациями являются их сочетания с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Комбинация ББ с тиазидными диуретиками с успехом использовалась в ряде крупных РКИ, она является нежелательной лишь для больных с повышенным риском развития сахарного диабета (в первую очередь, у больных с метаболическим синдромом), а вовсе не у всех больных, как может показаться при рассмотрении рисунка о желательных и нежелательных

комбинациях АГП, приводимого в рекомендациях.

В последнее время все большая роль в лечении АГ отводится так называемым фиксированным комбинациям АГП. Главным доводом в пользу широкого использования таких препаратов является большая приверженность больных к приему таких препаратов, и с этим трудно не согласиться. Высокая эффективность начала терапии с фиксированной комбинацией АГП была недавно продемонстрирована в исследовании ACCOMPLISH [19]. Если говорить о ББ, то существует ряд фиксированных комбинаций, в которые входят эти препараты. Недавно на российском рынке появился препарат, совмещающий бисопролол (в различных дозах) и очень небольшие дозы (6,25 мг) тиазидного диуретика гидрохлортиазида (Лодоз). Ранее этот препарат показал свою высокую эффективность и безопасность в сравнительных краткосрочных исследованиях [20].

Заключение

Таким образом, ББ по-прежнему остаются в списке главных АГП. Применять их следует, в первую очередь, в соответствии с показаниями и противопоказаниями, изложенными в рекомендациях по лечению АГ. Залогом успешной длительной терапии ББ, как и другими АГП, является достижение целевых цифр АД.

Литература

1. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:97-104.
2. 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). IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985;3:379-92.
3. Wilhelmssen L, Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.
4. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. *Hypertension* 1991;17:579-88.
5. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older patients: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-12.
6. Hansson L., Lindholm L., Dahlof 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;354:1751-6.
7. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
8. Dahlof B., Sever P., Wedel H. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
9. 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;290:2805-16.
10. 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;356:359-65.
11. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
12. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
13. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
15. Bangalore S., Wild D., Parkar S., et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1062-72.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
17. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-20.
18. Messerli F, Bell D., Fonseca V. et al. Body weight changes with β -blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120:610-5.
19. Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
20. Prisant L.M., Neutel J.M., Papademetriou et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment – bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies. *Am J Ther* 1998;5:313-21.



ЛОДОЗ
бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг / 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией

JPharma/10299

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номер МЗ РФ № ЛС-0011912 от 18.08.2006. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

NYCOMED

Сотагексал (соталол)

Антиаритмическое средство

- Надежное средство для лечения и профилактики суправентрикулярных и вентрикулярных тахиаритмий
- Сочетает свойства антиаритмиков II и III классов
- Имеет низкую степень проаритмической активности
- Две формы выпуска, 80 мг и 160 мг, позволяют осуществить быстрый подбор доз



Рег. уд.: П N 013255/01

ЗАО «Сандоз»
123104 Москва, Б. Палашевский пер., д.15,
тел.: +7(495) 660-75-09

Товарный знак «Гексал» принадлежит компании «Сандоз»

 **SANDOZ**
a Novartis company

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю.А. Бунин*

Российская медицинская академия последипломного образования,
123995 Москва, Баррикадная ул., 2/1

Современные подходы и перспективы фармакотерапии фибрилляции предсердий

Ю.А. Бунин*

Российская медицинская академия последипломного образования, 123995 Москва, Баррикадная ул., 2/1

Представлены данные об эпидемиологии фибрилляции предсердий (ФП) и ее влиянии на риск сердечно-сосудистых осложнений. Изложены общие принципы и тактика лечения больных с ФП с позиций доказательной медицины согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов. Описаны алгоритмы выбора оптимальной тактики лечения (на основании стратификации риска) антиаритмическими препаратами основных классов и антикоагулянтами. Обозначены перспективные направления в повышении эффективности и безопасности лечения ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, доказательная медицина, антиаритмическая терапия, антикоагулянты.

РФК 2009;1:87-95

Current principles and trends of atrial fibrillation pharmacotherapy

Yu.A. Bunin*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Barrikadnaya ul. 1/2, Moscow, 123995 Russia

Data on atrial fibrillation (AF) epidemiology and AF influence on the risk of cardiovascular complications are presented. Principles and tactics of AF therapy are discussed in accordance to evidence based medicine and European society of cardiology Guidelines. Algorithms for choice (on the basis of risk stratification) of different antiarrhythmic drugs and anticoagulants are described. Perspectives in improvement of efficacy and safety of AF therapy are reviewed.

Key words: atrial fibrillation, evidence based medicine, antiarrhythmic therapy, anticoagulants.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:87-95

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: yabunin@rol.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся тахикардия, распространенность которой в общей популяции составляет 0,4-1,0% [1] и увеличивается с возрастом. На пациентов в возрасте 65-85 лет приходится около 70% всех случаев ФП. Средний возраст больных ФП составляет 75 лет. ФП чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и редко регистрируется у детей и подростков. Так, в Cardiovascular Health Study [2] среди 5 201 лиц в возрасте 65-79 лет ФП диагностирована у 4,8% женщин и 6,2% мужчин, а в возрасте 80 лет и старше, соответственно, у 6,7% и 8%. Не менее трети госпитализированных по поводу нарушений ритма сердца составляют больные ФП [3]. Во многих странах прогнозируется значительное увеличение числа пациентов с ФП. Предполагается, что в США к 2050 году их количество возрастет с 2,3 до 10 миллионов.

ФП является причиной 15-20% всех случаев инсульта [4]. Она также ассоциируется с увеличением смертности (в 1,5 раза у мужчин и в 1,9 раза у женщин) [5]. Последняя, вероятно, определяется тяжестью основного заболевания сердца, а не самой аритмией. Кроме того, ФП приводит к возрастанию риска развития хронической сердечной недостаточности (СН). По данным Framingham Heart Study [6], при наблюдении в течение 38 лет ХСН диагностирована у 20,6% муж-

чин и 26% женщин с ФП. При отсутствии ФП сердечная недостаточность была выявлена, соответственно, у 3,2% и 2,9% больных.

Общие принципы и стратегия антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

Основными направлениями в лечении ФП являются:

1. Установление причины ФП и воздействие на устранимые факторы (хирургическое лечение митрального порока, лечение гипертиреоза, ограничение или прекращение приема алкоголя, устранение передозировки сердечными гликозидами, симпатомиметиками и др.).

2. Стратегия контроля синусового ритма (купирование и предупреждение рецидива аритмии).

3. Стратегия контроля ЧСС при сохраняющейся фибрилляции предсердий.

4. Профилактика тромбоэмболических осложнений. Для выполнения вышеперечисленных задач при обследовании больного с ФП необходимо выяснить:

- (1) продолжительность аритмии;
- (2) характер и тяжесть её симптомов;
- (3) наличие ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний;
- (4) наличие других (не сердечно-сосудистых) за-

болеваний, которые могут оказать влияние на течение ФП и выбор терапии;

(5) необходимость кратковременного или длительного лечения;

(6) целесообразность фармакотерапии или немедикаментозных методов лечения.

В дальнейшем, если принято решение о медикаментозном лечении ФП, надо выбрать его стратегию:

- "ритм-контроль" – фармакологическая кардиоверсия или электроимпульсная терапия (ЭИТ) с последующей профилактической антиаритмической терапией

или

- "частота-контроль" – только назначение препаратов, влияющих на проводимость в атриовентрикулярном (АВ) узле, но без купирования приступов аритмии (исключение – осложненное течение ФП).

Даже если предпочтение отдается первой стратегии ("ритм-контроль"), как правило, уделяют внимание регулированию частоты желудочковых сокращений во время рецидива аритмии. В обоих случаях обязательным является проведение антитромботической терапии для предупреждения тромбоемболических осложнений. Результаты рандомизированных клинических исследований по сравнению двух стратегий ведения больных с ФП суммированы в табл. 1.

Длительное время считалось, что традиционное купирование пароксизма аритмии с последующим удержанием синусового ритма антиаритмическими препаратами должно уменьшать количество осложнений и улучшать качество жизни пациентов. Однако анализ рандомизированных контролируемых исследований (см. табл. 1) показал, что имеется статистически недостоверная ($p=0,08$) тенденция к увеличению смертности таких больных (исследование AFFIRM) [7]. При этом нет различий в количестве других осложнений (включая инсульты) по данным остальных исследований между стратегиями контроля ритма и контроля ЧСС.

Определенные сложности представляет сравнение двух стратегий лечения ФП при сердечной недостаточности. Так, в исследовании RACE [8] у 261 пациента с ФП и ХСН II-III ФК NYHA) смертность от сер-

дечно-сосудистых заболеваний и количество госпитализаций из-за обострения ХСН констатировались реже при проведении традиционного лечения ("ритм-контроль"). Эти результаты не подтвердились в недавно завершеном исследовании Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF), специально посвященном данной проблеме (1 376 больных с ФП и ХСН, продолжительность наблюдения 37 месяцев) [9]. Для профилактики рецидивов аритмии, в основном, использовался амиодарон (реже – соталол или дофетилид), а ЧСС урежалась бета-блокаторами или дигоксином (иногда обоими препаратами). Достоверных различий в группах "ритм-контроль" и "частота-контроль" по сердечно-сосудистой смертности (26,7% и 25,2%, $P=0,59$), количеству инсультов, ухудшению течения ХСН не было. Таким образом, и у больных с сердечной недостаточностью ни одна из стратегий не даёт преимуществ.

Однако результаты обсуждаемых исследований не могут экстраполироваться на молодых пациентов с ФП, так как средний возраст больных в них превышал 65 лет. Необходимо указать на то, что назначение антиаритмических препаратов ассоциировалось с увеличением смертности, а наличие синусового ритма – с её снижением [10].

Завершая анализ двух стратегий лечения больных с ФП, можно сделать следующие выводы:

1) Не получено доказательств преимущества ни одной из стратегий.

2) У пожилых больных (старше 65 лет) с высоким риском аритмогенных эффектов при приеме антиаритмических препаратов в большинстве случаев целесообразно только контролировать частоту сердечных сокращений [11].

3) Теоретически у молодых больных с симптомной ФП и без выраженных структурных поражений миокарда может иметь преимущество стратегия контроля ритма. Но для такого мнения в настоящее время нет достаточных доказательств (необходимо проведение крупных контролируемых исследований).

4) При высоком риске тромбоемболических осложнений и рецидива ФП антитромботическая терапия (оральные антикоагулянты) должна продолжаться длительно и после восстановления синусового ритма

Таблица 1. Исследования по сравнению стратегий "частота-контроль" и "ритм-контроль" у больных с ФП [1]

Исследование	Количество больных	Продолжительность наблюдения	Возраст (лет) M±SD	Инсульт		Смерть	
				"Частота-контроль"	"Ритм-контроль"	"Частота-контроль"	"Ритм-контроль"
AFFIRM (2002)	4060	3,5	70±9	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE (2002)	522	2,3	68±9	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF (2000)	252	1,0	61±10	0/125	2/127	2/125	2/127
STAF (2003)	200	1,6	66±8	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFTE (2004)	205	1,7	61±11	1/101	3/104	1/101	3/104

Таблица 2. Препараты, используемые для контроля частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий

Препарат ^a	Внутривенно		Перорально	
	Доза	Начало действия	Доза	Начало действия
Верапамил ^{ef}	5 - 10 мг (0,075-0,15 мг/кг) в течение 2 мин	3 – 5 мин	120 - 360 мг/сут (в том числе и с замедленным высвобождением)	1 - 2 часа
Пропранолол ^b	5 – 10 мг (до 0,15 мг/кг) в течение 5 мин	5 мин	80 – 240 мг/сут	1,0-1,5 часа
Дилтиазем ^{ef}	20 мг (0,25 мг/кг) в течение 2 мин; продолжительная инфузия 5-15 мг/час	2 - 7 мин	180 - 360 мг/сут (в том числе и с замедленным высвобождением)	2 – 4 часа
Метопролол ^b	2,5 - 5 мг в течение 2 мин (можно ввести до 3-х доз по 5 мг)	5 мин	25 - 100 мг дважды в день	4 - 6 часов
Эсмолол ^b	0,5 мг/кг в течение 1 мин; продолжительная инфузия 0,05-0,2 мг/кг/мин	5 мин		
Дигоксин ^c	0,25 мг каждые 2-4 часа до суммарной дозы не более 1,5 мг Поддерживающая доза 0,125-0,25 мг	1 - 2 часа	0,25 мг дважды в день 2 дня Поддерживающая доза 0,125-0,375 мг/сут	2 дня
Амиодарон ^d	150 мг за 10 мин (15 мг/мин), затем инфузия до 1,2-1,8 г/сут (50 мг/час)	30 - 40 мин (урежение ЧСС)	800 мг/сут - 1 нед, 600 мг/сут - 1 нед, 400 мг/сут- 4-6 нед, поддерживающая доза – 200 мг/сут	1 – 3 недели

a - при трепетании предсердий менее эффективно; b - другие бета-блокаторы могут использоваться с этой целью; при систолической СН рекомендуются метопролол суццинат, бисопролол, карведилол, небиволол (только перорально, титровать дозу); c - препарат первой линии только при застойной сердечной недостаточности; d - пероральное применение амиодарона не должно быть средством первой линии для урежения ЧСС, так как при его длительном использовании возможно развитие известных побочных эффектов; e - СН или ФВ<40% противопоказаны; f - противопоказаны при синдроме ВПУ

(возможны бессимптомные рецидивы аритмии).

5) Необходимо быстрое прекращение неэффективной профилактической антиаритмической терапии (стратегия "ритм-контроль"), так как в этом случае только увеличивается риск развития тяжелых аритмогенных эффектов.

6) Продолжать поиск новых эффективных и безопасных антиаритмических препаратов или немедикаментозных способов удержания синусового ритма для улучшения результатов лечения при контроле сердечного ритма [12].

Урежение частоты желудочковых сокращений, профилактика тромбоэмболических осложнений и рецидивов фибрилляции предсердий

Важной задачей лечения тахисистолической ФП является урежение ЧСС. Она становится одной из основных (наряду с профилактикой тромбоэмболических осложнений) в случаях проведения стратегии "частота-контроль" и при постоянной форме аритмии. К сожалению, до сих пор не существует целевых уровней и общепринятых стандартных методов оценки контроля ЧСС при хронической ФП. Эксперты ACC/АНА/ESC [1] предполагают, что она должна составлять 60-80 в минуту в покое и 90-115 в минуту во время умеренной

физической нагрузки. Так, в цитируемом нами ранее исследовании AFFIRM [7] адекватным считался контроль частоты желудочковых сокращений, при котором в покое она была 80 и менее в минуту, а во время теста с 6-минутной ходьбой не превышала 110 в минуту. Однако в исследовании RACE [8] критерием удовлетворительной ЧСС являлся её уровень в покое менее 100 в минуту. I.C. Van Gelder с соавт. [13], оценив отдаленные результаты этих двух исследований в группах "частота-контроль", установили отсутствие различий в количестве случаев комбинированной конечной точки (смертность, госпитализации и ИМ) у больных с частотой сердечных сокращений ≤ 80 и ≤ 100 в минуту. В то же время, при ЧСС в покое более 100 в минуту прогноз был достоверно хуже. Исходя из этих данных, можно считать, что частота желудочковых сокращений в покое при длительно сохраняющейся ФП должна быть, по крайней мере, меньше 100 в минуту. Для более детальных рекомендаций нужны дополнительные исследования по обсуждаемой проблеме.

По данным клинических исследований, успешный медикаментозный контроль частоты желудочковых сокращений у больных с ФП достигает 80-90% [1]. С этой целью используется в/в введение или пероральный прием бета-блокаторов, верапамила, дилтиазе-

ма, сердечных гликозидов (предпочтение отдается дигоксину), амиодарона (перорально амиодарон назначается очень редко) (табл. 2).

Сердечные гликозиды малоэффективны для контроля ЧСС у пациентов с ФП, ведущих активный образ жизни, и в тех клинических случаях, когда существенно повышается уровень катехоламинов в плазме крови (послеоперационный период, гипоксия, инфекция и др.). Последнее обусловлено тем, что у данной группы препаратов первичным механизмом урежения частоты желудочковых сокращений является увеличение парасимпатического тонуса. Поэтому сердечные гликозиды могут быть препаратами выбора, очевидно, только в двух ситуациях: при систолической ХСН и у больных, имеющих малую физическую активность. В большинстве других случаев надо отдавать предпочтение недигидропиридиновым антагонистам кальция (верапамил, дилтиазем) или бета-блокаторам. Напомним, что применение сердечных гликозидов, верапамила и дилтиазема противопоказано при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ). Кроме того, два последних препарата не должны назначаться больным с систолической дисфункцией ЛЖ. В неотложных ситуациях урежение ЧСС при систолической ХСН или ФВ менее 40% проводят в/в введением только сердечных гликозидов или амиодарона.

Выбор между бета-блокаторами и недигидропиридиновыми антагонистами кальция определяет клинический сценарий заболевания, так как их эффективность приблизительно одинакова. У больных, перенесших ИМ, бета-блокаторы являются препаратами выбора, потому что они улучшают прогноз. Фибрилляция предсердий, индуцируемая физической нагрузкой, - ещё одно показание для применения бета-блокаторов. Это же относится к больным, причиной ФП у которых является гипертиреоз, хронические формы ИБС (исключение – вариантная стенокардия). В то же время, верапамилу или дилтиазему надо отдать предпочтение при наличии противопоказаний к бета-блокаторам. Прямое сравнение верапамила с дилтиаземом показало их одинаковую эффективность в урежении ЧСС при ФП [14]. Иногда в/в и пероральное применение антагонистов кальция и бета-блокаторов может быть ограничено артериальной гипотонией. В этом случае дигоксин является альтернативой данным препаратам.

При отсутствии эффекта от монотерапии для урежения частоты сокращений желудочков можно назначить комбинацию дигоксина с бета-блокаторами или недигидропиридиновыми антагонистами кальция. Не рекомендуется сочетать бета-блокаторы с верапамиллом или дилтиаземом. Концентрация дигоксина в плазме крови и риск развития интоксикации увеличиваются при его совместном применении с вера-

памиллом, амиодароном, пропafenоном. Если высокая частота желудочковых сокращений при ФП не контролируется фармакотерапией, возрастает риск развития тахикардией-индуцированной кардиомиопатии. В этом случае возможно проведение катетерной аблации АВ узла с имплантацией электрокардиостимулятора (для больных с ХСН может быть показана бивентрикулярная стимуляция).

Неклапанная ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5-7 раз по сравнению с контрольной группой (больные без ФП), а при ревматическом митральном стенозе с хронической ФП он возрастает в 14-17 раз [15]. Частота ишемического инсульта при неревматической ФП в среднем составляет 4-5% в год. В то же время, у больных, имевших в анамнезе инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, риск его повторного развития существенно увеличивается (до 14% в год) [16]. Фибрилляция предсердий является причиной инсульта у 7-31% больных старше 60 лет и у 36% больных в возрасте 80-89 лет [1]. Низкий риск инсульта у больных с идиопатической ФП моложе 60 лет – 1-2% в год.

Современные исследования с использованием чреспищеводной ЭхоКГ показывают, что при ФП более чем в 90% случаев тромб образуется в ушке левого предсердия (УЛП). С помощью этого метода он обнаруживается у 14% больных с продолжительностью ФП в течение 72 часов. В ряде случаев возможно формирование тромба в УЛП и при существовании ФП менее 2 суток. Одной из важнейших причин тромбообразования является ухудшение кровотока в ЛП/УЛП (появление спонтанного эхоконтрастирования), обусловленное снижением их сократимости во время ФП по сравнению с синусовым ритмом. Кроме того, формированию тромба у больных с ФП способствует системная и региональная гиперкоагуляция.

Независимо от способа кардиоверсии (фармакологическая, электрическая или спонтанная) сократимость ЛП/УЛП восстанавливается постепенно ("оглушенный" миокард). В ряде случаев для этого требуется 3-4 недели синусового ритма. В течение данного срока остается повышенным риск тромбоэмболических осложнений.

До 1990 года антитромботическую терапию для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с ФП проводили лишь при наличии ревматических пороков или протезированных клапанов сердца. Антикоагулянты также использовались у больных, перенесших инсульт, для предупреждения его рецидива. Появление современных данных о значительном риске тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП потребовало оценки различных фармакологических способов их профилактики.

Мета-анализ 6 рандомизированных исследова-

ний (AFASAKI, SPAFI, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT) по первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП показал, что оральные антикоагулянты – антагонисты витамина К (АВК) – уменьшают риск развития инсульта на 62% по сравнению с плацебо (95% ДИ от 48% до 72%) [16]. Оптимальное соотношение эффективности лечения и случаев тяжелых кровотечений (около 1,2% в год) достигается при уровне международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0. Так как у больных старше 75 лет геморрагии развиваются чаще, целевой уровень МНО у них при первичной профилактике инсульта, вероятно, должен быть меньше – около 2,0 (1,6-2,5). В настоящее время производным кумарина (варфарин, аценокумарол) отдается предпочтение перед другой группой АВК – производных индандиона (фенилин) в связи с их хорошей биодоступностью и стабильностью достигнутой гипокоагуляции. В последние годы выявлены генетические факторы (генный полиморфизм), которые влияют на чувствительность больного к варфарину [18].

Аспирин значительно менее эффективен в предотвращении ишемического инсульта, чем АВК. По данным мета-анализа пяти рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований (AFASAKI, SPAFI, EAFT, ESPSII, LASAF), он редуцирует количество нарушений мозгового кровообращения только на 19% (95% ДИ от 2% до 34%) [16].

В настоящее время проводится или планируется выполнение ряда исследований, в которых будут изучены новые антикоагулянты с целью поиска препаратов более безопасных, чем варфарин, и не требующих постоянного мониторингования свертывающей системы. К этим новым антикоагулянтам относятся: прямой ингибитор тромбина dabigatran (будет обследовано 15 000 больных с ФП; окончание работы в 2010 г.), а также прямые и непрямые ингибиторы Ха фактора [19]. Разрабатываются методы нефармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. В дополнение к прямой хирургической ампутации УЛП проводятся исследования по его катетерной или трансперикардиальной облитерации [20]. Эксперты ACC/AHA/ESC в рекомендациях по лечению ФП [1] разделили все факторы риска тромбоэмболических осложнений на три группы (табл. 3) и в связи с этим делением предложили следующий подход к антитромботической терапии (табл. 4).

Основные принципы профилактики рецидивов пароксизмальной и персистентной фибрилляции предсердий

Выбор препарата для удержания синусового ритма зависит от ряда факторов. Последние включают эф-

Таблица 3. Группы факторов риска тромбоэмболических осложнений при ФП*

1. Менее обоснованные или ненадежные факторы риска
Женский пол
Возраст от 65 до 74 лет
ИБС
Тиреотоксикоз
2. Факторы среднего риска
Возраст 75 лет и больше
Артериальная гипертензия
Сердечная недостаточность
Фракция выброса ЛЖ 35% или меньше
Сахарный диабет
3. Факторы высокого риска
Инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения или системная эмболия в анамнезе
Митральный стеноз
Искусственный клапан сердца
* Адаптировано из ACC/AHA/ESC [1]

Таблица 4. Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП*

Факторы риска	Рекомендуемое лечение
Нет факторов риска	Аспирин (81 - 325 мг/сут)
Один фактор среднего риска	Аспирин (81 - 325 мг/сут) или Варфарин (МНО 2,0 - 3,0, цель 2,5)
Любой фактор высокого риска или более 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0 - 3,0, цель 2,5) **
* - адаптировано из ACC/AHA/ESC guidelines [1];	
** - при механических клапанах сердца МНО более 2,5	

фективность антиаритмического препарата, риск развития кардиальных и некардиальных побочных реакций при его применении, наличие или отсутствие сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. Лечение антиаритмическим препаратом должно начинаться с минимально эффективной дозы, а ЭКГ регистрироваться после каждого её увеличения. Необходимо учитывать сопутствующую терапию: например, дозы дигоксина и варфарина должны подвергаться коррекции при применении амиодарона, так как сочетание с ним приводит к увеличению концентрации дигоксина в плазме крови и возрастанию МНО.

Для профилактики рецидивов пароксизмальной и персистентной ФП у больных без органического поражения сердца используются антиаритмические препараты IA, IC и III классов. У данных больных, у которых возникновение пароксизмов аритмии связано с физической нагрузкой ("адренергическая" ФП), могут применяться бета-блокаторы, но их эффективность меньше.

Больным с дисфункцией ЛЖ (систолическая СН или ФВ ЛЖ < 40%) терапия препаратами IA и IC классов

противопоказана в связи с ухудшением прогноза жизни из-за увеличения риска развития аритмий. Кроме того, антиаритмические препараты IC класса не должны назначаться при хронической ИБС и, тем более, в случаях её обострения (нестабильная стенокардия, ИМ). На фоне их приема ишемия миокарда может вызвать значительное замедление проводимости и привести к злокачественным реципрокным (re-entry) желудочковым тахикардиям (ЖТ/ФЖ).

Антиаритмические препараты IA и IC классов уменьшают частоту активации предсердий, а дизопирамид и хинидин имеют еще и антихолинергическое действие. Поэтому они могут "улучшать" предсердно-желудочковое проведение и увеличивать частоту сокращений желудочков у больных, имеющих высокую ЧСС во время пароксизма ФП. По этой причине при проведении противорецидивного лечения целесообразно комбинировать их с препаратами, угнетающими проводимость в АВ узле (бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды). Кроме того, надо иметь в виду, что при лечении ФП препаратами IC класса она может трансформироваться в трепетание предсердий (ТП).

При синдроме слабости синусового узла (СССУ) для безопасного проведения антиаритмической терапии показана имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

Аритмогенное действие антиаритмических средств реже проявляется у больных с идиопатической ФП. Однако при тяжелом органическом поражении сердца, электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия), гипоксии, нарушении функции почек и др. они возникают значительно чаще. Можно выделить два направления в развитии таких аритмий: утяжеление течения уже имевшейся аритмии (увеличение её частоты и/или продолжительности) или появление нового нарушения ритма сердца (брадикардии или тахикардии). К наиболее тяжелым аритмиям, безусловно, относятся ФЖ, устойчивая мономорфная ЖТ (МЖТ) и полиморфная ЖТ (ПМЖТ) при удлинённом интервале QT ("torsades de pointes"). Чаще всего они развиваются при применении антиаритмических препаратов IA, IC и III классов.

Надо иметь в виду, что у больных с сердечной недостаточностью, нарушением функции синусового узла, атриовентрикулярной или внутрижелудочковой блокадой подбор профилактической терапии любыми антиаритмическими препаратами целесообразно проводить в клинике.

Опубликовано более 30 крупных контролируемых исследований, посвященных оценке профилактической антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной и персистентной ФП. Их анализ показывает, что к препаратам первого ряда в предупреждении рецидивов ФП можно отнести амиодарон, соталол и препараты IC класса (пропафенон, флекаинид). Эффек-

тивность соталола в профилактике пароксизмов ФП высокая и сопоставима с препаратами IC класса [21]. Эффективен при наджелудочковых тахикардиях (включая ФП) созданный в СССР антиаритмический препарат IC класса аллапинин, являющийся производным алкалоида лаппаконитина, выделенного из растения аконита белоустого. Его эффективность в профилактике пароксизмальной ФП составляет 50-70% (наблюдение до 24 мес) [22].

В процессе антиаритмической терапии надо контролировать ширину комплекса QRS (особенно когда назначаются антиаритмические препараты IC класса), продолжительность интервалов QT (терапия препаратами IA и III классов) и PR (назначение аллапинина, этацизина, флекаинида, пропафенона, амиодарона, соталола). Ширина комплекса QRS не должна увеличиваться более чем на 50% от исходного уровня, а QTK не должен превышать 500 мс.

Выбор препарата для профилактической антиаритмической терапии пароксизмальной и персистентной фибрилляции предсердий

Приступая к анализу алгоритма проведения противорецидивной терапии ФП (рис. 1), ещё раз подтвердим, что выбор антиаритмического препарата основывается на оценке его эффективности и безопасности. Если эффективность антиаритмических препаратов приблизительно одинакова, то основное значение приобретают противопоказания к нему, а также учет возможных побочных, в том числе и аритмогенных, действий [15].

Можно согласиться с мнением, выраженным в международных рекомендациях по ведению больных с ФП [1], что противорецидивную терапию у больных без патологии сердца или с минимальными структурными изменениями его следует начинать с соталола или антиаритмических препаратов IC класса – пропафенона, флекаинида. Эти препараты достаточно эффективны и лишены выраженных экстракардиальных побочных действий (добавим к ним отечественные препараты этого класса – аллапинин и этацизин). Об эффективности аллапинина мы писали выше. Эффективность этацизина в профилактике пароксизмов ФП меньше – 40-58% (наблюдение в течение 6-24 мес) при более частом развитии побочных эффектов [22,23]. Если эти препараты не предотвращают рецидивов ФП или их использование сопровождается побочными реакциями, нужно переходить к назначению антиаритмических препаратов второй линии (амиодарон, дофетилид) или применять нефармакологические методы лечения (катетерная деструкция). Отнесение амиодарона к антиаритмическим препаратам второй линии у данной категории больных, несмотря на его высокую

эффективность, очевидно, оправданно из-за возможности появления известных побочных действий при его длительном применении.

У больных с "вагусной" ФП, вероятно, целесообразно начинать лечение с дизопирамида, обладающего антихолинергической активностью. В то же время, при "адренергической" ФП можно ожидать большего эффекта от терапии соталолом, бета-блокаторами, амиодароном.

Медикаментозное лечение ФП у больных с систолической ХСН, как правило, ограничивается использованием амиодарона и дофетилида [1]. Эффективность и безопасность амиодарона при сердечной недостаточности и ИБС (включая ИМ) доказана достаточно давно, а дофетилида – в более поздних плацебо-контролируемых исследованиях DIAMOND-CHF и DIAMOND-MI [24]. В этих исследованиях дофетилид не влиял на смертность, но способствовал достоверному увеличению сохранения синусового ритма у больных с ХСН и ФП/ТП.

У больных ИБС рекомендуется следующая последовательность назначения антиаритмических препаратов:

- (1) соталол, дофетилид;
- (2) амиодарон.

Соталол рассматривается экспертами ACC/AHA/ESC [1] как препарат первого ряда при ИБС из-за того, что он сочетает в себе свойства бета-адреноблокатора (безусловно, полезные при данном заболевании) и эффективного антиаритмического препарата III класса. Кроме того, в отличие от препаратов I класса он не влияет отрицательно на прогноз у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Аритмогенные эффекты (брадикардия и желудочковая тахикардия, в том числе "torsades de pointes"), проявляющиеся иногда в основном в начале лечения соталолом, требуют ежедневной регистрации ЭКГ (контроль продолжительности интервалов QT, PQ, частоты желудочковых сокращений, появления желудочковой эктопии) в первые 3-4 дня приема препарата. Однако у больных без тяжелого органического поражения миокарда, брадикардии, нарушений электролитного баланса и исходным некорригированным интервалом QT менее 450 мс проаритмическое действие соталолола отмечается редко. Препараты IC класса не рекомендуются при коронарной болезни сердца, а IA класса (хинидин и дизопирамид) могут быть у них препаратами резерва (только при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ).

Артериальная гипертензия является независимым фактором риска развития ФП и её осложнений, включая тромбоэмболии. Кроме того, приводя к гипертрофии ЛЖ, она увеличивает риск развития полиморфной ЖТ "torsades de pointes". В связи с этим антиаритмическим препаратам, которые существенно не

влияют на продолжительность реполяризации и интервала QT (IC класс), а также амиодарону, хотя и удлиняющему их, но крайней редко вызывающему ПМЖТ, отдается предпочтение в предупреждении рецидивов ФП у больных с повышенным артериальным давлением и выраженной гипертрофией миокарда.

Таким образом, алгоритм фармакотерапии ФП при АГ представляется следующим (см. рис. 1):

(1) выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (1,4 см и более) – только амиодарон;

(2) гипертрофии миокарда ЛЖ нет или она менее 1,4 см: начинать лечение с соталолола или пропafenона, флекаинида (иметь в виду возможность применения отечественных антиаритмических препаратов IC класса аллапинина, этацинзива), а в случае их неэффективности использовать амиодарон, дофетилид.

Препараты резерва: хинидин, дизопирамид (отсутствие эффекта от амиодарона и соталолола или их плохая переносимость). Как и при ХСН, назначение пациентам с АГ препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) – ингибиторов АПФ, ассоциируется с уменьшением инцидентов ФП [25]. Это связывается, во-первых, со снижением АД, а во-вторых, с их влиянием на редукцию структурных изменений миокарда.

V.N. Singh (США) и E. Aliot (Франция) в 2007 г. опубликовали в European Heart Journal статью [26], в которой констатировали необходимость поиска новых путей увеличения эффективности и безопасности медикаментозного лечения ФП. По их мнению, для достижения этой цели надо использовать следующие подходы:

- (1) создание новых антиаритмических препаратов;
- (2) использование комбинаций антиаритмических препаратов различных классов;
- (3) изучение эффективности комбинаций антиаритмических с неантиаритмическими препаратами.

Они считают, что, в идеале, новый антиаритмический препарат должен обладать свойствами, представленными в табл. 5.

В настоящее время изучаются три новые группы антиаритмических препаратов:

- (1) селективно влияющие на электрофизиологические свойства предсердий;
- (2) родственные амиодарону, но лишенные йода;
- (3) с различными другими механизмами антиаритмического действия: блокаторы мускариновых M2-рецепторов, антагонисты серотониновых 5-HT4-рецепторов.

Известно, что монотерапия ФП большинством антиаритмических препаратов позволяет сохранить синусовый ритм в течение 1 года приблизительно только у 50% больных. Поэтому, когда лечение одним антиаритмическим препаратом неэффективно, можно ис-

Таблица 5. Идеальные свойства нового антиаритмического препарата

- 1) отсутствие проаритмического действия
- 2) эффективность и безопасность при наджелудочковых и желудочковых аритмиях
- 3) увеличение выживаемости или отсутствие влияния на неё
- 4) сохранение эффективности при длительном применении, при отсутствии существенных побочных, в том числе и органо-токсичных действий
- 5) положительный инотропный эффект, увеличение ФВЛЖ при её снижении
- 6) совместимость с другими часто используемыми кардиоактивными препаратами
- 7) снижение частоты синусового ритма
- 8) уменьшение частоты желудочковых сокращений при рецидиве ФП/ТП
- 9) увеличение продолжительности потенциала действия и QT/QTК, эффективного рефрактерного периода предсердий без риска развития ЖТ "torsades de pointes"
- 10) уменьшение аритмогенного влияния ранних постдеполяризаций
- 11) уменьшение внутренней и индуцированной лекарствами гетерогенности рефрактерности миокарда

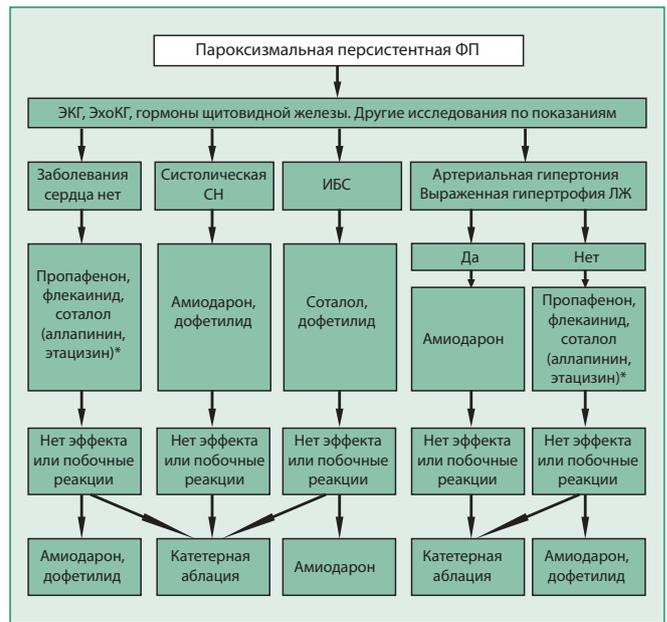


Рисунок 1. Алгоритм выбора препарата для профилактической антиаритмической терапии рецидивирующей пароксизмальной и персистентной ФП. Адаптировано из ACC/AHA/ESC guidelines [1]

* - отечественные антиаритмические препараты, не входящие в алгоритм ACC/AHA/ESC

пользовать их комбинации, начиная с половинных среднесуточных доз. Однако исследований по комбинированной фармакотерапии пароксизмальной и персистентной форм ФП явно недостаточно, результаты их противоречивы, среди них мало плацебо-контролируемых и длительных исследований. В рекомендациях ACC/AHA/ESC [1] указывается на возможность сочетания препаратов IC класса с бета-блокаторами, амиодароном или соталолом. Есть данные об эффективности комбинации амиодарона с бета-блокаторами и верапамиллом [27] и препаратов IC класса (пропафенон, флекаинид) с антагонистами кальция (верапамил,

дилтиазем) [1].

Комбинация антиаритмических препаратов не только способна в ряде случаев преодолеть резистентность к монотерапии, но и помогает иногда избежать её дозозависимых побочных эффектов. Она подбирается в стационаре, и каждый из препаратов, составляющих комбинацию, не должен иметь противопоказаний к применению у данного больного. Мы считаем, что не надо комбинировать антиаритмические препараты, удлиняющие интервал QT (IA и III классы), а при сочетании амиодарона с бета-блокаторами или верапамиллом (дилтиаземом) необходимо тщательно

Таблица 6. Неантиаритмические препараты, эффективность которых изучается при нарушениях ритма сердца*

Группы препаратов	Предположительная цель влияния	Доказательная база
Ингибиторы АПФ, БАР	АГ, ХСН, возможен прямой антиаритмический эффект	Данные экспериментов, ретроспективных и проспективных исследований, мета-анализ
Антагонисты альдостерона	АГ, ХСН, возможны прямой антитромботический и антиаритмический эффекты	Клинические исследования (уменьшение внезапной сердечной смерти)
Статины	ИБС, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты	Данные экспериментов, ретроспективные и наблюдательные исследования
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	Липидснижающий эффект, прямое антиаритмическое действие	Экспериментальные доказательства, клинические данные о влиянии на ЖТ/ФЖ
Кортикостероиды	Противовоспалительное и антиаритмическое действие	Непрямые доказательства, маленькие проспективные исследования
Блокаторы медленных натриевых каналов	Влияние на метаболизм предсердий, прямое антиаритмическое действие	Нет данных

* Адаптировано из Singh B.N., Aliot E. [26]

контролировать ЧСС и АВ проводимость (особенно у больных пожилого и старческого возраста). Наибольший опыт использования у больных с ФП неантиаритмических препаратов совместно с антиаритмическими накоплен в отношении ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР). Предполагается, что их положительное влияние на течение данной аритмии связано с антигипертензивным эффектом, благоприятным влиянием на ХСН и, возможно, прямым антиаритмическим действием (табл. 6). Меньше данных об эффективности использования других не-

антиаритмических средств.

Заключение

Таким образом, в арсенале врача имеются несомненные достижения в фармакотерапии ФП, связанные с усовершенствованием дифференцированного подхода к ее проведению, внедрением в клиническую практику новых антиаритмических препаратов и комбинированной антиаритмической терапии. Однако необходимо еще много сделать для того, чтобы медикаментозное лечение ФП было более эффективным,

Литература

1. Fuster V, Ryd n LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: 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) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8(9):651-745.
2. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
3. Bialy D., Lehmann M.N., Schumacher D.N. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance atrial fibrillation (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992;19:41A.
4. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32(3):803-8.
5. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-52.
6. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-4.
7. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
8. Hagens V.E., Crijns H.F., Van Veldhuzen D.J. et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;149(6):1106-11.
9. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;385(25):2667-77.
10. Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109(16):1973-80.
11. Curtis A.B., Rich M.W. Atrial fibrillation in the elderly: mechanisms and management. *Heart Rhythm* 2007;4(12):1577-9.
12. Van Gelder I.C., Hemels M.E. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;8(11):943-9.
13. Van Gelder I.C., Wyse D.G., Chandler M.L. et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8(11):935-42.
14. Lundström T., Ryd n L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(1):86-90.
15. Olgin J.E., Zipes D.P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In Libby P, Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p.803-863.
16. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
17. Finkle J.K., Plunkitt K., Kowey P.R. Pharmacologic management of atrial fibrillation. In Ganz L.I. Braunwald E., eds. *Management of cardiac arrhythmias*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p.97-118.
18. Becker R.C., Fintel D.J., Green D. *Antithrombotic therapy*. Third edition New York: Professional communications; 2004.
19. Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(2):155-65.
20. Ostermayer S.H., Reisman M., Kramer P.H. et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):9-14.
21. Bellandi F., Simonetti I., Leoncini M. et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;88(6):640-5.
22. Сулимов В.А., Маколкин В.И., редакторы. *Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца*. М.: "Медицина", 2001.
23. Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф., Байрошевский П.А., Казанков Ю.Н. Комбинированная профилактическая антиаритмическая терапия этацизином и пропранололом пароксизмальной фибрилляции и трепетания предсердий. *Материалы VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*. Москва, 2000. С.124.
24. Sager P.T. New advances in class III antiarrhythmic drug therapy. *Curr Opin Cardiol* 2000;15(1):41-53.
25. L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P.F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):159-64.
26. Singh B.N., Aliot E. Newer antiarrhythmic agents for maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: simplicity or complexity? *Eur Heart J Suppl* 2007;9(Suppl G):G17-G25.
27. Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Комбинированная профилактическая антиаритмическая фармакотерапия фибрилляции и трепетания предсердий. *Российский кардиологический журнал* 2006;(6):35-45.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоза легочной артерии

Члены рабочей группы: Adam Torbicki, председатель (Польша)*, Arnaud Perrier (Швейцария), Stavros Konstantinides (Германия), Giancarlo Agnelli (Италия), Nazzareno Galie` (Италия), Piotr Pruszczyk (Польша), Frank Bengel (США), Adrian J.V. Brady (Великобритания), Daniel Ferreira (Португалия), Uwe Janssens (Германия), Walter Klepetko (Австрия), Eckhard Mayer (Германия), Martine Remy-Jardin (Франция), and Jean-Pierre Bassand (Франция)

Члены Комитета ESC по практическим рекомендациям: Alec Vahanian, Председатель (Франция), A. John Camm (Великобритания), Raffaele De Caterina (Италия), Veronica Dean (Франция), Kenneth Dickstein (Норвегия), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Irene Hellemans (Нидерланды), Steen Dalby Kristensen (Дания), Keith McGregor (Франция), Udo Sechtem (Германия), Sigmund Silber (Германия), Michal Tendera (Польша), Petr Widimsky (Чехия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Jose-Luis Zamorano, координатор (Испания), Felicita Andreotti (Италия), Michael Ascherman (Чехия), George Athanassopoulos (Греция), Johan De Sutter (Бельгия), David Fitzmaurice (Великобритания), Tamas Forster (Венгрия), Magda Heras (Испания), Guillaume Jondeau (Франция), Keld Kjeldsen (Дания), Juhani Knuuti (Финляндия), Irene Lang (Австрия), Mattie Lenzen (Нидерланды), Jose Lopez-Sendon (Испания), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Leopoldo Perez Isla (Испания), Udo Schwehr (Германия), Lucia Torrasca (Италия), Jean-Luc Vachieri (Бельгия)

*Автор, ответственный за переписку: Department of Chest Medicine, Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, ul. Plocka 26, 01-138 Warsaw, Poland. Tel: þ48 22 431 2114

Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal (2008) 29, 2276-2315

© 2008 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

Введение

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) – это достаточно распространенное неотложное сердечно-сосудистое состояние. Окклюзия артериального русла легких может привести к развитию острой и угрожающей жизни, но потенциально обратимой правожелудочковой недостаточности. ТЭЛА бывает трудно диагностировать, так как клинические ее проявления неспецифичны. Тем не менее, ранняя диагностика имеет ключевое значение, учитывая высокую эффективность немедленной терапии. В зависимости от клинической ситуации целью первичной терапии может быть восстановление кровотока по окклюзированной легочной артерии или профилактика раннего рецидива ТЭЛА, который может привести к смерти. Как начальная терапия, так и длительная антикоагуляция, необходимая для вторичной профилактики, должны быть в каждом случае обоснованы результатами адекватных диагностических тестов [1].

Эпидемиология, факторы риска, естественное течение и патогенез ТЭЛА рассматриваются в различных обзорах [2-5]. В данном документе основное внимание уделяется современным методам диагностики, оценки прогноза и лечения ТЭЛА. В отличие от предыдущих рекомендаций мы решили также классифицировать уровень доказательств диагностических методов. Самые надежные данные были получены в крупных исследованиях. В части исследований изучались чувствительность и специфичность различных методов на основании их сравнения со стандартным (так называемым «золотым стандартом»). В других исследованиях оценивали зависимость исходов от выбора ди-

агностического теста или стратегии. При ТЭЛА исходом считают частоту тромбозов и осложнений (тромбоза глубоких вен – ТГВ или ТЭЛА) в течение 3 месяцев у пациентов, не получавших антикоагулянты. Стандартом служит частота ТГВ или ТЭЛА у пациентов, которым не проводилась антикоагулянтная терапия, учитывая отрицательный результат ангиографии легочной артерии. Последняя составляет 1-2% (верхняя граница 95% доверительного интервала – 3%) [6]. Преимущество исследований второго типа заключается в том, что они проводятся в обычных клинических условиях, что позволяет экстраполировать полученные результаты на клиническую практику. Однако они не позволяют получить информацию о ложноположительных результатах тестов и избыточном лечении. Мы выделяли следующие уровни доказательств при анализе результатов изучения методов диагностики:

- Данные, полученные в нескольких сравнительных исследованиях, или исследованиях, предполагавших изучение исходов, или при мета-анализе, - уровень доказательств А.
- Результаты одного крупного сравнительного исследования или исследования, предполагавшего изучение исходов, - уровень доказательств В.
- Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований – уровень доказательств С.

Эпидемиология

ТЭЛА и ТГВ – это два проявления одной болезни, которые имеют одинаковые факторы риска. У большинства пациентов ТЭЛА развивается в результате ТГВ. Примерно у 50% больных ТГВ при сканировании легких вы-

являют бессимптомную ТЭЛА [8]. Примерно у 70% больных с ТЭЛА удается выявить ТГВ нижних конечностей с помощью чувствительного метода диагностики [5,9].

Эпидемиология венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) недавно была рассмотрена в обзоре [4]. Хотя ТГВ и ТЭЛА считают проявлением одной болезни, тем не менее, они отличаются друг от друга. Риск смерти выше, если первым проявлением оказывается ТЭЛА, а не ТГВ [10]. По данным проспективных когортных исследований, летальность больных с ТЭЛА составляет 7-11% [11]. Риск развития повторной ТЭЛА после первичной ТЭЛА примерно в 3 раза выше, чем после первичного ТГВ (примерно 60% и 20%, соответственно) [11].

Распространенность ТЭЛА у госпитализированных пациентов в США в 1979-1999 гг. составила 0,4% [12]. Хотя ежегодно ТЭЛА диагностировали только у 40-53 на 100 000 человек, общее число ее случаев составило 600 000 [13]. В Европе соответствующий показатель неизвестен. По данным анализа 2 356 аутопсий (79% от числа умерших), выполненных в 1987 году в г. Мальмо (Швеция) с населением 230 000 человек, ВТЭ были выявлены в 595 (25%) случаев, а ТЭЛА – в 431 (18,3%) [14]. В 308 (13,1%) случаях ТЭЛА считали основной причиной смерти. При скинтиграфии легких за

тот же период в г. Мальмо было диагностировано всего 48 (2%) случаев ТЭЛА. На основании данных аутопсии, флебографии и скинтиграфии расчетная частота ВТЭ в Мальмо составила 42,5 на 10 000 жителей в год, а расчетная частота ТЭЛА – 20,8 на 10 000 человек в год [14]. По данным популяционного исследования, проводившегося в Бретани (Франция; 342 000 жителей), частота ВТЭ и ТЭЛА составила 18,3 и 6,0 на 10 000 жителей в год, соответственно. Однако данные аутопсий отсутствовали [15]. Оценить истинную частоту ТЭЛА трудно из-за неспецифичности ее клинических проявлений.

Факторы риска

Хотя ТЭЛА может развиваться у пациентов без каких-либо предрасполагающих факторов риска, тем не менее, обычно удается выявить, по крайней мере, один или несколько таких факторов (вторичная ТЭЛА). В международном регистре ТЭЛА (ICOPER) доля пациентов с идиопатической ТЭЛА составила около 20% [17].

ВТЭ в настоящее время считают результатом взаимодействия факторов риска пациента и окружающей среды [18,19]. Первые обычно постоянные, в то время как вторые могут быть преходящими (табл. 1).

Факторы риска пациента включают в себя возраст,

Таблица 1. Факторы риска ВТЭ [2]

Факторы риска	Пациент	Окружающая среда
Сильные факторы риска (отношение шансов >10)		
Перелом шейки бедра или конечности		+
Протезирование бедренного и коленного сустава		+
Большая общая операция		+
Большая травма		+
Травма спинного мозга		+
Умеренные факторы риска (отношение шансов 2-9)		
Артроскопия коленного сустава		+
Центральный венозный катетер		+
Химиотерапия		+
Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность	+	
Гормонозаместительная терапия	+	
Злокачественная опухоль	+	
Пероральные контрацептивы	+	
Инсульт с параличом	+	
Беременность/послеродовой период		+
ВТЭ в анамнезе	+	
Тромбофилия	+	
Слабые факторы риска (отношение шансов <2)		
Постельный режим более 3 дней		+
Длительное пребывание в положении сидя (например, в машине или самолете)		+
Пожилым возраст	+	
Лапароскопические операции (холецистэктомия)		+
Ожирение	+	
Беременность/предродовой период	+	
Варикозные вены	+	

ВТЭ в анамнезе, злокачественные опухоли, неврологические заболевания с парезом конечностей, заболевания, сопровождающиеся длительным соблюдением постельного режима, такие как сердечная и острая дыхательная недостаточность, врожденные и приобретенные тромбофилии, гормонозаместительную терапию и прием пероральных контрацептивов.

Частота как идиопатической, так и вторичной ТЭЛА экспоненциально увеличивается с возрастом [14,15]. Средний возраст больных с острой ТЭЛА составляет 62 года; примерно 65% пациентов находятся в возрасте 60 лет и старше. У людей в возрасте старше 80 лет частота ТЭЛА в 8 раз выше, чем у пациентов моложе 50 лет [20]. Оценка наличия и относительного значения фактора риска [2] может быть полезной для анализа вероятности ТЭЛА и решения вопроса о первичной профилактике. Однако, по данным недавно проведенного исследования в 358 больницах в 32 странах, адекватная профилактика проводилась только у 58,5% терапевтических больных и 39,5% хирургических пациентов, у которых имелся повышенный риск ВТЭ [21].

Недавно была продемонстрирована связь между идиопатической ТЭЛА и сердечно-сосудистыми событиями, включая инфаркт миокарда и инсульт [22,23]. Сообщения о высоком риске развития ТЭЛА у больных ожирением, курильщиков и пациентов с системной гипертонией или метаболическим синдромом повысили интерес к изучению ассоциации между артериальными тромбозами и ВТЭ.

Естественное течение

ТЭЛА в большинстве случаев развивается в результате ТГВ, поэтому целесообразно анализировать естественное течение ВТЭ в целом, а не ТГВ и ТЭЛА по отдельности.

Первые исследования естественного течения ВТЭ проводились в ортопедии в 60-х годах [24]. По данным крупного исследования, частота ТГВ нижних конечностей, развившегося во время операции, составила примерно 30%. У трети пациентов в течение нескольких дней наблюдалось спонтанное разрешение тромбоза, а у 40% распространения тромбоза не наблюдали. Однако у 25% больных было отмечено развитие проксимального ТГВ и ТЭЛА. В последующем представления о естественном течении ВТЭ значительно расширились [5,20,23,25-31]. В общей хирургии ТГВ развивается реже, чем при ортопедических операциях. Риск ВТЭ самый высокий в первые 2 недели после операции, однако он остается повышенным в течение 2-3-х месяцев. Антитромботическая профилактика значительно снижает риск периоперационных ВТЭ. Чем дольше продолжается профилактика, тем ниже частота ВТЭ [5,9].

У большинства пациентов с клиническими про-

явлениями ТГВ тромбы локализуются в проксимальных венах. У 40-50% пациентов проксимальный тромбоз осложняется ТЭЛА, которая часто протекает бессимптомно. Бессимптомная ТЭЛА часто наблюдается в послеоперационном периоде, особенно у больных с бессимптомным ТГВ, которые не получают тромبوпрофилактику [5,9].

ТЭЛА развивается через 3-7 дней после начала ТГВ. В 10% случаев она приводит к смерти в течение 1 ч после появления симптомов. У большинства умерших больных ТЭЛА остается недиагностированной. В 5-10% случаев ТЭЛА проявляется шоком или артериальной гипотонией. У 50% больных картина шока отсутствует, однако определяются признаки дисфункции и/или повреждения правого желудочка, которые имеют неблагоприятное прогностическое значение [32,33]. После ТЭЛА полное разрешение дефектов перфузии происходит примерно у 2/3 больных [34]. Большинство случаев смерти (>90%) наблюдается у нелеченых пациентов с неустановленным диагнозом ТЭЛА [35]. Доля пациентов, умирающих на фоне лечения, составляет менее 10% [5,9,13]. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия развивается у 0,5-5% больных леченой ТЭЛА [5,9,36,37].

Частота рецидивов ВТЭ не зависит от первичного проявления – ТГВ или ТЭЛА. Однако она выше у пациентов с идиопатическими ВТЭ. Риск фатальной ТЭЛА выше после изолированного ТГВ [10,38]. Без антикоагуляции рецидив тромбоза развивается в течение 3-х месяцев примерно у 50% пациентов с клиническими проявлениями ТГВ или ТЭЛА [5,9]. У пациентов, перенесших ВТЭ и получавших антикоагулянтную терапию в течение, по крайней мере, 3-12 месяцев, риск смерти от ТЭЛА составляет 0,19-0,49 на 100 человек-лет в зависимости от критериев диагностики [38].

Патофизиология

Острая ТЭЛА приводит, в основном, к гемодинамическим последствиям, которые отмечаются при окклюзии более 30-50% артериального русла легких [39]. Рефлекторная или гуморальная вазоконстрикция легочных сосудов, продемонстрированная в опытах на животных, у человека имеет меньшее значение [40-43].

Нетромботические легочные эмболы встречаются редко и имеют определенные особенности с патофизиологической и клинической точек зрения (см. Нетромботическая эмболия легочных артерий).

Основные последствия ТЭЛА – нарушения гемодинамики [32]. Крупные и/или множественные эмболы вызывают резкое увеличение сосудистого сопротивления легких и нарушение функции правого желудочка. Может развиваться внезапная смерть, обычно в результате электромеханической диссоциации [44]. Возможно развитие обморока и/или системной гипотонии,

которая приводит к шоку и смерти от острой правожелудочковой недостаточности. Выбухание межжелудочковой перегородки может привести к дальнейшему снижению сердечного выброса в результате диастолической дисфункции левого желудочка [45].

У пациентов, переживших острую ТЭЛА, происходит активация симпатической нервной системы. В результате инотропной и хронотропной стимуляции и механизма Франка-Старлинга увеличивается давление в легочной артерии, что позволяет восстановить легочный кровоток, наполнение левого желудочка и сердечный выброс. В сочетании с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы могут стабилизировать системное АД [46]. Это имеет особое значение, так как снижение давления в аорте может ухудшить перфузию и функцию правого желудочка. Однако правый желудочек, имеющий тонкие стенки, не может создать среднее давление в легочной артерии более 40 мм рт.ст. [39].

Вторичная дестабилизация гемодинамики может наблюдаться в течение первых 24-48 ч в результате повторных эмболий и/или ухудшения функции правого желудочка. Ранние рецидивы часто наблюдаются при недиагностированных и неадекватно леченных ВТЭ [47]. С другой стороны, инотропная или хронотропная стимуляция может быть недостаточной для длительного поддержания функции правого желудочка даже при отсутствии повторных эмболий. Это может быть следствием повышения потребности миокарда правого желудочка в кислороде и снижения градиента его коронарной перфузии. Оба компонента вносят вклад в ишемию и дисфункцию правого желудочка и могут инициировать порочный круг, заканчивающийся летальным исходом [48]. Имевшиеся ранее сердечно-сосудистые заболевания могут повлиять на эффективность компенсаторных механизмов и прогноз [17].

Дыхательная недостаточность при ТЭЛА развивается, в основном, вследствие гемодинамических нарушений. В развитие гипоксии при ТЭЛА могут вносить вклад несколько факторов [49]. Снижение сердечного выброса приводит к десатурации смешанной венозной крови, поступающей в легочный круг кровообращения. Наличие зон пониженного и повышенного кровотока в капиллярах вызывает несоответствие вентиляции и перфузии и способствует нарастанию гипоксемии. Примерно у трети пациентов сброс крови справа налево через овальное отверстие приводит к тяжелой гипоксемии и повышенному риску парадоксальной эмболии и инсульта [50].

Небольшие и дистальные эмболы не влияют на гемодинамику, но могут вызвать альвеолярное легочное кровотечение, проявляющееся кровохарканьем, плевритом и обычно небольшим плевральным выпотом. Это состояние называют «инфарктом легкого». Его влияние

на обмен газов обычно небольшое, исключая пациентов с имевшимися ранее заболеваниями сердца и легких.

Тяжесть ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА используют для оценки раннего риска смерти, а не выраженности анатомических изменений. В связи с этим в данных рекомендациях вместо вводящих в заблуждение терминов «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА указывается расчетный риск смерти от ТЭЛА.

Риск смерти (в стационаре или в течение 30 дней) можно стратифицировать на основании наличия факторов риска. Пациентов обычно разделяют на три группы (табл. 2).

Таблица 2. Основные показатели, которые используют для стратификации риска при ТЭЛА

Клинические показатели	Шок Гипотония ^a
Маркеры дисфункции ПЖ	Дилатация ПЖ, гипокинезия и перегрузка давлением по данным эхокардиографии ПЖ Дилатация ПЖ по данным спиральной компьютерной томографии Увеличение уровня BNP или NT-proBNP Повышение давления в правом желудочке по данным катетеризации
Маркеры повреждения миокарда	Сердечные тропонины T или I ^b

BNP - мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-терминальный предшественник BNP, ПЖ – правый желудочек
^a систолическое АД <90 мм рт.ст. или снижение АД ≥40 мм рт.ст. в течение более 15 минут при отсутствии аритмии, гиповолемии или сепсиса
^b перспективным маркером считают H-FABP (сердечный белок, связывающий жирные кислоты), однако его информативность нуждается в изучении

Оценка наличия клинических факторов риска у постели больного позволяет выделить пациентов высокого и низкого риска (табл. 3). Эту классификацию следует также использовать при подозрении на ТЭЛА, так как она позволяет выбрать оптимальную стратегию диагностики и лечения.

ТЭЛА высокого риска – это угрожающее жизни неотложное состояние, которое обосновывает проведение определенных диагностических и лечебных мероприятий (ранняя смертность >15%) [17,51].

ТЭЛА невысокого риска может быть стратифицирована с учетом наличия маркеров повреждения правого желудочка и/или миокарда. Риск считают промежуточным при наличии, по крайней мере, одного признака дисфункции правого желудочка или одного маркера повреждения миокарда. Пациента относят к

Таблица 3. Стратификация риска ТЭЛА на основании предполагаемой ранней смертности

Риск смерти от ТЭЛА	Факторы риска			Возможное лечение
	Клинические (шок или гипотония)	Дисфункция ПЖ	Поражение миокарда	
Высокий >15%	+	(+) ^a	(+) ^a	Тромболизис или эмболэктомия
Невысокий	Промежуточный 3-15%	-	+	Госпитализация
	Низкий <1%	-	+	Госпитализация
			-	Ранняя выписка или лечение на дому

^a при наличии шока или гипотонии не обязательно подтверждать дисфункцию ПЖ для оценки высокого риска ранней смерти

группе низкого риска, если все подобные маркеры отрицательные (смертность от ТЭЛА менее 1%) (см. также Оценка прогноза и табл. А-Е в дополнении к этим рекомендациям на www.escardio.org/guidelines). В таблицах приведены значения основных маркеров дисфункции правого желудочка и поражения миокарда, которые применялись в клинических исследованиях при изучении прогноза у больных ТЭЛА.

Диагноз

В данных рекомендациях ТЭЛА считается «подтвержденной», если вероятность ее достаточно высокая для того, чтобы назначить специфическое лечение. ТЭЛА считается «исключенной», если вероятность ее низкая, что позволяет воздержаться от лечения. Эти термины не позволяют с абсолютной уверенностью диагностировать наличие или отсутствие эмболов в артериях легких.

Клиническая картина

Оценка вероятности ТЭЛА у конкретного пациента на основании клинической картины имеет ключевое значение для интерпретации результатов диагностических тестов и выбора адекватной стратегии диагностики. В 90% случаев ТЭЛА подозревают на основании таких симптомов, как одышка, боль в груди и/или обморок. В нескольких исследованиях одышка, тахипноэ и боль в груди наблюдались более чем у 90% больных ТЭЛА [52,53]. Обморок – это редкое, но важное проявление ТЭЛА, так как он может указывать на значительное снижение гемодинамического резерва. В самых тяжелых случаях развиваются шок и артериальная гипотония. Плевральная боль в груди, сочетающаяся или не сочетающаяся с одышкой, – это одно из самых частых проявлений ТЭЛА (табл. 4). Боль обычно связана с раздражением плевры при наличии эмболий дистальных сосудов, вызывающих развитие т.н. «инфаркта легких» - альвеолярного кровотечения, иногда сопровождающегося кровохарканьем [54]. Быстро возникшая изолированная одышка обычно наблюда-

ется при центральной ТЭЛА, вызывающей более выраженные гемодинамические нарушения. Она может проявляться за грудиной болью, напоминающей стенокардию и отражающей ишемию миокарда правого желудочка. Иногда одышка нарастает в течение нескольких недель, а диагноз ТЭЛА подозревают в связи с отсутствием других причин нарастающей одышки. У больных сердечной недостаточностью или заболеванием легких нарастание одышки может быть единственным признаком ТЭЛА.

Большое значение для оценки вероятности ТЭЛА имеет наличие факторов риска. Однако примерно в 30% случаев они отсутствуют (идиопатическая ТЭЛА). Отдельные клинические симптомы малоинформативны, так как они характеризуются низкими чувствительностью и специфичностью (см. табл. 4). Обычно имеются рентгенологические изменения, однако наиболее распространенные признаки (дисковидные ателектазы, плевральный выпот или подъем диафрагмы) неспецифичны [56]. Однако рентгенография грудной клетки позволяет исключить другие причины одышки и боли в груди. ТЭЛА часто сочетается с гипоксией, хотя у 20% больных парциальное напряжение

Таблица 4. Частота симптомов у пациентов с ТЭЛА [53,55]

	Подтвержденная ТЭЛА (n=219)	Исключенная ТЭЛА (n=546)
Одышка	80%	59%
Боль в груди (плевральная)	52%	43%
Боль в груди (загрудинная)	12%	8%
Кашель	20%	25%
Кровохарканье	11%	7%
Обморок	19%	11%
Тахипноэ (≥20 в минуту)	70%	68%
Тахикардия (>100 в минуту)	26%	23%
Признаки ТГВ	15%	10%
Лихорадка (>38,5°C)	7%	17%
Цианоз	11%	9%

кислорода в артериальной крови (PaO₂) и альвеоло-артериальный градиент кислорода (Da(A-a)O₂) нормальные [57]. Могут быть информативными электрокардиографические признаки напряжения правого желудочка, такие как инверсия зубцов Т в отведениях V₁₋₄, комплекс QR в отведении V₁, S1Q3T3 и неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, особенно если они появились недавно [58,59]. Тем не менее, подобные изменения обычно сочетаются с более тяжелыми формами ТЭЛА и могут быть обусловлены другими причинами.

Таким образом, клинические симптомы и обычные методы исследования не позволяют исключить или подтвердить диагноз ТЭЛА, но дают возможность оценить вероятность ее наличия.

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Несмотря на ограниченную чувствительность и специфичность отдельных симптомов и методов диагностики, их комбинация дает возможность оценить клиническую вероятность ТЭЛА [60-63]. С этой целью могут быть использованы специальные алгоритмы [64-66]. Вероятность наличия ТЭЛА, которую оценивают на основании результатов дополнительных тестов, зависит не только от особенностей самого метода, но и от исходной вероятности диагноза. Практические аспекты рассматриваются ниже.

В нескольких крупных исследованиях [60-63] установлена важность клинических данных для оценки ве-

роятности ТЭЛА. Например, в исследовании PIOPEd [60] были получены следующие результаты: (1) выделение трех категорий клинической вероятности ТЭЛА является достаточно точным, а частота ТЭЛА увеличивается при повышении ее вероятности (низкая – 9%, средняя – 30%, высокая – 68%); (2) у 90% больных клиническая вероятность низкая или средняя (т.е. невысокая); (3) при одинаковых результатах вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких частота ТЭЛА значительно отличается в зависимости от клинической вероятности этого диагноза [60].

Основным ограничением клинического подхода является отсутствие стандартизации. В связи с этим в последние несколько лет были предложены несколько алгоритмов оценки клинических данных. Чаще всего применяется канадский алгоритм, разработанный Wells и соавт. [65] (табл. 5). Данный алгоритм был подтвержден как для трех категорий (низкая, промежуточная или высокая клиническая вероятность), так и двух категорий (ТЭЛА вероятна или маловероятна) [67-71]. Этот метод прост и основывается на легкодоступных показателях. Однако воспроизводимость результатов оказалась вариабельной [72-74] за счет относительного значения одного субъективного показателя (альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА). В Европе применяется также пересмотренный женеvский алгоритм [64]. Это простой и стандартизированный метод, который основывается только на клинических показателях. Он был подтвержден,

Таблица 5. Клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА

Пересмотренный женеvский алгоритм [64]		Алгоритм Wells [65]	
Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
Факторы риска		Факторы риска	
Возраст старше 65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+15
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3	Операция или иммобилизация	+15
Операция или перелом в течение 1 мес	+2	Рак	+1
Злокачественная опухоль	+2		
Симптомы		Симптомы	
Боль в одной нижней конечности	+3	Кровохарканье	+1
Кровохарканье	+2		
Физические данные		Физические данные	
Частота сердечных сокращений		Частота сердечных сокращений	
75-94 в минуту	+3	>100 в минуту	+15
≥95 в минуту	+5	Признаки ТГВ	+3
Боль в ноге при пальпации или односторонний отек	+4		
		Клиническая оценка	
		Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	
			+3
Клиническая вероятность		Клиническая вероятность (3 уровня)	
Низкая	Сумма 0-3	Низкая	Сумма 0-1
Средняя	4-10	Средняя	2-6
Высокая	≥11	Высокая	≥7
		Клиническая вероятность (2 уровня)	
		ТЭЛА маловероятна	0-4
		ТЭЛА вероятна	>4

хотя и в меньшей степени, чем канадский алгоритм. Независимо от выбора алгоритма, частота подтверждения диагноза ТЭЛА составляет около 10% при низкой вероятности диагноза, 30% - при средней и 65% - при высокой.

Таким образом, клинические алгоритмы позволяют оценить вероятность ТЭЛА.

Д-димер

Д-димер плазмы – это продукт деградации перекрестно-связанного фибрина. Он активно изучался на протяжении последних лет [75,76]. Уровни Д-димера в плазме повышаются при наличии активного тромба за счет одновременной активации свертывания и фибринолиза. В связи с этим нормальный уровень Д-димера делает диагноз острой ТЭЛА или ТГВ мало вероятным, т.е. характеризуется высоким отрицательным предсказательным значением (NPV). С другой стороны, хотя Д-димер очень специфичен по отношению к фибрину, специфичность последнего при ВТЭ низкая, так как фибрин образуется при различных заболеваниях, таких как рак, воспаление, инфекции, некроз, расслоение стенки аорты. Следовательно, положительное предсказательное значение (PPV) уровня Д-димера низкое. Соответственно, он не может использоваться для подтверждения диагноза ТЭЛА. Существует ряд методов анализа уровня Д-димера, которые отличаются по чувствительности и специфичности [75,76]. Чувствительность методов ELISA и производных методов превышает 95%, а специфичность составляет около 40%. Эти методы могут применяться для исключения ТЭЛА у пациентов с низкой или средней вероятностью этого диагноза. В отделении интенсивной терапии отрицательный результат определения Д-димера с помощью метода ELISA позволяет исключить ТЭЛА без дополнительных тестов примерно у 30% больных [63,68,77,78]. По данным клинических исследований, риск развития тромбозов в течение 3-х месяцев был ниже 1% у пациентов, которым не была назначена анти тромботическая терапия, учитывая отрицательный результат теста Vidas на Д-димер (табл. 6) [63,77-79]. Количественный латекс-тест и метод, основанный на агглютинации цельной крови, характеризуются более низкой чувствительностью (85-90%) [75,76]. В клинических исследованиях лучше всего изучены методы Tinaquant и SimpliRED. При их примене-

нии 3-месячный риск тромбозов составлял менее 1% у пациентов с низкой вероятностью ВТЭ, которым не назначали лечение. Однако безопасность применения этих методов у пациентов со средней вероятностью ТЭЛА не установлена для трехуровневой схемы. При использовании двухуровневой схемы Wells (диагноз ТЭЛА маловероятен или вероятен) методы, обладающие умеренной чувствительностью, позволяют достаточно надежно исключить ТЭЛА у пациентов, у которых этот диагноз маловероятен (значение индекса ≤ 4 баллов).

Диагностическая надежность уровня Д-димера определяется его специфичностью, которая зависит от особенности пациента. Специфичность уровня Д-димера при подозрении на ТЭЛА уменьшается с возрастом и может достичь $\leq 10\%$ у пациентов в возрасте старше 80 лет [81]. Уровень Д-димера чаще повышается у больных раком [82,83], госпитализированных пациентов [84] и беременных женщин [85,86]. Соответственно, число пациентов с предполагаемой ТЭЛА, у которых необходимо измерить уровень Д-димера для исключения этого диагноза у 1 человека (число пациентов, которых необходимо протестировать), варьируется от 3 в отделении неотложной помощи до 10 и выше в указанных выше ситуациях. Решение о целесообразности измерения уровня Д-димера принимают с учетом клинических данных.

Таким образом, отрицательный Д-димер, измеренный с помощью высокочувствительного метода, позволяет исключить наличие ТЭЛА у пациентов с низкой или средней вероятностью этого диагноза, в то время как применение метода с умеренной чувствительностью исключает ТЭЛА только у пациентов с низкой вероятностью диагноза. При применении недавно предложенной двухуровневой схемы оценки клинической вероятности отрицательный результат теста на Д-димер, измеренного с помощью высоко или умеренно чувствительного метода, надежно исключает ТЭЛА у пациентов с низкой вероятностью этого диагноза.

Компрессионная эхография и КТ-венография

У 90% больных источником ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей [87]. В классическом исследовании с помощью венографии ТГВ был диагностирован у 70% больных с подтвержденной ТЭЛА [88]. В на-

Таблица 6. Диагностическое значение уровня Д-димера в клинических исследованиях

Методы	Клиническая вероятность ТЭЛА	Число пациентов	Д-димер <500 мкг/л, n (%)	3-месячный риск тромбозов, % (95% ДИ)
Vidas D-dimer [63,67,77-70]	Низкая или умеренная ^a	3367	1184 (33%)	0,1 (0-0,5)
Tinaquant [67,80]	Низкая ^a	2071	857 (32%)	0,6 (0,2-1,4)
SimpliRED [68]	Низкая	930	437 (47%)	0,2 (0-1,3)

^a ТЭЛА маловероятна в ссылке 67. ДИ – доверительный интервал

стоящее время компрессионная эхография в значительной степени заменила венографию в диагностике ТГВ. Чувствительность ультразвукового метода в диагностике проксимального ТГВ превышает 90%, а специфичность составляет около 95% [89,90]. При компрессионной эхографии ТГВ диагностируют у 30-50% больных с ТЭЛА [89,90]. Наличие ТГВ у пациента с предполагаемым диагнозом ТЭЛА является достаточным основанием для назначения антикоагулянтной терапии без дополнительных исследований [91]. Если предполагается ТЭЛА, компрессионную венографию можно проводить в 4-х точках (паховая область и подколенная ямка). Единственным подтвержденным критерием диагностики ТГВ является неполная компрессия вены, которая указывает на наличие тромба, в то время как показатели кровотока ненадежны. Диагностическую информативность эхографии при подозрении на ТЭЛА можно повысить путем проведения полного исследования, включая дистальные вены. По данным недавно проведенного исследования, доля пациентов с ТЭЛА, у которых удалось выявить ТГВ, увеличилась с 22% при эхографии только проксимальных вен до 43% при изучении проксимальных и дистальных вен, однако специфичность снизилась с 96 до 84% [92]. Высокая специфичность результатов эхографии проксимальных вен в оценке вероятности ТЭЛА подтверждена результатами крупного исследования, в котором проводили мультidetекторную компьютерную томографию (КТ) и компрессионную эхографию у 524 пациентов. Результаты эхографии позволяли предсказать наличие ТЭЛА с чувствительностью 39% и специфичностью 99% [91]. Вероятность положительного результата компрессионной эхографии проксимальных вен при подозрении на ТЭЛА выше при наличии симптомов со стороны нижних конечностей [89,90].

Недавно в качестве простого метода диагностики ТГВ у пациентов с подозрением на ТЭЛА было предложено применять КТ-венографию, которую можно сочетать с КТ-ангиографией грудной клетки. Эта процедура предполагает всего одну внутривенную инъекцию контрастного вещества. В исследовании PLOPED II сочетание КТ-венографии и ангиографии привело к увеличению чувствительности диагностики ТЭЛА с 83 до 90%; при этом специфичность была сходной – около 95% [93,94]. Однако увеличение NPV было клинически незначимым. Следовательно, КТ-венография обеспечивает пограничное увеличение частоты диагностики ТЭЛА и сопровождается значительным дополнительным облучением, что может вызывать беспокойство, особенно у молодых женщин [95].

Таким образом, при компрессионной эхографии проксимальный ТГВ диагностируют примерно у 20% больных с ТЭЛА. Ультразвуковой метод может быть использован в качестве дополнительного исследования

с целью снижения общей частоты ложноотрицательных результатов при применении однодетекторной КТ (см. Стратегии диагностики). Эхография может также применяться в качестве альтернативы КТ при наличии противопоказаний к введению контрастного вещества и/или облучению. Сочетание КТ-венографии и КТ-ангиографии приводит к увеличению облучения и не имеет дополнительного диагностического значения при применении мультidetекторной КТ.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия – это надежный и хорошо изученный метод диагностики ТЭЛА, который характеризуется высокой безопасностью (описаны только отдельные аллергические реакции). При проведении исследования внутривенно вводят макроагрегаты альбумина, меченные Тс-99m, которые блокируют небольшую часть легочных капилляров и, соответственно, позволяют оценить перфузию ткани легких. При окклюзии ветвей легочной артерии меченые частицы не проникают в периферическое капиллярное русло, а на сцинтиграфии появляется дефект накопления. Перфузионную сцинтиграфию сочетают с исследованием вентиляции. Для этого могут быть использованы различные радиоактивные вещества, такие как газ Хе-133, аэрозоли, меченные Тс-99m, или микрочастицы углерода, меченные Тс-99m (Technegas). Цель вентиляционной сцинтиграфии – повысить специфичность исследования. Она позволяет выявить гиповентиляцию как причину гипоперфузии, обусловленной реактивной вазоконстрикцией (соответствие перфузии и вентиляции). Напротив, при ТЭЛА вентиляция в плохо перфузируемых сегментах легких должна быть нормальной (несоответствие перфузии и вентиляции) [96,97]. Обычно необходимо зафиксировать перфузионные и вентиляционные сцинтиграммы, по крайней мере, в 6 проекциях. Радиофармпрепараты, меченные Тс-99m, которые, в отличие от США, зарегистрированы в Европе, предпочитают радиоактивным газам, так как они откладываются в бронхоальвеолярной системе, что позволяет провести исследование в различных проекциях и точнее оценить соответствие региональных перфузии и вентиляции [98,99]. Радиоактивное облучение при сцинтиграфии легких с мечеными Тс-99m макроагрегатами альбуминов (100 MBq) у взрослого среднего роста составляет 1,1 mSv, что значительно ниже соответствующего показателя при спиральной КТ (2-6 mSv) [100]. При обычной рентгенографии грудной клетки облучение составляет примерно 0,05 mSv.

Результаты сцинтиграфии легких часто классифицируют в соответствии с критериями северо-американского исследования PLOPED [60] на 4 категории: нор-

ма и почти норма, низкая, средняя (недиагностическая) и высокая вероятность ТЭЛА. Эти критерии оспаривались и подвергались пересмотру [101, 102]. Тем не менее, информативность нормальной перфузионной сцинтиграфии легких изучалась в нескольких проспективных клинических исследованиях, в которых частота ТЭЛА была низкой [103, 104]. Соответственно, при нормальном результате перфузионной сцинтиграфии можно не назначать антикоагулянтную терапию. Это было недавно подтверждено в рандомизированном исследовании, в котором сравнивали вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию и КТ [105]. В этом крупном исследовании результаты сцинтиграфии были нормальными у 247 (35,0%) пациентов. Только у 2 (0,8%) из них был диагностирован проксимальный ТГВ при эхографии и проводилось лечение антикоагулянтами. В процессе наблюдения ни у одного из оставшихся 245 пациентов не были зарегистрированы тромбоэмболические осложнения. Некоторые радиологи считают, что несоответствие перфузии и вентиляции легких в одном сегменте указывает на высокую вероятность ТЭЛА. На самом деле, у 350 пациентов, у которых определялся дефект перфузии, по крайней мере, в одном сегменте легкого в сочетании с нормальной вентиляцией, PPV составило 88% (95% ДИ 84-91%) [60, 106-112]. Указанное значение позволяет с достаточной уверенностью диагностировать ТЭЛА и назначить длительную терапию антикоагулянтами большинству пациентов. Более строгие критерии PLOPED (несоответствие перфузии и вентиляции, по крайней мере, в двух сегментах) характеризуются более высоким значением PPV, поэтому такие результаты обычно рассматриваются как подтверждение ТЭЛА. При анализе результатов исследования PLOPED II была подтверждена информативность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии в диагностике ТЭЛА; нормальная перфузионная сцинтиграмма позволяла исключить этот диагноз [113]. В некоторых центрах проводится только перфузионная сцинтиграфия, а для оценки вентиляции используется обычная рентгенография грудной клетки. Это нежелательный подход к диагностике, если результаты перфузионной сцинтиграфии отклонены от нормы, однако он приемлем у пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки. В последней ситуации любой дефект перфузии указывает на ее несоответствие вентиляции [114].

Высокая частота недиагностических результатов сцинтиграфии (промежуточная вероятность ТЭЛА) подвергалась критике, так как они указывают на необходимость дополнительных диагностических исследований. Предложены многочисленные подходы, позволяющие, по крайней мере частично, преодолеть эту проблему, в частности - оценка клинической вероятности [115-117] и проведение исследования в

томографическом режиме [118-120]. Последние исследования свидетельствуют о том, что томография, в частности однофотонная эмиссионная КТ (SPECT), повышает диагностическую точность и снижает частоту недиагностических результатов сцинтиграфии [118-120]. SPECT позволяет даже использовать автоматизированные алгоритмы диагностики ТЭЛА [121].

Таким образом, нормальный результат перфузионной сцинтиграфии легких позволяет очень надежно исключить ТЭЛА. Недиагностические результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА достаточны для исключения ее наличия. Положительные результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии дают возможность диагностировать ТЭЛА с высокой вероятностью, однако у части пациентов с низкой клинической вероятностью этого диагноза могут потребоваться дополнительные тесты, учитывая низкое PPV сцинтиграфии у таких больных. При всех остальных сочетаниях результатов вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и клинической вероятности ТЭЛА следует проводить дополнительные исследования.

Компьютерная томография

Роль КТ-ангиографии в диагностике ТЭЛА изменилась на фоне последних достижений в области технологии. По данным двух систематизированных обзоров, одноканальная спиральная КТ характеризовалась переменными чувствительностью (53-100%) и специфичностью (73-100%) в диагностике ТЭЛА [122, 123]. В двух крупных и хорошо спланированных клинических исследованиях чувствительность метода составила около 70%, а специфичность - 90% [124, 125]. Доля технически неадекватных КТ-ангиограмм (артефакты, связанные с движением, или недостаточное контрастирование легочных сосудов) составила 5-8%. Следовательно, отрицательный результат исследования не позволяет надежно исключить ТЭЛА. В двух крупных исследованиях у пациентов, у которых результаты одноканальной КТ были отрицательными, отсутствовал проксимальный ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной эхографии, а клиническая вероятность ТЭЛА была невысокой, частота тромбоэмболических осложнений в течение 3-х месяцев составила примерно 1% [61, 78].

После внедрения мультidetекторной КТ, обеспечивающей высокое пространственное разрешение и качество визуализации артерий, КТ-ангиография стала методом выбора в изучении легочных сосудов при подозрении на ТЭЛА в клинической практике. С помощью этого метода можно адекватно визуализировать легочные артерии, по крайней мере, на сегментарном уровне [126-128]. Хотя в первых исследованиях чув-

ствительность и специфичность диагностики ТЭЛА превышала 90% [129], тем не менее, в крупном исследовании PIOPED II чувствительность равнялась 83%, а специфичность – 96% (в основном, использовали 4 детектора) [94]. Выбор критериев диагностики ТЭЛА в этом исследовании подвергался критике, однако оно продемонстрировало роль клинической оценки вероятности ТЭЛА при интерпретации результатов мультидетекторной КТ. Если клиническая вероятность была низкой или средней (индекс Wells), то отрицательный результат КТ характеризовался высоким NPV (96% и 89%, соответственно). В то же время, оно составило всего 60% у пациентов с высокой клинической вероятностью диагноза ТЭЛА. Наоборот, PPV положительного результата КТ было высоким (92-96%) у пациентов со средней или высокой клинической вероятностью диагноза ТЭЛА и низким (58%) у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА. Следовательно, врачи должны соблюдать осторожность в нечастой ситуации, когда клиническая оценка риска ТЭЛА расходится с результатами мультидетекторной КТ. Результаты четырех последних исследований свидетельствуют о том, что КТ сама по себе может использоваться для исключения ТЭЛА. В проспективном исследовании у 756 больных, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на ТЭЛА, всем пациентам, у которых клиническая вероятность этого диагноза была высокой или невысокой и определялся Д-димер с помощью метода ELISA, проводили эхографию нижних конечностей и мультидетекторную КТ [77]. Доля пациентов, у которых выявили проксимальный ТГВ при эхографии, несмотря на отрицательные результаты мультидетекторной КТ, составила всего 0,9% (3/324. 95% ДИ 0,3-2,7%) [67]. В исследовании Christopher мультидетекторную КТ грудной клетки проводили всем пациентам, у которых был вероятным диагноз ТЭЛА на основании двухуровневого индекса Wells и определялся Д-димер. Риск развития тромбоэмболий в течение 3-х месяцев был низким у 1 505 пациентов, которым не было назначено лечение в связи с отрицательными результатами КТ (1,1%; 95% ДИ 0,6-1,9%) [67]. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях были получены сходные результаты. В канадском исследовании, в котором сравнивали вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию и КТ (в основном мультидетекторную), во время фазы наблюдения ТГВ был диагностирован только у 7 из 531 больного с отрицательными результатами КТ, а развитие тромбоэмболии наблюдали только у 1 пациента. Соответственно, 3-месячный риск развития тромбоэмболических осложнений составил бы 1,5% (95% ДИ 0,8-2,9%), если бы использовали только КТ [105]. В европейском исследовании сравнивали две стратегии диагностики на основе

уровня Д-димера и мультидетекторной КТ; в одном случае проводили компрессионную эхографию нижних конечностей, а в другом – нет [130]. У 627 пациентов, которым не назначали антикоагулянты, учитывая отсутствие Д-димера и отрицательные результаты мультидетекторной КТ, 3-месячный риск развития тромбоэмболий составил 0,3% (95% ДИ 0,1-1,2%).

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что отрицательные результаты мультидетекторной КТ достаточны для исключения ТЭЛА у пациентов с невысокой клинической вероятностью этого диагноза. Вопрос о том, следует ли пациентам с отрицательными результатами КТ и высокой клинической вероятностью ТЭЛА проводить компрессионную эхографию, и/или вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию, или легочную ангиографию, остается спорным. Наличие признаков ТЭЛА на сегментарном или более проксимальном уровне по данным мультидетекторной КТ является адекватным подтверждением диагноза у пациентов со средней и высокой вероятностью ТЭЛА. Учитывая пониженное PPV результатов мультидетекторной КТ у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА (58% в исследовании PIOPED II) [94], по крайней мере, в части подобных случаев обосновано дополнительное обследование. Специфичность и PPV мультидетекторной КТ зависят не только от клинической вероятности диагноза, но и от уровня тромбоза [94], поэтому пациентам с низкой клинической вероятностью и сегментарным тромбом показаны дополнительные исследования, в то время как при наличии тромба в долевой и главной легочной артерии при мультидетекторной КТ обоснована антикоагулянтная терапия.

Целесообразность проведения КТ-венографии в сочетании с КТ-ангиографией грудной клетки для диагностики ТЭЛА вызывала споры. В исследовании PIOPED II чувствительность КТ-ангиографии в сочетании с КТ-венографией составила 90%, а одной КТ-ангиографии – 67% [67]. Однако абсолютная дополнительная польза КТ-венографии была небольшой (исследование позволило диагностировать ТЭЛА дополнительно у 14 из 824 пациентов); отражением этого было небольшое увеличение NPV всего на 2% (с 95 до 97%). Предсказательное значение КТ-венографии в сочетании с клинической оценкой вероятности ТЭЛА существенно не отличалось от такового КТ грудной клетки. Отсутствие дополнительной пользы КТ-венографии подтверждается результатами исследований, которые обсуждались выше [67, 77]. Кроме того, КТ-венография сопровождается значительным увеличением общего облучения, особенно на уровне малого таза. Степень облучения малого таза варьирует в значительных пределах в зависимости от протокола КТ-венографии. При применении одноклеточной КТ расчетная доза облучения грудной клетки и малого таза со-

ставила 2,2 и 2,5 mSv, соответственно [131], и в два раза превышала таковую при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии. Степень облучения половых органов при КТ-венографии на два порядка превышала таковую при КТ-ангиографии. В исследовании PLOPED II у 711 пациентов, которым проводили и эхографию вен, и КТ-венографию, результаты двух исследований совпадали в 95,5% случаев [93]. У пациентов с клиническими проявлениями ТГВ вероятность его наличия была в 8 раз выше, а у пациентов с ТГВ в анамнезе – в 2 раза выше. Следовательно, при наличии показаний вместо КТ-венографии следует проводить эхографию (см. Стратегии диагностики).

Другой спорный вопрос – клиническое значение изолированной ТЭЛА на субсегментарном уровне (наличие одного тромба в субсегментарной артерии при мультidetекторной КТ), которую обнаруживают у 1-5% пациентов с подозрением на этот диагноз [77,132,133]. PPV подобных изменений низкое, а результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что без лечения антикоагулянтами течение заболевания может быть благоприятным. В таких случаях может быть проведена компрессионная эхография для исключения ТГВ, который является основанием для антикоагулянтной терапии. Если отсутствует ТГВ и выявлена изолированная субсегментарная ТЭЛА, то дать определенные рекомендации не представляется возможным, так как соответствующие результаты клинических исследований отсутствуют.

Таким образом, наличие тромба в легочных артериях (до сегментарного уровня) при моно- или мультidetекторной КТ является адекватным доказательством ТЭЛА в большинстве случаев, в то время как целесообразность антикоагулянтной терапии у пациента с изолированным тромбом в субсегментарной артерии без ТГВ не установлена. У пациентов с невысокой клинической вероятностью ТЭЛА для надежного исключения диагноза необходимы отрицательные результаты одnodетекторной КТ в сочетании с отрицательными результатами компрессионной эхографии, в то время как мультidetекторная КТ может проводиться без дополнительных исследований. Остается неясным, нужны ли дополнительные исследования в редких случаях, когда результаты мультidetекторной КТ оказываются отрицательными, несмотря на высокую клиническую вероятность ТЭЛА.

Легочная ангиография

Легочная ангиография применяется в клинической практике с конца 60-х годов [134]. Разработка дигитальной субтракционной ангиографии привела к улучшению качества изображений. Критерии диагностики острой ТЭЛА при ангиографии были предложены почти 40 лет назад. Они предполагают прямое выявление

тромба в виде дефекта наполнения или ампутации ветви легочной артерии. При прямой ангиографии можно визуализировать тромбы диаметром 1-2 мм в субсегментарных артериях [135]. Однако результаты исследования субсегментарных артерий характеризуются высокой вариабельностью [60]. Другими непрямыми признаками ТЭЛА являются замедление тока контрастного вещества, региональная гипоперфузия и замедление или снижение легочного венозного тока крови, однако эти проявления не подтверждены и, соответственно, не имеют диагностического значения.

Для количественного анализа степени обструкции просвета артерии применяли индекс Miller в Европе [134] и индекс Walsh в США [136]. Однако после появления легочной КТ-ангиографии прямая ангиография с введением контрастного вещества в легочные артерии проводится редко.

Легочная ангиография – это инвазивный метод исследования, который сопряжен с определенным риском. По данным 5 исследований в целом у 5 696 пациентов летальность при легочной ангиографии составила 0,2% (95% ДИ 0-0,3%) [137]. Однако редкие случаи смерти, связанные с процедурой, наблюдались у очень тяжелых пациентов с гемодинамическими нарушениями или острой дыхательной недостаточностью. Хотя легочная ангиография была золотым стандартом в диагностике ТЭЛА, этот метод сегодня используется редко, так как неинвазивная КТ-ангиография позволяет получить сходную или более точную информацию. Результаты вентрикулографии правого желудочка интерпретировать трудно, поэтому ее в настоящее время не применяют для выявления дисфункции правого желудочка при острой ТЭЛА. С той же целью используют эхокардиографию и биомаркеры. Кроме того, при проведении тромболитического лечения значительно увеличивается риск локальных кровотечений, если диагноз ТЭЛА был установлен с помощью стандартной ангиографии легочных артерий [138,139]. Однако при проведении ангиографии следует измерить показатели гемодинамики в легочной артерии.

Таким образом, легочная ангиография – это надежный, но инвазивный метод исследования, который в настоящее время применяется в тех случаях, когда результаты неинвазивных методов оказываются неоднозначными. При проведении ангиографии следует измерить показатели гемодинамики.

Эхокардиография

Дилатацию правого желудочка обнаруживают, по крайней мере, у 25% больных с ТЭЛА. Признаки ее, выявленные при эхокардиографии или КТ, имеют значение в стратификации риска. Эхокардиографические критерии диагностики ТЭЛА отличались в разных исследованиях, хотя чаще всего учитывались скорость пото-

Таблица 7. Диагностическое значение трех наборов эхокардиографических показателей, указывающих на наличие острой ТЭЛА, в подгруппах пациентов, страдающих и не страдающих сопутствующими заболеваниями сердца и легких [148]

	Пациенты без сопутствующих заболеваний сердца и легких (n=46)			Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца и легких (n=54)		
	Перегрузка правого желудочка	Симптом 60/60	Симптом McConnell	Перегрузка правого желудочка	Симптом 60/60	Симптом McConnell
Специфичность, %	78	100	100	21	89	100
Чувствительность, %	81	25	19	80	26	20
PPV, %	90	100	100	65	82	100
NPV, %	64	37	35	36	40	40

Критерии перегрузки правого желудочка (140): наличие, по крайней мере, 1 из 4 признаков: (1) тромб в правых камерах сердца; (2) размер правого желудочка в диастолу (из парастернального доступа) >30 мм или отношение размеров правого и левого желудочков >1; (3) систолическое уплощение межжелудочковой перегородки; (4) время ускорения <90 мс или градиент давления трикуспидальной регургитации >30 мм рт. ст. при отсутствии гипертрофии правого желудочка. Симптом 60/60 [148] – ускорение выброса из правого желудочка <60 мс при наличии градиента давления трикуспидальной регургитации <60 мм рт. ст. Симптом McConnell [147] – это нормокинезия и/или гиперкинезия верхушечного сегмента стенки правого желудочка, несмотря на отсутствие гипокинезии и/или акинезии других участков свободной стенки правого желудочка. Сопутствующие эхокардиографические признаки перегрузки давлением необходимы для исключения ложного диагноза острой ТЭЛА у больных с гипо- или акинезией свободной стенки правого желудочка, связанного с его инфарктом [149]

ка регургитации через трикуспидальное отверстие и размеры правого желудочка. Чувствительность метода составляла около 60-70%, поэтому отрицательный результат не исключает наличие ТЭЛА [116, 140-145]. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции правого желудочка могут быть также следствием сопутствующих заболеваний сердца или легких [146]. Данные о более высокой специфичности некоторых эхокардиографических показателей ограничены [147, 148]. Три различных набора эхокардиографических критериев диагностики острой ТЭЛА сравнивали у 100 пациентов с клиническими симптомами этого состояния, 62% из которых находились в отделении интенсивной терапии. Снижение фракции выброса правого желудочка (симптом 60-60) или ухудшение сократимости свободной стенки правого желудочка по сравнению с верхушкой (симптом McConnell) характеризовались более высоким PPV, несмотря на наличие заболеваний сердца и системы дыхания (табл. 7) [148]. Однако для исключения ложноположительного диагноза острой ТЭЛА при гипокинезии стенки правого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда этой камеры сердца, который может имитировать симптом McConnell, необходимо наличие эхокардиографических признаков перегрузки правого желудочка [149]. Для определения различных показателей функции миокарда применяли тканевую доплер-эхокардиографию, чувствительность которой в диагностике ТЭЛА составляла 85-92%, а специфичность – 78-92%, однако имеющиеся данные пока ограничены [150].

Таким образом, эхокардиографию не рекомендуется применять в качестве элемента стратегии плановой диагностики у гемодинамически стабильных нормотензивных пациентов с подозрением на ТЭЛА [116].

У пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА и признаками шока или артериальной гипотонией

отсутствие эхокардиографических признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка позволяет исключить ТЭЛА как причину нарушения гемодинамики. Кроме того, эхокардиография может быть полезной в дифференциальной диагностике причин шока – тампонады сердца, острой дисфункции клапана, инфаркта миокарда или гиповолемии. Наоборот, бесспорные признаки перегрузки и дисфункции правого желудочка при подозрении на ТЭЛА у пациентов с нарушениями гемодинамики высоко информативны и могут служить основанием для агрессивной антикоагулянтной терапии, если критическое состояние больного позволяет провести исследования только у его постели. В одном исследовании такое лечение назначали при сочетании высокой клинической вероятности ТЭЛА, индекса шока ≥ 1 (отношение частоты сердечных сокращений к систолическому АД) и эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка. 30-дневные исходы в этом исследовании были приемлемыми [151].

В определенных ситуациях возможно одновременное проведение компрессионной эхографии проксимальных вен [152] и поиск эмболов в основных легочных артериях с помощью чреспищеводной эхокардиографии [153, 154]. Благодаря высокой частоте двусторонних тромбоемболий в центральные легочные артерии у пациентов с гемодинамически значимой ТЭЛА чреспищеводная эхокардиография позволяет подтвердить диагноз в большинстве случаев [155]. Тромбы в правом желудочке, которые обнаруживают при стандартной эхокардиографии у 5-18% больных с острой ТЭЛА, обосновывают антикоагулянтную терапию [156-159].

Таким образом, эхокардиография имеет большое значение в неотложных ситуациях при подозрении на ТЭЛА у пациента, находящегося в критическом состоянии. У больного с шоком или артериальной гипотонией отсутствие эхокардиографических признаков пе-

регрузки или дисфункции правого желудочка позволяет исключить ТЭЛА как причину нарушения гемодинамики. Основная функция эхокардиографии при невысокой вероятности ТЭЛА – дальнейшая стратификация прогноза на категории среднего и низкого риска.

Стратегии диагностики

Необходимо дифференцировать ТЭЛА высокого и невысокого риска, так как стратегии диагностики в этих двух ситуациях отличаются. В целом, частота ТЭЛА у пациентов, у которых подозревают это состояние, низкая (10-35% в последних крупных исследованиях) [67,68,71,77,160]. Легочная ангиография - это инвазивный и дорогой метод, результаты которого иногда трудно интерпретировать [6,161]. В связи с этим основаны неинвазивные методы диагностики, в том числе различные клинические алгоритмы, измерение уровня Д-димера, компрессионная эхография нижних конечностей, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и в последние годы КТ. Эти методы диагностики изучали у пациентов с подозрением на ТЭЛА в отделении неотложной терапии [63,68,77,160], в стационаре [162] или в обеих ситуациях [61,67,71]. В недавно завершеном исследовании невыполнение алгоритма диагностики при решении вопроса об антикоагулянтной терапии у пациентов с вероятным диагнозом ТЭЛА сопровождалось значительным увеличением числа эпизодов ВТЭ и внезапной смерти в течение 3-х месяцев [1]. Следует учитывать, что подходы к диагностике ТЭЛА могут отличаться в зависимости от доступности тех или иных методов исследования в определенных клинических ситуациях. Простые алгоритмы диагностики изображены на рис. 1 и 2. В

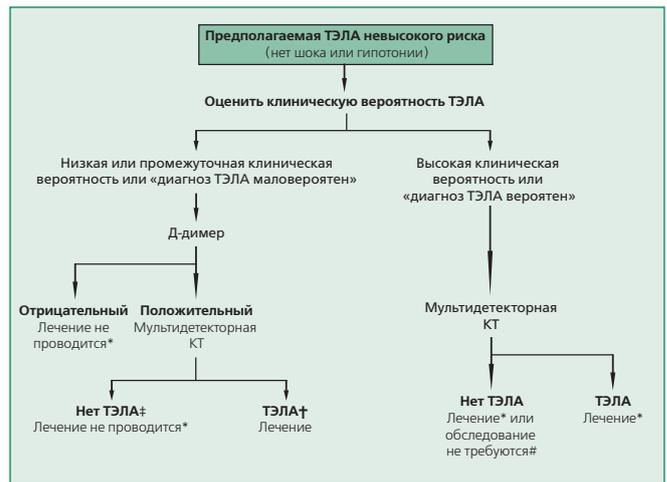


Рис. 2. Предлагаемый алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов невысокого риска (без шока и гипотонии). Для оценки клинической вероятности ТЭЛА можно применять две схемы – трехуровневую (клиническая вероятность низкая, промежуточная или высокая) или двухуровневую (ТЭЛА маловероятна или вероятна). При применении метода со средней чувствительностью уровень Д-димера следует измерять только у пациентов, у которых вероятность ТЭЛА низкая или этот диагноз «маловероятен», в то время как высоко чувствительные методы могут применяться с низкой или промежуточной вероятностью ТЭЛА. Уровень Д-димера имеет ограниченное значение при подозрении на ТЭЛА у госпитализированных пациентов.

*Антикоагулянтная терапия ТЭЛА. †КТ считают диагностически значимой, если тромб определяется, по крайней мере, в сегментарной артерии. ‡Если результаты одностекторной КТ отрицательные, то для исключения ТЭЛА необходимы отрицательные результаты эхографии вен нижних конечностей. #Если результаты мультидетекторной КТ отрицательные у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, то прежде чем отказаться от специфического лечения, целесообразно обсудить дополнительные исследования (см. текст)

табл. 8 приведена информация, необходимая для разработки альтернативных алгоритмов диагностики.

ТЭЛА высокого риска

Хотя в большинство исследований включали гемодинамически стабильных пациентов невысокого риска, мы выбрали пациентов высокого риска, так как в этой ситуации имеется непосредственная угроза жизни, а шок или гипотония представляют собой отдельную клиническую проблему. Клиническая вероятность ТЭЛА обычно высокая, а дифференциальный диагноз следует проводить с кардиогенным шоком, острой дисфункцией клапана, тампонадой сердца и расслоением стенки аорты. В этом случае основной тест – это эхокардиография, которая, обычно, позволяет выявить неяркие признаки острой легочной гипертензии и перегрузки правого желудочка, если причиной гемодинамических нарушений является острая ТЭЛА. При трансторакальной эхокардиографии иногда удается выявить тромб в правых камерах сердца [156-159]. Чреспищеводная эхокардиография дает возможность прямой визуализации тромба в легочной артерии [153,155,163]. При выраженной нестабильности гемодинамики или недоступ-

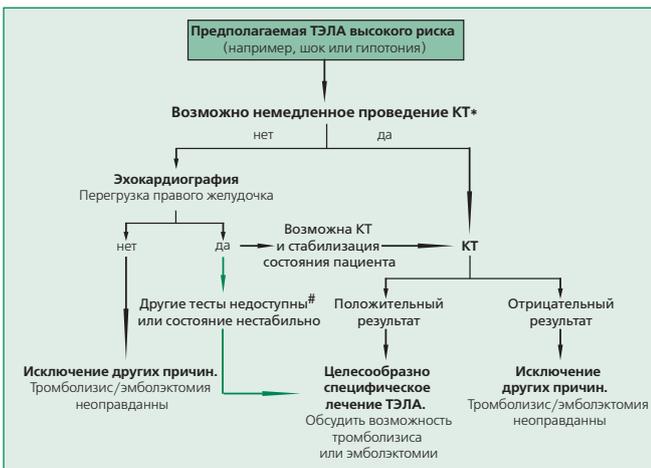


Рис. 1. Предлагаемый алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов высокого риска, например, с картиной шока или артериальной гипотонией

*КТ не считается доступной, если критическое состояние позволяет проводить исследования только у постели больного. #С помощью чреспищеводной эхокардиографии тромбы в легочных артериях удается выявить у значительной части пациентов с перегрузкой правого желудочка. В конечном итоге ТЭЛА подтверждают при спиральной КТ. Выявление ТГВ при компрессионной эхографии также может иметь значение для принятия решения.

Таблица 8. Подтвержденные критерии диагностики ТЭЛА у пациентов без шока и гипотонии (невысокого риска) на основании клинической вероятности

Критерии диагностики	Клиническая вероятность ТЭЛА		
	Низкая	Средняя	Высокая
Исключение ТЭЛА			
Нормальная легочная ангиограмма	+	+	+
Д-димер			
Отрицательный, высокочувствительный метод	+	+	-
Отрицательный, метод со средней чувствительностью	+	-	-
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия			
Норма	+	+	+
Недиагностический результат ^а	+	-	-
Недиагностический результат ^а и отрицательный результат компрессионной венографии	+	+	±
КТ-ангиография грудной клетки			
Нормальный результат одноклеточной КТ и отрицательный результат компрессионной эхографии проксимальных вен	+	+	±
Нормальный результат только мультidetекторной КТ	+	+	±
Подтверждение ТЭЛА			
Наличие ТЭЛА при легочной ангиографии	+	+	+
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия	±	+	+
Проксимальный ТГВ при компрессионной эхографии	+	+	+
КТ-ангиография грудной клетки			
Наличие ТЭЛА (по крайней мере, в сегментарной артерии при моно- или мультidetекторной спиральной КТ)	±	+	+
Наличие субсегментарной ТЭЛА при моно- или мультidetекторной спиральной КТ	±	±	±
+ Валидированные критерии (дополнительные тесты не требуются); - невалидированные критерии (необходимы дополнительные исследования); ± спорные критерии (может потребоваться дополнительное обследование)			
^а Недиагностические результаты сканирования легких: низкая или промежуточная вероятность в соответствии с классификацией PIOPED			

ности других методов исследования диагноз ТЭЛА может быть установлен на основании только непрямых эхокардиографических признаков (рис. 1). Если симптоматическая терапия приводит к стабилизации состояния пациента, необходимо подтвердить диагноз. Учитывая большие размеры тромба, его обычно удается выявить при КТ. Стандартной ангиографии легочной артерии следует избегать, так как она ассоциируется с риском смерти у нестабильных пациентов [161] и повышает риск кровотечения, связанного с тромболитисом [138, 139].

ТЭЛА невысокого риска

Стратегия на основе КТ-ангиографии

КТ-ангиография стала основным методом диагностики ТЭЛА [164, 165]. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия сохраняет свое значение, но проводится реже из-за высокой частоты неоднозначных результатов [60]. Однако у большинства больных с подозрением на ТЭЛА диагноз не подтверждается, поэтому начинать обследование с КТ не следует. У пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, логично первым этапом обследования является измерение уровня Д-димера в плазме, который позволяет исключить ТЭЛА примерно в 30% случаев (если не проводится лечение, то риск развития тромбоэмболий в течение 3-х месяцев ниже 1%) (см. табл. 6) [63, 67, 68, 77-80]. Уровень Д-димера не следует измерять у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, так как его NPV в этой выборке низкое [166]. Он также ме-

нее информативен у госпитализированных пациентов, так как число пациентов, которых необходимо протестировать, чтобы получить клинически значимый отрицательный результат, высокое. В большинстве центров мультidetекторная КТ – это метод второй линии у пациентов с повышенным уровнем Д-димера и метод первой линии у больных с высокой клинической вероятностью диагноза (рис. 2). Результаты моно- или мультidetекторной КТ считают диагностически значимыми, если они демонстрируют наличие тромба, по крайней мере, в сегментарной ветви легочной артерии. В нескольких крупных исследованиях отрицательные результаты мультidetекторной КТ позволяли надежно исключить диагноз ТЭЛА [67, 77, 167, 168]. Учитывая низкое NPV одноклеточной КТ, этот метод следует сочетать с эхографией вен [61, 78]. У пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА наблюдали ложноотрицательные результаты одноклеточной [61, 78] и мультidetекторной [94] КТ. Однако подобная ситуация встречается нечасто, а риск развития тромбоэмболий в течение 3-х месяцев у таких пациентов низкий [67]. В связи с этим вопрос о целесообразности дополнительных исследований и их выборе в таких случаях остается спорным.

Роль компрессионной эхографии нижних конечностей

Роль компрессионной эхографии нижних конечностей продолжает дискутироваться. Проведение этого исследования обязательно, если применяется од-

Рекомендации: диагноз	Класс ^a	Уровень ^b
Предполагаемая ТЭЛА высокого риска		
• Для диагностики ТЭЛА у пациентов высокого риска (шок или гипотония) рекомендуется провести неотложную КТ или эхокардиографию у постели больного (в зависимости от доступности методов и клинических обстоятельств)	I	C
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
• Стратегия диагностики ТЭЛА у пациентов невысокого риска должна основываться на клинической вероятности, которую оценивают непосредственно или с помощью валидированного алгоритма	I	A
• В отделении неотложной помощи рекомендуется измерение уровня Д-димера, предпочтительно с помощью высокочувствительного метода, чтобы избежать ненужных визуализирующих исследований и облучения	I	A
• У части пациентов с предполагаемой ТЭЛА возможно проведение компрессионной эхографии нижних конечностей; при наличии ТГВ дополнительные визуализирующие исследования не требуются	IIb	B
• Систематическое применение эхокардиографии с диагностической целью у гемодинамически стабильных пациентов с нормальным АД не рекомендуется	III	C
• Легочная ангиография обоснованна, если расходятся оценка клинической вероятности и результаты неинвазивных методов	IIa	C
• Рекомендуется применение валидированных критериев диагностики ТЭЛА. Валидированные критерии с учетом клинической вероятности ТЭЛА (низкая, средняя или высокая) описаны ниже (см. табл. 8)	I	B
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
Низкая клиническая вероятность		
• Нормальный уровень Д-димера, измеренный с помощью высоко или умеренно чувствительного метода, исключает наличие ТЭЛА	I	A
• Нормальная перфузионная сцинтиграфия легких исключает наличие ТЭЛА	I	A
• Недиагностическая (низкая или средняя вероятность) вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких позволяет исключить ТЭЛА, особенно в сочетании с отрицательными результатами компрессионной эхографии проксимальных вен	IIa	B
• Отрицательные результаты мультidetекторной КТ исключают наличие ТЭЛА	I	A
• Отрицательные результаты одnodетекторной КТ исключают наличие ТЭЛА только в сочетании с нормальными результатами компрессионной эхографии проксимальных вен	I	A
• Высокая вероятность ТЭЛА при сканировании легких подтверждает диагноз, но у части пациентов может потребоваться дополнительное обследование	IIa	B
• Проксимальный ТГВ, выявленный при компрессионной эхографии, подтверждает ТЭЛА	IIb	IB
• Проксимальный ТГВ, выявленный при компрессионной эхографии, подтверждает ТЭЛА	I	B
• Если при компрессионной эхографии определяется только дистальный ТГВ, то целесообразно провести дополнительные исследования для подтверждения ТЭЛА	I	B
• Наличие тромба в сегментарной или более проксимальной артерии при моно- или мультidetекторной КТ подтверждает ТЭЛА	IIa	B
• Если тромб при моно- или мультidetекторной КТ определяется только в субсегментарной артерии, целесообразно провести дополнительные исследования	I	A
• Если тромб при моно- или мультidetекторной КТ определяется только в субсегментарной артерии, целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
Промежуточная клиническая вероятность		
• Нормальный уровень Д-димера, измеренный с помощью высокочувствительного метода исключает наличие ТЭЛА	I	A
• Если уровень Д-димера, измеренный с помощью менее чувствительного метода, нормальный, целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
• Нормальная перфузионная сцинтиграфия легких исключает ТЭЛА	I	A
• Если результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии недиагностические, рекомендуется провести дополнительные исследования для исключения или подтверждения ТЭЛА	I	B
• Отрицательные результаты мультidetекторной КТ исключают ТЭЛА	I	A
• Отрицательные результаты одnodетекторной КТ исключают ТЭЛА только в сочетании с отрицательными результатами компрессионной эхографии проксимальных вен	I	A
• Высокая вероятность ТЭЛА по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких подтверждает диагноз	I	A
• Проксимальный ТГВ, выявленный при компрессионной эхографии, подтверждает ТЭЛА	I	B
• Если при компрессионной эхографии выявлен только дистальный ТГВ, целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
• Наличие тромба в сегментарной или более проксимальной артерии при моно- или мультidetекторной КТ подтверждает ТЭЛА	I	A
• Если тромб при моно- или мультidetекторной КТ определяется только в субсегментарной артерии, целесообразно провести дополнительные исследования	IIb	B
Предполагаемая ТЭЛА невысокого риска		
Высокая клиническая вероятность		
• При высокой клинической вероятности ТЭЛА не рекомендуется измерение уровня Д-димера, так как нормальный результат не исключает диагноз даже при применении высокочувствительного метода	III	C
• Если результаты КТ отрицательные, то у части пациентов для исключения ТЭЛА целесообразно провести дополнительные исследования	IIa	B
• Высокая вероятность ТЭЛА по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких подтверждает диагноз	I	A
• Проксимальный ТГВ, выявленный при компрессионной эхографии, подтверждает ТЭЛА	I	B
• Если при компрессионной эхографии выявлен только дистальный ТГВ, целесообразно провести дополнительные исследования	IIb	B
• Наличие тромба в сегментарной или более проксимальной артерии при моно- или мультidetекторной КТ подтверждает ТЭЛА	I	A
• Если тромб при моно- или мультidetекторной КТ определяется только в субсегментарной артерии, целесообразно провести дополнительные исследования	IIb	B

^a Класс рекомендаций

^b Уровень доказательств

нодетекторная КТ, учитывая ее низкую чувствительность [124, 125]. На самом деле, при эхографии у части пациентов с отрицательными результатами одноконтрастной КТ выявляют ТГВ [61, 78]. Однако в большинстве учреждений сегодня имеется оборудование для мультidetекторной КТ, а в нескольких крупных клинических исследованиях было показано, что отрицательный результат этого метода позволяет надежно исключить ТЭЛА, по крайней мере, у пациентов с невысокой клинической вероятностью этого диагноза [67, 77]. Тем не менее, компрессионная эхография может быть полезной при проведении мультidetекторной КТ. При эхографии ТГВ диагностируют у 30-50% больных с ТЭЛА [89, 90], а наличие его при подозрении на ТЭЛА достаточно для назначения антикоагулянтной терапии без дополнительных исследований [91]. Следовательно, компрессионная эхография перед КТ может быть оправданной при наличии относительных противопоказаний к последнему исследованию (почечная недостаточность, аллергия на контрастное вещество). Это позволяет избежать КТ у больных проксимальным ТГВ (дистальный ТГВ – это значительно менее специфичный признак ТЭЛА) [92]. Компрессионная эхография может играть роль в стратификации риска, так как наличие проксимального ТГВ ассоциируется с увеличением риска рецидивирующих ВТЭ у пациентов с ТЭЛА [169].

Роль вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии

Если вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легкодоступна, она сохраняет значение в диагностике ТЭЛА у пациентов с повышенным уровнем Д-димера и противопоказаниями к КТ, такими как аллергия на контрастное вещество, содержащее йод, или почечная недостаточность. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия имеет диагностическое значение (норма или высокая вероятность ТЭЛА) примерно у 30-50% с подозрением на ТЭЛА [52, 60, 62, 107]. Число пациентов с неоднозначными результатами может быть еще более снижено, если учитывать клиническую вероятность диагноза [60]. У пациентов с отрицательными результатами сканирования легких и низкой клинической вероятностью ТЭЛА частота ее очень низкая [60, 62, 116]. NPV этой комбинации дополнительно снижается при отсутствии ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной эхографии. В одном исследовании эта комбинация позволяла исключить ТЭЛА дополнительно у 24% пациентов [63], а риск развития тромбозомболический осложнений в течение 3-х месяцев без лечения у таких пациентов составлял всего 1,7% [62]. В клиническом исследовании сочетание уровня Д-димера, компрессионной эхографии, сканирования легких и клинического обследования позволяло опре-

деленно установить или исключить ТЭЛА у 89% больных [63]. Недавно в рандомизированном исследовании, в котором сравнивали две стратегии диагностики, сочетание вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, оценки клинической вероятности и компрессионной эхографии (первоначально ее проводили во всех случаях, повторно через 1 неделю – у части пациентов) позволило у 99% пациентов принимать решение без легочной ангиографии или КТ [105]. В процессе наблюдения развитие ВТЭ наблюдали только у 6 из 611 пациентов (1,0%; 95% ДИ 0,5-2,1%), у которых была исключена ТЭЛА. Польза повторной компрессионной эхографии была очень низкой (1 случай ТГВ у 78 обследованных пациентов) [105].

Роль эхокардиографии

Эхокардиография играет небольшую роль в диагностике ТЭЛА у пациентов невысокого риска. Она обладает ограниченной чувствительностью (около 60-70%) [116, 143-145], а отрицательные результаты эхокардиографии не позволяют исключить ТЭЛА. Специфичность метода около 90%. Наличие признаков дисфункции правого желудочка у пациента со средней или высокой клинической вероятностью ТЭЛА теоретически подтверждает диагноз [116, 143-145]. Однако большинство врачей предпочитают иметь прямое подтверждение тромбоза нижних конечностей или легочных артерий, прежде чем на несколько месяцев назначить антикоагулянтную терапию. Следовательно, основная функция эхокардиографии у пациентов невысокого риска – стратификация на группы среднего и низкого риска.

Нерешенные вопросы

Несмотря на значительный прогресс в диагностике ТЭЛА, некоторые вопросы остаются нерешенными. Диагностическое и клиническое значение одного субсегментарного дефекта, выявленного при мультidetекторной КТ, по-прежнему подвергается сомнению [170]. Следовательно, решение о дополнительных исследованиях и назначении лечения или отказе от него необходимо принимать индивидуально. Хотя результаты мультidetекторной КТ иногда оказываются ложноотрицательными у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [94], неясно, следует ли проводить им дополнительные исследования. Легочную ангиографию больше не считают золотым стандартом в диагностике ТЭЛА. Роль и эффективность затрат на компрессионную эхографию при подозрении на ТЭЛА нуждаются в уточнении.

(Окончание в следующем номере)

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу rpc@stic.com

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

(Комментарии к «Универсальному определению инфаркта миокарда»,
опубликованному в РФК №5, 2008)

А.В. Шпектор, Е.В. Васильева*

Кафедра кардиологии Московского государственного медико-стоматологического университета,
109240 Москва, Яузская, 11 (Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena_vasilieva@list.ru

Под инфарктом миокарда, как известно, понимается гибель кардиомиоцитов вследствие ишемии. Наиболее патогномичным признаком того, что в миокарде действительно произошел острый некроз, является повышение в крови специфических маркеров – веществ, которые в норме находятся внутри кардиомиоцитов и выходят в кровоток только при разрушении их мембраны. Долгое время в этом качестве использовались ферменты – КФК, МВ-КФК, ЛДГ, трансаминазы. Их активность в крови действительно повышается при гибели клеток миокарда, однако специфичность этих тестов оказалась весьма относительной. Кроме того, для значимого повышения их концентраций требуется гибель достаточно большого объема сердечной мышцы. Учитывая это, Всемирная Организация Здравоохранения в 1971 приняла диагностические критерии инфаркта миокарда, которые позволяли диагностировать это заболевание и при отсутствии повышения кардиоспецифических ферментов в крови. К признакам инфаркта миокарда были отнесены клинические проявления ишемии, характерные изменения ЭКГ и повышение уровня биохимических маркеров в крови. Для постановки диагноза было достаточно иметь 2 признака из этих 3-х. Таким образом, диагноз «инфаркт миокарда» мог быть поставлен на основании только клинической картины и изменений ЭКГ даже при отсутствии повышения в крови биохимических маркеров гибели кардиомиоцитов.

Ситуация изменилась в конце 90-х годов прошлого века. В клиническую практику было внедрено определение в крови уровня кардиоспецифических тропонинов. Тропонинный комплекс содержится во всех мышцах и состоит из 3-х белковых молекул (тропонины I, C и T). В кардиомиоцитах тропонины T и I кодируются особыми генами и, соответственно, имеют другую последовательность аминокислот, чем в других мышцах. Их уровень в крови можно измерить, используя моноклональные антитела. Повышение в крови уровня кардиоспецифического тропонина, как T, так и I, является более специфичным для выявления повреждения миокарда, чем увеличение активности МВ-КФК. Уровень тропонина повышается даже при очень небольших по объему инфарктах сердечной мышцы (менее 1,0 г), биохимическая диагностика которых была ранее невозможна. Это позволило распознать инфаркт миокарда примерно у четверти больных, когда без использования этого теста ставился диагноз только нестабильной стенокардии. При этом было показано, что это не просто раз-

ница в формулировках диагноза. Повышение уровня кардиоспецифического тропонина, как T, так и I, коррелировало с достоверно более высоким риском летального исхода и развитием других клинически значимых осложнений (исследования FRISC II, TIMI IIIB, GUSTO IIA) [1, 2]. Прогностическое значение повышения кардиоспецифического тропонина не зависело от изменений ЭКГ и было большим, чем повышенный уровень МВ-КФК.

Исходя из этих данных, Европейское общество кардиологов и Американская коллегия кардиологов в 2000 году опубликовали совместный консенсус по диагностике инфаркта миокарда [3]. Главным отличием от ранее использовавшихся рекомендаций ВОЗ 1971 года было то, что повышение уровня биохимических маркеров, предпочтительно одного из кардиоспецифичных тропонинов, стало обязательным для диагноза. В то же время, учитывалось, что даже эти маркеры не обладают абсолютной специфичностью, а вследствие своей очень высокой чувствительности могут повышаться даже при небольших повреждениях миокарда неишемического генеза: острого растяжения, воспаления, кардиоверсии и т.д. Поэтому диагноз «инфаркт миокарда» мог быть поставлен, только если повышение биомаркеров сопровождалось соответствующей клинической картиной и (или) характерными изменениями ЭКГ.

Через 7 лет с учетом накопленных за это время данных наиболее авторитетные кардиологические ассоциации (Европейское общество кардиологов, Американская коллегия кардиологов, Американская кардиологическая ассоциация, Всемирная кардиологическая федерация) вновь вернулись к этому вопросу и опубликовали совместный консенсус по определению инфаркта миокарда [4]. Перевод этого документа на русский язык опубликован в 5 номере 2008 г. журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» [5].

Главный диагностический критерий инфаркта миокарда остался тем же, что и в консенсусе 2000 года. Повышение уровня специфических биохимических маркеров, предпочтительно кардиоспецифического тропонина, является обязательным. Однако появился и ряд существенных дополнений и уточнений.

В предыдущем варианте диагностического консенсуса инфаркт миокарда мог быть диагностирован, только если повышение уровня специфических биомаркеров сопровождалось соответствующей клиникой или измене-

ниями ЭКГ. Согласно консенсусу 2007 г., диагноз возможен и в том случае, если повышение маркеров повреждения миокарда сопровождается появлением региональных нарушений сократимости миокарда. Имеются в виду, прежде всего, данные эхокардиографии. Данное дополнение представляется вполне обоснованным, учитывая широкую доступность эхокардиографического исследования непосредственно в блоках кардиореанимации. Введение этого критерия позволит, например, улучшить диагностику циркулярных инфарктов миокарда, при которых могут отсутствовать типичные изменения ЭКГ.

В новом документе приведены другие, помимо инфаркта миокарда, возможные причины повышения кардиоспецифического тропонина. Несмотря на то, что кардиоспецифический тропонин в настоящее время считается наиболее специфическим маркером гибели кардиомиоцитов, список получился достаточно длинный. Это лишний раз напоминает о том, что по одному, даже самому точному на настоящий момент анализу диагноз ставить нельзя.

С практической точки зрения важно, что уровень тропонина повышается при любом, даже минимальном повреждении миокарда, например при остром растяжении камер сердца в случае отека легких или тромбоэмболии легочной артерии. Следует учитывать, что кардиоспецифический тропонин закономерно повышается у больных с почечной недостаточностью и у пациентов, находящихся в критическом состоянии независимо от его конкретной причины.

Авторами предложена новая классификация типов инфаркта миокарда в зависимости от механизмов его развития. Помимо классического спонтанного инфаркта миокарда, обусловленного нарушением целостности атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием (тип 1), выделяются инфаркты миокарда в связи с нарушением кислородного баланса миокарда без острого внутрикоронарного тромбоза (тип 2); инфаркты, приведшие к внезапной смерти (тип 3); инфаркты, связанные с проведением чрескожных коронарных вмешательств (тип 4а), тромбозом коронарных стентов (тип 4б) и проведением коронарного шунтирования (тип 5). С клинической точки зрения не вполне понятно, как в реальной клинической практике отличить тип 2 от типа 1. Каким-либо конкретным дифференциально-диагностическим признаком авторы не предлагают. О первичных нарушениях кислородного баланса миокарда как причинах некроза можно лишь подозревать при наличии у больного выраженной анемии, гипотензии, гемодинамически значимых аритмий и т.д. В то же время, если подобное предположение представляется обоснованным, то это имеет реальные последствия для выбора тактики ведения боль-

ного. В такой ситуации требуется, прежде всего, устранить причину кислородного дисбаланса миокарда, а проведение чрескожного интервенционного вмешательства на коронарных артериях может быть отложено.

Консенсус 2000 г. формально не позволял ставить диагноз инфаркта миокарда в тех случаях, когда пациент умер в первые 2-3 часа – до того, как кардиоспецифические ферменты могли повыситься. В настоящем документе такой вариант специально выделен (тип 3). В тех случаях, когда смерть наступила до того, как успели взять кровь на биохимический анализ или прошло слишком мало времени для повышения кардиоспецифических маркеров, диагноз инфаркта миокарда может быть поставлен на основании клинической картины и изменений ЭКГ. Дополнительным критерием могут быть изменения на коронарографии, если пациента успели перевести в рентгеноперационную для проведения экстренной коронарной ангиопластики.

Давно назрел вопрос о единых диагностических критериях инфаркта миокарда, возникающего как осложнение коронарной ангиопластики. В консенсусе 2007 г. предлагается ставить этот диагноз в случае повышения после процедуры уровня кардиоспецифического тропонина в 3 и более раз. Этот критерий предложен неслучайно. Показано: именно такая степень повышения тропонина достоверно ухудшает прогноз у больных, перенесших чрескожное интервенционное вмешательство на коронарных артериях.

Несомненное практическое значение имеет и предложенный авторами конкретный критерий диагностики рецидива инфаркта миокарда – повышение уровня кардиоспецифического тропонина более чем на 20% от предшествующего уровня.

Что делать, если определение кардиоспецифического тропонина недоступно? В этом случае придется ориентироваться на уровень МВ-КФК. Однако при этом авторы консенсуса специально подчеркивают, что определять надо не активность этого изофермента в крови, как это традиционно делалось раньше, а его массу. Последнее возможно при использовании иммуноферментных методов. Но, в любом случае, это не лучший выход из положения. Определение уровня кардиоспецифического тропонина должно быть стандартным методом обследования больных с подозрением на острый коронарный синдром.

В целом, новый диагностический консенсус адекватно отражает современные представления о возможности распознавания инфаркта миокарда. В нем учтены как сильные, так и слабые стороны существующих диагностических методов. Внедрение его в клиническую практику позволит не только унифицировать статистику, но и правильно выбрать тактику ведения больного в каждом конкретном случае.

Литература

1. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116(17):1907-14.
2. Januzzi JL Jr, Newby LK, Murphy SA, et al. Predicting a late positive serum troponin in initially troponin-negative patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: clinical predictors and validated risk score results from the TIMI IIIb and GUSTO IIA studies. *Am Heart J*. 2006;151(2):360-6.

3. Myocardial infarction redefined -- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
5. Thygesen K., Alpert J., White H. от совместной рабочей группы ESC/ACCF/AHA/WHF. Универсальное определение инфаркта миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(5):91-105.

К ЗДОРОВОЙ РОССИИ

29 декабря Президент ВНОК академик РАМН Оганов Р.Г., профессор Калинина А.М., генеральный секретарь ВНОК профессор Шальнова С.А. и их соавторы профессор Арутюнов А.Т., академик РАМН Денисов И.Н., член-корреспондент РАМН Заридзе Д.Г., профессор Найговзина Н.Б., академик РАМН Тутельян В.А., профессор Хальфин Р.А., доктор медицинских наук Яковлева Т.В. стали лауреатами Премии Правительства РФ в области науки и техники за научные достижения. Награжденная работа "Разработка и внедрение медицинских профилактических технологий, направленных на укрепление здоровья населения и улучшение демографической ситуации в России" имеет огромное научное и практическое значение для профилактической медицины и реализации социальной политики государства в целом.

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» от всей души поздравляет коллектив авторов с вручением премии и желает лауреатам здоровья и новых научных достижений.

В течение 15 лет группа ученых, возглавляемая Р.Огановым, работала над решением одной из приоритетных государственных задач, направленных на сохранение и укрепление здоровья населения и улучшение демографической ситуации в стране.

Во второй половине 20-го века в России по сравнению с другими развитыми странами смертность населения от основных неинфекционных заболеваний (ОНЗ) прогрессивно увеличивалась: их доля в структуре смертности составила почти 80%.

Базовыми принципами разработанных медицинских профилактических технологий (МПТ) является ориентация на долгосрочный характер, системность принятия решений, вовлеченность в их реализацию, наряду со службой здравоохранения, государственных структур и работодателей, а также доступность для населения.

В работе впервые представлено комплексное научно-практическое решение государственной задачи развития профилактики заболеваний как традиции российской медицинской школы, обеспечения доступности и высокого качества медицинской помощи.

Работа включает разработки новых МПТ в отношении ОНЗ (в частности, это основные сердечно-сосудистые (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗН), а также факторы риска (ФР)), утверждает необходимость их развития и внедрения в медицинскую практику.

Ученые работали над созданием нормативно-правовой базы и моделей практической работы по укреплению здоровья и профилактике заболеваний. Инновационными являются новые функциональные обязанности и методологии для службы медицинской профилактики на территориальных уровнях, а также их методическое обеспечение. Научно обоснована система мер и приоритетных направлений снижения детской инвалидности и смертности с учетом региональных особенностей.

Разработана и внедрена технология оценки эпидемиологической ситуации в отношении ОНЗ и ФР.

По данным исследований, около 70% смертей в трудоспособном возрасте обусловлены управляемыми поведенческими причинами, устранение (или уменьшение влияния) которых приведет к улучшению демографической ситуации. Разработана Российская шкала суммарного риска, позволяющая реализовать индивидуальный подход к профилактике ССЗ.

Исследования показали, что среди трудоспособного населения более 80% нуждаются в первичной и вторичной профилактике ОНЗ, причем около 45% имеют одно или несколько ОНЗ. Доказано, что обеспечение населения необходимой профилактической помощью практически не увеличивает нагрузку на врачей, но организационные меры необходимы: пересмотр групп диспансерного наблюдения; целенаправленность профилактических осмотров с ориентацией на выявление ОНЗ и ФР, развитие системы профилактики. Мето-

дические рекомендации разработаны с учетом региональных особенностей и эпидемиологической ситуации в отношении ССЗ и ЗН.

Разработана технология мониторинга состояния питания населения, определены потребности человека, в том числе и особого контингента, в энергии, пищевых и биологически активных веществах с позиции укрепления здоровья и профилактики заболеваний.

Разработаны и внедрены технологии создания, реализации и оценки эффективности долгосрочных профилактических программ. Например, научно-практическая программа многофакторной профилактики ССЗ в условиях первичного звена здравоохранения позволила снизить смертность от всех причин на 22,2%, от ССЗ – на 41,3%. Впервые в России показано, что по сравнению с обычной практикой первичного звена здравоохранения МПТ позволяют длительно сохранять более низкий уровень общей смертности населения трудоспособного возраста (на 8-9%) и через 10-15 лет.

Разработаны и внедрены новые МПТ профилактического консультирования (в частности, школы здоровья для пациентов), которые в 2 раза снижают риск осложнений гипертонии, в 3 раза – совокупные затраты пациентов на медицинскую помощь. Внедрены технологии клинико-экономического обоснования превентивной фармакотерапии ОНЗ на уровне первичного звена здравоохранения, позволяющие рационально использовать финансовые ресурсы, МПТ по профилактике ЗН в России, включая научное обоснование роли профессиональных факторов в развитии ЗН, табачного канцерогенеза, профилактики курения и молекулярной эпидемиологии ЗН. Выявлено повышение риска рака легкого у лиц с определенным генетическим полиморфизмом, что позволяет формировать индивидуальные программы профилактики ЗН. Выявлены канцерогенные и протективные эффекты некоторых факторов питания.

Важно, что научные разработки впервые в стране, с одной стороны, позволили создать концептуальные и нормативно-правовые основы для формирования политики государства в области укрепления здоровья и профилактики ОНЗ, с другой – внедрить на разных уровнях разработанные инновационные МПТ, что направлено на сохранение и укрепление здоровья населения, профилактику ОНЗ и улучшение демографической ситуации.

Разработки защищены 10 патентами, 19 авторскими свидетельствами; опубликованы в 59 монографиях, 21 руководстве и пособии для врачей, 307 научных статьях; использованы при подготовке 5 Федеральных законов РФ, 13 постановлений и распоряжений Правительства России, 18 приказов Минздрава России, 15 ГОСТов и ОСТов, 5 гигиенических нормативов, 13 санитарных правил и норм, 28 методических указаний, 46 методических рекомендаций, 7 методических писем, 2 программ для ЭВМ.

Наталья Долгушина

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий
Государственный научно-исследовательский центр
Профилактической медицины Росмедтехнологий

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

6-8 октября 2009 г.

Новое здание Президиума Российской академии наук
г. Москва, Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект»

Научная программа конгресса включает:
лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания,
стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.
Полная научная программа размещается на www.cardiosite.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Публикация материалов в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»
(издание, рекомендованное ВАК).

Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий,
изделий медицинского назначения.

Ключевые даты:

- Работы для конкурса молодых ученых принимаются до 10 апреля 2009 г. по почте в адрес оргкомитета.
- Тезисы с подтверждением оплаты принимаются до 15 апреля 2009 г. по адресу tesisi@gnicpm.ru или по почте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в адрес Оргкомитета.
- Заявки на участие в выставке принимаются до 15 апреля 2009 г. по адресу vistavka@gnicpm.ru.
- Заявки на участие в научной программе (сателлитные симпозиумы и доклады) принимаются до 15 апреля 2009 г. по адресу programma@gnicpm.ru.
- Прием регистрационных форм с подтверждением оплаты осуществляется в соответствии с тарифным планом до 1 сентября 2009 г. по адресу registrasiya@gnicpm.ru или по почте в адрес оргкомитета.

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА:

- 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.
- Совершенствование организации кардиологической службы.

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 литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word по электронному адресу tesisi@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или CD 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 следующим образом: 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 аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: Тезисы ИвановИИМосква 2, Тезисы РНЦХМосква10).

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, Россия (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, просим обращаться к Загребельному Александру Васильевичу.

Тел: (495) 625-37-49, 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 10 апреля 2009 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.cardiosite.ru> после 20 июля 2009 г. Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются денежными премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых просим обращаться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621-88-82 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru.

ПРОЖИВАНИЕ

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Орленок» и «Академическая». По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, просим обращаться к Полянской Юлии, тел: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

РЕГИСТРАЦИЯ

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС И ОПЛАТА ПУБЛИКАЦИИ ТЕЗИСОВ

Опубликование тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов).

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2009 г. – 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2009 г. – 2000 руб., с 1 сентября 2009 г. – 2400 руб. Все суммы включают НДС. Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2009; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2009.

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. От оплаты организационного взноса и публикации тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

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, 6–8 октября 2009 г.**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____
 Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____
 Место работы _____
 Служебный адрес с индексом _____
 Домашний адрес с индексом _____
 Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____
 Факс с кодом города _____ Email _____
 Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: да нет Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере
 Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2009 года на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации просим обращаться к Капустинной Анне Владимировне.

Тел: (495) 627-03-60, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

Отчет о проведении XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2009»

XI Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология 2009» проходил с 21 по 23 января 2009 года в г. Москве (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 792 от 31 декабря 2008 года) в целях ознакомления врачей практического здравоохранения с новейшими достижениями кардиологической науки, повышением качества медицинской помощи населению и внедрением новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных кардиологического профиля.

Задача Форума полностью совпала с одним из основных направлений приоритетного национального проекта «Здоровье» и состояла в улучшении обеспечения скорейшего внедрения научных достижений и инновационных здоровьесберегающих, профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных технологий кардиологического профиля в практическое здравоохранение. Организаторами Форума были Министерство здравоохранения и социального развития, Всероссийское научное общество кардиологов, Российский научно-производственный кардиологический комплекс Росмедтехнологий, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Московский государственный медико-стоматологический университет и конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо».

На открытии Форума «Кардиология 2008» со словами приветствия выступили руководитель департамента науки, образования и кадровой политики Андреева И.Л., депутат Государственной Думы Федерального Собрания РФ пятого созыва с декабря 2007г., член фракции «Единая Россия», первый заместитель председателя Комитета по охране здоровья доктор медицинских наук, профессор Герасименко Н.Ф.

В рамках форума были проведены 5 пленарных заседаний, 5 симпозиумов, 8 школ и 1 семинар (Программа Форума прилагается). Тема пленарных заседаний - совершенствование медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями; в рамках заседаний были представлены новые методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца, атеросклероза, ишемии мозга, артериальной гипертонии, сахарного диабета, результаты последних крупных клинических исследований в кардиологии, профилактические технологии в практическом здравоохранении. Симпозиумы были посвящены кардиоваскулярной профилактике и реабилитации в современных условиях, стандартам в лечении кардиологического больного, особенно-

стям лечения артериальной гипертонии у больных высокого риска, новым технологиям в профилактике внезапной сердечной смерти и лечении сердечной недостаточности. На школах обсуждались конкретные действия врачей по профилактике сердечно-сосудистых осложнений, гендерные особенности кардиологических больных, применение антиагрегантов и антикоагулянтов, современные технологии ведения больных с сердечной недостаточностью, методы коррекции кардиометаболического риска в реальной практике. Всем слушателям лекций в рамках Форума выдавались сертификаты ВНОК.

На пленарных заседаниях, симпозиумах и школах выступали ведущие специалисты в области кардиологии из следующих учреждений: Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий, Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий, Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Российского государственного медицинского университета, Московского государственного медико-стоматологического университета, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Института ревматологии РАМН, Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Слушателями Форума были врачи-кардиологи, терапевты, врачи других специальностей, заведующие отделениями учреждений практического здравоохранения, студенты медицинских высших учебных заведений, главные специалисты субъектов Российской Федерации, научные сотрудники, организаторы здравоохранения. Всего на Форуме присутствовали 1049 слушателей из 158 городов России с охватом 63 субъектов Российской Федерации. Кроме того, Форум посетили слушатели из республик ближнего зарубежья, Беларуси, Украины, Казахстана, Эстонии, Латвии, Абхазии.

Параллельно Форуму проходила специализированная выставка медицинского оборудования, техники, лекарственных препаратов, на которой были представлены 23 торговые и фармацевтические компании из 9 стран мира.

Всем слушателям выдавались материалы Форума и национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов, утвержденные на ежегодных Национальных конгрессах кардиологов.

Экспертный совет ежегодной национальной премии «Пурпурное сердце» приступил к рассмотрению заявок на участие

В 2008 году в России была учреждена ежегодная национальная премия в области кардиологии «Пурпурное сердце». Экспертный совет Премии возглавили: директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росздрава, главный кардиолог Минздравсоцразвития РФ, президент Всероссийского научного общества кардиологов Рафаэль Оганов (Председатель Экспертного совета), председатель комитета Государственной думы РФ по охране здоровья Ольга Борзова (сопредседатель Экспертного совета) и президент Российско-

го медицинского общества по гипертонии, руководитель отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Ирина Чазова. Председателем Попечительского совета стал доктор Ласло Почайи, генеральный директор Представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС».

Экспертный совет Премии, в который вошли 26 ведущих российских кардиологов, уже приступил к рассмотрению заявок на участие в номинациях. География «Пурпурного сердца» не ограничивается Москвой и Санкт-Петербургом.

Заявки приходят из самых различных регионов страны, таких как Калининградская, Мурманская область, Хабаровский край, республика Башкирия и многих других.

Уже сформирована обширная база номинантов, претендующих на звание «Медицинское учреждение года». В этой номинации участвуют более 150 российских научно-исследовательских институтов, лечебно – профилактических и образовательных учреждений.

Организационный комитет и экспертный совет в ходе обсуждения целей и задач Премии приняли однозначное решение, что полноценная борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями невозможна без широкого освещения этой проблемы в прессе. Необходимо привлечь общественное внимание к статистике заболеваемости и смертности, способствовать актуализации профессии врача-кардиолога, стимулировать специалистов к применению новейших технологий и методик в своей научно-исследовательской и практической деятельности. В итоге было принято решение учредить еще одну специальную номинацию для средств массовой информации, активно освещающих проблематику сердечно-сосудистых заболеваний. Участниками данной номинации могут стать любые государственные и частные средства массовой информации, уделяющие внимание вопросам борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями: газеты и журналы, радио, телевидение и электронные СМИ. В ее рамках существуют две подноминации:

- Лучший научно-популярный материал по кардиологии.
- Лучшее освещение проекта «Пурпурное сердце».

Кроме специальной номинации для СМИ, премия "Пурпурное сердце" будет вручаться в пяти номинациях, которые охватят все области кардиологии:

1. Гордость российской кардиологии.
2. Будущее российской кардиологии.
3. Лучший кардиологический проект года.
4. Медицинское учреждение года.
5. Мэтр кардиологии.

Узнать подробности о премии и подать заявки на участие все желающие могут на официальном сайте ежегодной национальной премии для специалистов в области кардиологии «Пурпурное сердце» www.purpleheart.ru.

Организационный комитет и экспертный совет Премии «Пурпурное сердце» обозначили ее цель – выбрать и наградить лучших отечественных специалистов-кардиологов, определить самые передовые российские медицинские учреждения, работающие в области диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также отметить наиболее успешные научные и образовательные проекты в области кардиологии.

Специалисты Всероссийского научного общества кардиологов бьют тревогу: на сегодняшний день в России сложилось тяжелое демографическое положение, а при сохранении нынешней динамики заболеваемости к 2050 году россиян может стать еще на 30 млн. меньше, чем сегодня.

Рафаэль Оганов, президент Всероссийского научного общества кардиологов, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росздрава, главный кардиолог Минздравсоцразвития РФ: «Если смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России будет такой же, как сегодня, то из 100 тыс. родившихся мальчиков лишь половина доживет до 60 лет. Каждый год в нашей стране от болезней сердца и сосудов умирает около 1,3

млн. человек, при этом треть из них составляют люди трудоспособного возраста. В России ежегодно регистрируется 20 млн. больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Из всех смертельных случаев от ССЗ до 90% происходят в результате ишемической болезни сердца и инсульта. За последние 15 лет смертность именно от этих заболеваний возросла в 1,5 раза и уже в 3 раза превышает среднеевропейские показатели».

По словам Р.Г. Оганова, благодаря новой премии мы узнаем новые имена, увидим новые перспективные проекты. Для специалистов-кардиологов участие в премии «Пурпурное сердце» – это возможность получить то, что является основополагающим фактором для дальнейшего карьерного и профессионального роста, – уникальный шанс принять участие в крупнейших российских и международных научных мероприятиях в области кардиологии, получить информацию о новейших технологиях и методах лечения ССЗ из первых уст от ведущих мировых специалистов, мэтров кардиологии.

Доктор Ласло ПОЧАЙИ, председатель Попечительского совета Премии, Генеральный директор Представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в России: «Компания «ЭГИС», традиционно специализирующаяся на производстве современных препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, вносит свой вклад в борьбу с болезнями, отвоевывая у них многие и многие человеческие жизни. Мы особое внимание уделяем научной, социальной и общественной работе, являясь постоянным партнером ведущих научных обществ, участниками образовательных программ для врачей и социальных программ для пациентов. Обладая обширной региональной сетью, в которой работает более чем 300 сотрудников, и пользуясь связями с врачами из самых отдаленных субъектов Российской Федерации, в качестве основной задачи для себя ставим работу с претендентами. Для них участие в проекте «Пурпурное сердце» может стать уникальной возможностью продемонстрировать свои знания, опыт, наработки, программы перед ведущими специалистами в области кардиологии – участниками экспертного совета Премии во главе с Рафаэлем Гегамовичем Огановым и Ириной Евгеньевной Чазовой».

По общему мнению участников конференции, главная цель Премии «Пурпурное сердце» – привлечь общественное внимание к статистике заболеваемости и смертности, способствовать актуализации профессии врача-кардиолога, стимулировать специалистов к применению новейших технологий и методик в своей научно-исследовательской и практической деятельности.

Ирина Чазова, президент Российского медицинского общества по гипертонии, руководитель отдела системных гипертоний Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова: «Кардиология в нашей стране очень долго находилась в тяжелом положении и только в последнее время ситуация стала меняться к лучшему. Учреждение национальной кардиологической премии – это новый серьезный стимул для развития передовых методов диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя премия и не предполагает материального вознаграждения, лауреаты получают моральную и профессиональную поддержку. Это очень важно, поскольку сейчас в обществе нет должного отношения к медикам. Наши дети не хотят работать врачами. Именно поэтому необходимо восстановить престиж этой важной профессии».

Своевременное информирование ведущих кардиологов и терапевтов о новейших методах профилактики и лечения позволит снизить рост сердечно-сосудистых заболеваний

16-19 декабря 2008 года в Костроме прошел межрегиональный семинар образовательной программы ВНОК «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». Совместная инициатива Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и московского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) третий год подряд объединяет ведущих специалистов для обсуждения текущих проблем в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В этом году в центре внимания российских кардиологов были актуальные вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и снижения сердечно-сосудистого риска.

Причин для беспокойства у ведущих кардиологов страны довольно много, но главная состоит в том, что Россия давно укрепила в списке стран с наиболее высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Согласно статистическим данным, ежегодно у нас в стране от сердечно-сосудистых заболеваний умирает около 1,3 млн. человек, а каждый десятый житель России в возрасте 35-50 лет страдает кардиологическими заболеваниями. В целом, заболевания сердечно-сосудистой системы наблюдаются почти у 60% россиян, а самая частая причина вызова «Скорой помощи» - жалобы на боли в сердце.

К основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний у нас в стране относятся повышенное артериальное давление (35,5%), повышенный уровень холестерина (23%), курение (17,1%), недостаток фруктов и овощей (12,9%), избыточная масса тела (12,5%), алкоголь (11,9%), гиподинамия (9%). Особенностью для России является то, что на фоне высоких уровней этих традиционных факторов риска значительное влияние на здоровье населения оказывают психосоциальные факторы. По мнению российских кардиологов, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в основном, зависит от особенностей образа жизни и связанных с ними факторов риска. Замедлить развитие заболевания как до, так и после появления клинических симптомов можно, в первую очередь, за счет изменения образа жизни и, соответственно, уменьшения факторов риска.

Вместе с тем, большое значение в процессе предотвращения сердечно-сосудистой катастрофы приобретает своевременное информирование специалистов о новейших методах профилактики и лечения такого рода заболеваний. Во многом благодаря заинтересованности со стороны практикующих кардиологов и терапевтов из российских регионов и получила развитие образовательная программа ВНОК.

Фактически, основная цель этой программы состоит в поэтапном обучении ведущих кардиологов и передаче знаний региональным специалистам. Именно поэтому презентации представителей ВНОК, в первую очередь, носили практическую направленность. Участникам семинара особенно запомнились выступления Сергея Юрьевича Марцевича, профессора, д.м.н., зав. отделом профилактической фармакотерапии ГНИЦ Профилактической медицины, руководителя секции «Рациональная фармакотерапия» ВНОК, зам. главного редактора журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», Владимира Валентиновича Якусевича, профессора, д.м.н., заведующего курсом клинической фармакологии факультета последипломного образования Ярославской госу-

дарственной медицинской академии, руководителя секции ВНОК, Анны Ивановны Чесниковой, д.м.н., профессора кафедры внутренних болезней РостГМУ, а также Анастасии Валерьевны Федотовой, к.м.н., доцента кафедры неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ, и Ирины Викторовны Поморцевой, к.м.н., доцента, руководителя международного учебного центра компании ЭГИС. Особенное внимание в презентации И.В. Поморцевой и А.В. Федотовой было уделено взаимодействию врача и пациента. Это выступление охватило различные аспекты эффективного взаимодействия и включало описание психологических типов личностей пациентов и специальных техник по их распознаванию.

Учитывая такое распространенное у нас в стране, да и во всем мире явление, когда более трети пациентов не выполняют предписания врача и не следуют его рекомендациям, повышение доверия между врачом и пациентом – один из ключевых моментов эффективного лечения. Среди причин, по которым пациентами не выполняются назначения и рекомендации врачей, специалисты называют, в частности, переключение на более экономичные препараты (40% случаев) и отсутствие контроля со стороны врача (58% случаев). По мнению авторов, знание и использование концепции психосоциальных типов – важнейший фактор повышения эффективности контакта «врач-пациент». Вместе с тем, назначение препаратов давно существующей на рынке фармацевтической компании, предлагающей лекарства по максимально комфортным ценам, способно снизить риск отказа от лечения из-за слишком высокой стоимости. «Мы верим тем, кого лучше знаем», - резюмируют авторы презентации, очевидно, имея в виду не только более тесный контакт врача и пациента, но и возможность назначения эффективных и проверенных препаратов, производимых фармацевтическим заводом «Эгис».

Как отметил в своем приветственном слове д-р Ласло Почайи, генеральный директор российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», председатель почетного совета первой национальной премии в области кардиологии «Пурпурное сердце», созданная экспертами ВНОК образовательная программа способна в достаточно короткие сроки путем проведения выездных практических мероприятий наиболее полно информировать региональных специалистов о новых способах диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. «Поддержка подобных образовательных программ для компании «ЭГИС» - одно из важнейших направлений деятельности, которому компания уделяет особое внимание. В общем объеме производимых компанией «ЭГИС» лекарственных средств 29% приходится именно на препараты для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний», - пояснил Др. Ласло Почайи.

Дополнительная информация:

Елена Алеева

PRESSTO Public Communications

тел./факс +7 (495) 921-35-23

моб. тел. +7 (916) 689-41-95

e-mail: e.aleeva@pressto.ru

http://www.pressto.ru

ПРАВИЛА предоставления и публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4 от 18.12.06), Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

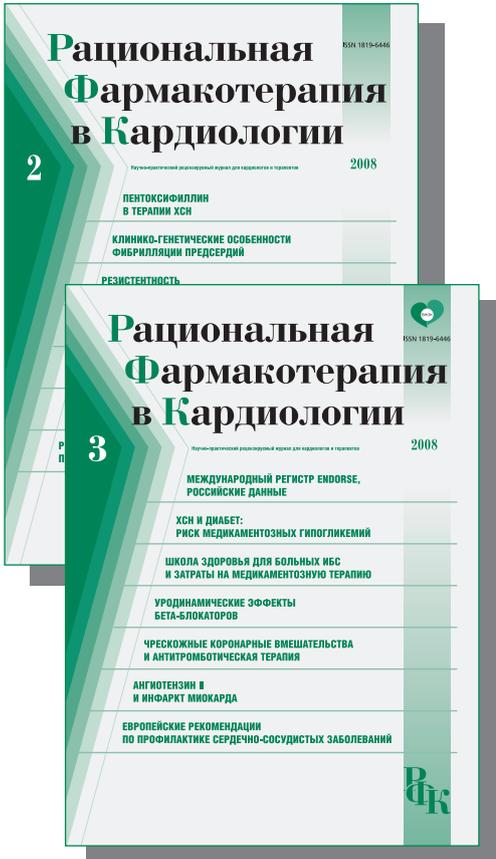
110990 Москва, Петровригский пер., 10, каб. 117, 119.

Тел.: (495) 625-37-49;

или по электронному адресу: E-mail: pharmltherc@mtu-net.ru, rpc@sticom.ru

- Статью (или сопроводительное письмо) должны подписать все авторы. В случае передачи статьи в Редакцию по электронной почте к отправлению должна быть приложена сканированная копия первой страницы статьи (или сопроводительного письма) с подписями авторов.
- Вначале пишется название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, их должности, полное название всех учреждений, из которых вышла статья, с обязательным указанием полного почтового адреса (с индексом) также для всех учреждений.
- В обязательном порядке следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон, адрес электронной почты (e-mail). При опубликовании статьи данный автор будет указан как ответственный за переписку с читателями.**
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.
- Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материал и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
- Статья должна быть напечатана шрифтом 12 pt на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.
- Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте.
- Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
- К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

- Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
- Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. **Список литературы следует составить в порядке цитирования авторов.**
- В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.». Примеры оформления библиографического списка:
Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. J Am Coll Cardiol 1984;4:1222-30.
Алексеева Н.П., Белова Е.В., Ларин В.Г. и др. Возможность использования небиоволола у женщин с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Кардиология 2003;(10):72-5.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
- Редколлегия имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
- Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обновление произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведение произведения в журнале и в сети Интернет; распространение экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевод рукописи (материалов); экспорт и импорт экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.
- Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования на территории Российской Федерации и за ее пределами.
- Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
- Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
- За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.
- Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
- Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- В случае публикации материала в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения выдать каждому автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Для этого в направлении в редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовый адрес автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



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 2009 год через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2009 год (6 номеров)
Для индивидуальных подписчиков	900 руб
Для предприятий и организаций	1440 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

2009

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(ИНН получателя платежа)
(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 _____

Плательщик (подпись)

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(ИНН получателя платежа)
(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.

Квитанция

Кассир _____

Плательщик (подпись)

Защищая сосуды, пролеживает жизнь



ХАРТИЛ (рамиприл). **Форма выпуска.** Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** **Артериальная гипертензия:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней):** начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Недиабетическая или диабетическая нефропатия:** начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина - менее 20 мл/мин.

Регистрационный номер: ЛС-000346 от 03.06.2005.

ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14, 28



Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва
123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 789-66-31
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:
Санкт-Петербург: (812) 313-01-05, Ростов-на-Дону: (863) 263-86-67



ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный анти тромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 200 миллионов всего пациентов



КЛЕКСАН®
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

Краткая информация о препарате Клексан®.

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг эноксапарина натрия. Фармакологические свойства эноксапарина – низкомолекулярный гепарин, оказывающий анти тромботическое действие. **Показания к применению:** Профилактика венозных тромбозов и эмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме. Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Профилактика образования тромба в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится подкожно. Его нельзя вводить внутримышечно! Взрослые: профилактика венозных тромбозов и эмболий: при наличии умеренного риска – 20 мг один раз в день в течение 7-10 дней; при высоком риске – 40 мг/сут. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями: 40 мг один раз в день в течение 6-14 дней. Лечение венозных тромбозов и эмболий: 1.5 мг/кг один раз в день или 1 мг/кг 2 раза в сутки. Длительность: в среднем 10 дней (пока не будет достигнута адекватная антикоагуляция на фоне приема пероральных антикоагулянтов). Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг каждые 12 ч. в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2-8 дней (до стабилизации клинического состояния). Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа: 1 мг/кг в артериальный участок шунта в начале диализа (одной дозы обычно достаточно для 4-часового сеанса). Пожилые: коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек необходимо корректировать дозу препарата в зависимости от клиренса эндогенного креатинина. При клиренсе эндогенного креатинина менее 30 мл/мин. Клексан® вводится из расчета 1 мг/кг массы тела один раз в сутки с лечебной целью и 20 мг один раз в сутки с профилактической целью. Режим дозирования не касается случаев гемодиализа. При легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным; состояния и заболевания, сопровождающиеся высоким риском кровотечений: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма, геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, гепарининдуцированная тромбоцитопения, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Не рекомендуется применение Клексана® у беременных женщин с искусственными клапанами сердца. **Специальные предостережения и особые указания:** до и во время лечения следует регулярно контролировать число тромбоцитов. Используют с осторожностью при следующих состояниях: нарушения гемостаза, язвенная болезнь в анамнезе, недавно перенесенный ишемический инсульт, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, диабетическая ретинопатия, вскоре после неврологических или офтальмологических операций, тяжелый сахарный диабет, недавние роды, эндокардит бактериальный, перикардит, внутриматочная контрацепция, тяжелая травма, открытые раны на больших поверхностях, одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза. Установку или удаление катетера для эпидуральной анестезии следует проводить не ранее, чем через 10-12 ч. после введения профилактической дозы препарата. Чрескожные вмешательства на коронарных артериях: см. полную инструкцию по применению. Искусственные клапаны сердца: не рекомендуется (эффективность и безопасность не установлены). **Взаимодействие:** необходимо отменить салицилаты, НПВП, системные кортикостероиды, декстран, антиагреганты, тромболитики и антикоагулянты, за исключением тех случаев, когда они необходимы. **Беременность и кормление грудью:** не следует применять, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой: Клексан® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами. **Побочное действие:** кровотечение. При развитии кровотечения отменить введение препарата, установить причину и начать соответствующую терапию. После подкожной инъекции эноксапарина может наблюдаться боль, гематома и легкое местное раздражение. Возможно развитие незначительно выраженной проходящей бессимптомной тромбоцитопении. Описано бессимптомное и обратимое увеличение активности печеночных ферментов. Информацию о нежелательных явлениях, развивавшихся менее чем у 1% больных, см. в полной инструкции по применению. **Передозировка:** при передозировке антикоагулянтный эффект в значительной степени нейтрализовать медленной внутривенной инфузией протамина сульфата. Доза протамина должна соответствовать дозе эноксапарина (например, 1 мг протамин нейтрализует действие 1 мг эноксапарина). Анти-Ха активность эноксапарина полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%).

Регистрационный номер: П №014462/01-180908. Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

ВЛЕНО.08.10.16

Представительство АО "Санofi-авентис груп" (Франция), 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru


sanofi aventis
Главное здоровье